

ISSN 2227-1848



УЛЬЯНОВСКИЙ  
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ



№4

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 10.12.2018.  
Дата выхода в свет 10.12.2018.

Формат 60×84 1/8.  
Усл. печ. л. 20,6. Тираж 500 экз.  
Заказ № 163 /

# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 4**  
**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 (Пушино, 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. Кривошеков (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. Филишпов (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  
№ ФС77-47790, December 14, 2011.

ISSN 2227-1848

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

Circulates  
on the territory  
of the Russian Federation  
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011  
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":  
44070

The journal is available  
in the editor's office

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

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

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

Sent for the press 10.12.2018.  
Date of the press 10.12.2018.

Format 60×84 1/8.  
Print. page 20,6.  
Circulation is 500 copies.  
Order No. 163 /

# ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

**№ 4**  
**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>
<b>Радайкина О.Г., Власов А.П., Мышкина Н.А.</b> РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ .....	<b>8</b>
<b>Скворцов Д.Ю., Рузов В.И., Гимаев Р.Х., Закураева К.А., Ланков В.А.</b> ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА С ВОЗНИКНОВЕНИЕМ ПОВТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ .....	<b>18</b>
<b>Каменских Е.М., Толмачев И.В., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Королева Е.С., Алифирова В.М., Бразовский К.С., Колупаева Е.С.</b> ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОСЕТИ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ ВИДЕОЗАХВАТА В ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ .....	<b>24</b>
<b>Крючков Ю.А., Шуковский Н.В., Шоломов И.И., Руннова А.Е., Журавлев М.О.</b> ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С МОТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНСУЛЬТА .....	<b>32</b>
<b>Семикова Д.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А., Уренева Р.В., Белова Н.В., Максимов А.М., Слесарева Е.В., Машин В.В.</b> БИОПСИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ .....	<b>40</b>
<b>Antignani P.L., Allegra C.</b> CAN THE TREATMENT OF DVT WITH RIVAROXABAN REDUCE THE INCIDENCE OF POSTTHROMBOTIC SYNDROME? .....	<b>50</b>
<b>Нурмухаметова Э.Т., Шляпников М.Е.</b> ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КОЖИ У ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ В РАННЕМ ПОСЛЕЭМБОЛИЗАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ .....	<b>56</b>

<b>ФИЗИОЛОГИЯ.....</b>	<b>64</b>
<b>Иванов П.В., Михайлова Е.А., Пухов А.М.</b> ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА НА ВЕРТИКАЛЬНУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ ЧЕЛОВЕКА .....	64
<b>Ланская О.В., Ланская Е.В.</b> ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПЛАСТИЧНОСТИ МОТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЗАНЯТИЯХ РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ СПОРТА.....	73
<b>Дорохов Е.В., Коваленко М.Э., Косолапова И.В., Бондарева Е.Н.</b> ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ И БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С АНОМАЛИЯМИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ.....	82
<b>Александров В.Г., Кокурина Т.Н., Рыбакова Г.И., Туманова Т.С., Александрова Н.П., Филаретова Л.П.</b> ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ГОРМОНА ДЕКСАМЕТАЗОНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ АНЕСТЕЗИРОВАННОЙ КРЫСЫ .....	91
<b>Косян Д.Б., Яушева Е.В., Русакова Е.А., Сипайлова О.Ю.</b> ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ SiO <sub>2</sub> , Zn и ZnO ПРИ ДЕЙСТВИИ УФ-СВЕТА.....	99
<b>Степаненко И.Г., Лузин В.И., Морозов В.Н., Морозова Е.Н.</b> ВЛИЯНИЕ 60-ДНЕВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ И ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ КОСТНОГО МИНЕРАЛА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ КРЫС .....	107
<b>Фокина Н.А., Урядова Г.Т., Тяпкин А.Ю., Шорина Л.Н., Карпунина Л.В.</b> ДЕЙСТВИЕ ЭКЗОПОЛИСАХАРИДОВ МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ НА ПРОЦЕСС ЗАЖИВЛЕНИЯ ОЖОГОВ У КРЫС.....	117
<b>ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ .....</b>	<b>124</b>
<b>Сулейманов Р.А., Бактыбаева З.Б., Валеев Т.К., Рахматуллин Н.Р., Иванов Д.Е., Спирин В.Ф.</b> ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ НА ТЕРРИТОРИЯХ ДОБЫЧИ И ТРАНСПОРТА НЕФТИ.....	124
<b>Нефедьева Т.А., Благовещенская Н.В.</b> КАЧЕСТВО РОДНИКОВОЙ ВОДЫ УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ .....	143
<b>Кондратенко О.В.</b> ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МИКРОФЛОРЫ ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ВОЗМОЖНОСТЬ ВНЕСТАЦИОНАРНОЙ КОЛОНИЗАЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ .....	156
<b>Алиева Е.В., Болтачева К.М., Тимченко Л.Д., Бондарева Н.И., Добрыня Ю.М.</b> АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЧАЙНОГО ГРИБА.....	166
<b>СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ.....</b>	<b>172</b>

# CONTENTS

<b>CLINICAL MEDICINE .....</b>	<b>8</b>
<b>Radaykina O.G., Vlasov A.P., Myshkina N.A.</b> ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CARDIOVASCULAR SYSTEM PATHOLOGY .....	8
<b>Skvortsov D.Yu., Ruzov V.I., Gimaev R.Kh., Zakuraeva K.A., Lankov V.A.</b> CORRELATION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL HEART PARAMETERS TO REPETITIVE CEREBROVASCULAR DISTURBANCES IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE.....	18
<b>Kamenskikh E.M., Tolmachev I.V., Zhukova N.G., Zhukova I.A., Koroleva E.S., Alifirova V.M., Brazovskiy K.S., Kolupaeva E.S.</b> APPLICATION OF NEURONETS FOR MOTOR DISTURBANCE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH PARKINSON DISEASE USING VIDEO CAPTURE TECHNOLOGY IN VIRTUAL REALITY .....	24
<b>Kryuchkov Yu.A., Shchukovskiy N.V., Sholomov I.I., Runnova A.E., Zhuravlev M.O.</b> ASSESSMENT OF ELECTROENCEPHALOGRAPHY RESULTS IN REHABILITATION OF AFTER-STROKE PATIENTS WITH MOTOR DISORDERS .....	32
<b>Semikova D.A., Suponeva N.A., Grishina D.A., Urenea R.V., Belova N.V., Maksimov A.M., Slesareva E.V., Mashin V.V.</b> BIOPSY OF PERIPHERAL NERVES IN DIAGNOSTICS OF POLYNEUROPATHY .....	40
<b>Antignani P.L., Allegra C.</b> CAN THE TREATMENT OF DVT WITH RIVAROXABAN REDUCE THE INCIDENCE OF POSTTHROMBOTIC SYNDROME? .....	50
<b>Nurmukhametova E.T., Shlyapnikov M.E.</b> LASER DOPPLER FLOWMETRY AS TECHNIQUE ESTIMATING REGULATORY MECHANISMS OF SKIN MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH UTERINE FIBROID IN EARLY POST-EMBOLIZATION PERIOD .....	56

<b>PHYSIOLOGY .....</b>	<b>64</b>
<b>Ivanov P.V., Mikhailova E.A., Pukhov A.M.</b> EFFECT OF SPINAL CORD ELECTROSTIMULATION ON HUMAN VERTICAL STABILITY .....	64
<b>Lanskaya O.V., Lanskaya E.V.</b> PHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF MOTOR SYSTEM PLASTICITY WHILE DOING SPORTS .....	73
<b>Dorokhov E.V., Kovalenko M.E., Kosolapova I.V., Bondareva E.N.</b> FUNCTIONAL STATUS OF MASTICATORY MUSCLES AND BUCCAL EPITHELIUM IN CHILDREN WITH DENTITION ANOMALIES .....	82
<b>Aleksandrov V.G., Kokurina T.N., Rybakova G.I., Tumanova T.S., Aleksandrova N.P., Filaretova L.P.</b> EFFECTS OF SYNTHETIC GLUCOCORTICOID DEXAMETHONE HORMONE ON CARDIOVASCULAR SYSTEM OF ANESTHETIC RATS .....	91
<b>Kosyan D.B., Yausheva E.V., Rusakova E.A., Sipaylova O.Yu.</b> ESTIMATION OF TOXICITY OF SiO <sub>2</sub> , Zn, AND ZnO NANOPARTICLES UNDER UV LIGHT .....	99
<b>Stepanenko I.G., Luzin V.I., Morozov V.N., Morozova E.N.</b> EFFECT OF 60-DAY SODIUM BENZOATE AND IONIZING RADIATION ON ULTRASTRUCTURE OF MANDIBULAR BONE MINERAL IN RAT .....	107
<b>Fokina N.A., Uryadova G.T., Tyapkin A.Yu., Shorina L.N., Karpunina L.V.</b> EFFECT OF EXOPOLYSACCHARIDES OF LACTIC ACID BACTERIA ON BURN HEALING IN RATS.....	117
<b>GENERAL BIOLOGY.....</b>	<b>124</b>
<b>Suleymanov R.A., Baktybaeva Z.B., Valeev T.K., Rakhmatullin N.R., Ivanov D.E., Spirin V.F.</b> ENVIRONMENTAL AND HYGIENIC ENVIRONMENTAL CHARACTERISTICS AND PUBLIC HEALTH ON THE TERRITORIES OF CRUDE OIL PRODUCTION AND TRANSPORTATION.....	124
<b>Nefed'eva T.A., Blagoveshchenskaya N.V.</b> QUALITY OF SPRING WATER IN ULYANOVSK REGION.....	143
<b>Kondratenko O.V.</b> IMPACT OF MICROFLORA OF ENVIRONMENTAL MEDIUM ON AMBULATORY AIRWAY COLONIZATION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS .....	156
<b>Alieva E.V., Boltacheva K.M., Timchenko L.D., Bondareva N.I., Dobrynya Yu.M.</b> ANTIBACTERIAL POTENTIAL AND PROSPECTS FOR KOMBUCHA USE.....	166
<b>INFORMATION ABOUT THE AUTHORS .....</b>	<b>172</b>

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.1:616-018.74-092  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22685

## РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

О.Г. Радайкина, А.П. Власов, Н.А. Мышкина

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

e-mail: Olgarus5@yandex.ru

*Обзор литературы посвящен роли эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых заболеваний: гипертонической болезни, атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. Цель обзора – определить вклад дисфункции эндотелия в патогенез данных заболеваний.*

*Эндотелий рассмотрен как единый паракринный орган, распределенный по всей поверхности человеческого тела. Проанализировано функционирование эндотелия в физиологических условиях и факторы, влияющие на нарушение его функционирования. Описана выработка эндотелиальными клетками разнонаправленных медиаторов, в т.ч. оксида азота, и вскрыты их функции. Оксид азота представлен как универсальный ключевой ангиопротективный фактор и антиатеросклеротический агент. Выявлена определяющая роль гемодинамического фактора в выработке оксида азота на начальных этапах гипертонической болезни. Описан процесс синтеза оксида азота, образования промежуточных веществ и их влияния на сосуды. Установлено модулирующее влияние оксида азота на другие медиаторы, его участие в регуляции ремоделирования и развития атеросклеротических изменений сосудистой стенки. Рассмотрена реакция эндотелия на снижение выработки оксида азота в ответ на действие факторов, приводящих к повреждению эндотелия. Выявлена роль других вазодилатирующих агентов при снижении уровня оксида азота. В частности, роль ангиотензина II, оказывающего мощное вазоконстрикторное действие на артериальные сосуды, стимулирующего выработку цитокинов и тем самым инициирующего воспалительный процесс в сосудистой стенке. Рассмотрены некоторые медикаментозные и немедикаментозные пути улучшения функций эндотелия.*

**Ключевые слова:** эндотелий, дисфункция эндотелия, оксид азота, патология сердечно-сосудистой системы.

Новое представление о процессе развития патологии в цепи сердечно-сосудистого континуума обусловило активное изучение сосудистого эндотелия. Многочисленными исследованиями доказана роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в возникновении и развитии ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) [1–5].

Впервые о самостоятельной роли сосудистого эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott и Zawadzki, опубликованной в журнале Nature в 1980 г. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному

изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как «серечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями».

Последующие исследования доказали, что эндотелий – это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая

атеросклероз, АД, ИБС, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), и который участвует в воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, в развитии диабета, тромбоза, сепсиса, росте злокачественных опухолей и т.д.

Цель данного обзора – рассмотреть вклад дисфункции эндотелия в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний и возможные пути воздействия на ЭД.

ЭД является одним из самых ранних признаков поражения сосудов и обычно обнаруживается прежде, чем проявляется любой ангиографический или ультразвуковой признак поражения сосудов.

Исследования последних лет убедительно показали важную и самостоятельную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний многогранен и связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессе атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки и т.д.

В привычном человеческому сознанию виде эндотелий представляет собой орган массой 1,5–1,8 кг (сопоставимой с массой печени) или непрерывный монослой эндотелиальных клеток длиной 7 км; площадь поверхности эндотелия составляет около 600 м<sup>2</sup> (площадь футбольного поля), количество клеток –  $1 \times 10^{10}$  [4, 7]. Эта тонкая полупроницаемая мембрана, выстилающая изнутри сердце и сосуды, непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ, поэтому в настоящее время комплекс клеток эндотелия рассматривают как гигантский паракринный орган, распределенный по всей поверхности человеческого тела [4, 8].

Эндотелий вырабатывает вазодилататоры и антиагреганты (оксид азота (NO), брадикинин, простаглицлин, простагландин E<sub>2</sub>, эндотелиальный фактор гиперполяризации), вазоконстрикторы и проагреганты (эндотелин-1, ангиотензин II (АТ II), серотонин, простагландин F<sub>2α</sub>, лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, тромбоксан A<sub>2</sub>), гепарин, активаторы плазминогена, фак-

торы роста [7, 9, 10]. Он обладает сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью, ему принадлежит чрезвычайно важная роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, ремоделировании сосудов, ангиогенезе [11, 12].

Эндотелий выполняет барьерную функцию, заключающуюся в поддержании гомеостаза путем сохранения динамического равновесия ряда разнонаправленных процессов.

В норме в ответ на раздражающие стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза ряда веществ, приводящих к расслаблению гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. Важнейшим среди этих веществ является NO, обеспечивающий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие [10]. Оксид азота синтезируется из гуанидинового атома азота L-аргинина NO-синтазой [2, 13]. В синтезе NO участвует также ацетилхолин, стимулирующий рецепторы на мембранах клеток эндотелия [14, 15]. В ГМК гуанилатциклаза превращает NO в циклический гуанозинмонофосфат. Последний приводит к дилатации кровеносных сосудов, в т.ч. венечных артерий [1, 13].

Помимо вазодилатирующей, NO выполняет ряд других важных функций: модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, участвует в регуляции ремоделирования сосудистой стенки, подавляет экспрессию провоспалительных генов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, ингибирует миграцию и пролиферацию ГМК [16].

В физиологических условиях преобладает высвобождение факторов расслабления. В нормально функционирующем эндотелии небольшое количество NO постоянно выделяется для поддержания сосудов в состоянии дилатации. Одним из основных стимуляторов синтеза NO является брадикинин, образующийся в крови под воздействием ферментов калликреина и XII фактора свертывания крови.

Брадикинин наряду с NO является основным модулятором вазодилатации [17]. Однако в периферических венах и больших церебральных артериях нормальный эндотелий склонен высвобождать вазоконстрикторные вещества (супероксид-анион, тромбоксан  $A_2$ ) [2].

В интактном эндотелии основным физиологическим стимулом к высвобождению NO является давление потока крови на стенку сосуда. В местах турбулентного потока крови нарушается нормальное (вдоль сосуда) ориентирование клеток эндотелия и уменьшается выделение NO. Именно гемодинамический фактор при гипертонической болезни является одним из главных в инициации раннего атеросклеротического поражения сосудов [10].

Кроме NO, к другим вазодилатирующим агентам, образующимся в эндотелии, относятся простаглицлин, эндотелиальный фактор гиперполяризации, натрийуретический пептид С-типа и др. Считается, что действие этих факторов становится важным агентом регуляции сосудистого тонуса при снижении уровня NO [4, 11].

В последние годы публикуется много экспериментальных и клинических работ, посвященных роли ЭД в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, АГ, ИБС, инфаркт миокарда и др.) [9, 11]. Некоторые исследователи связывают проявления дисфункции эндотелия с недостатком продукции или биодоступности NO в стенке артерий [15], другие – с дисбалансом между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов – с другой [16]. Основную роль в механизме развития ЭД играют окислительный стресс [18], продукция мощных вазоконстрикторов (эндпероксида, эндотелины, АТ II), а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют продукцию NO [19]. При длительном воздействии повреждающих факторов (гемодинамическая перегрузка, гипоксия, интоксикация, воспаление) происходит истощение и извращение функции эндотелия, и ответом на обычные стиму-

лы становятся вазоконстрикция, пролиферация элементов сосудистой стенки и тромбообразование [4].

Нормально функционирующий эндотелий отличается непрерывная базальная выработка NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина. Это необходимо для поддержания нормального базального тонуса сосудов [8]. В то же время NO обладает ангиопротективными свойствами, подавляя пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов [20], предотвращая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование), прогрессирование атеросклероза.

NO обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов [21]. Таким образом, NO является универсальным ключевым ангиопротективным фактором.

В настоящее время доказано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции таких процессов, как дилатация и констрикция сосудов, адгезия тромбоцитов, рост ГМК сосудов [20]. Таким образом, эндотелиальная функция может быть определена как баланс противоположно действующих начал: релаксирующих и констрикторных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов.

Вазодилатирующую функцию эндотелия обеспечивает продукция эндотелиальных факторов релаксации: NO, простаглицлина и эндотелиального гиперполяризирующего фактора [22]. Среди них основное значение имеет NO.

В настоящее время известно, что из большого числа биологически активных веществ, секретируемых эндотелием, именно NO регулирует активность других медиаторов.

Оксид азота предотвращает пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию. Эта функция сопряжена с действием простаглицлина, который ослабляет агрегацию и адгезию тромбоцитов [20], ингибирует окисление липопротеидов низкой плотности [17], блокирует миграцию моноцитов [23], активизирует

тканевой активатор плазминогена [24], обладает вазорелаксирующей и антиоксидантной активностью, являясь, таким образом, основным антиатеросклеротическим агентом [22].

Ангиотензин II вызывает констрикцию артериальных сосудов и ослабляет эффект NO. АТ II – мощный медиатор окислительного стресса, стимулирующий выработку цитокинов и инициирующий тем самым воспалительный процесс в сосудистой стенке [18]. Поврежденные эндотелиоциты секретируют ферменты, в т.ч. ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который не только участвует в синтезе АТ II, но и усиливает деградацию брадикинина. Ослабление стимуляции брадикининовых рецепторов приводит к снижению синтеза NO и вазоконстрикции. АТ II – прямой фактор роста гладкомышечной ткани, стимулирующий продукцию ингибитора тканевого активатора плазминогена и металлопротеиназ [25]. Брадикинин и АТ II сопряжены с АПФ. Роль последнего в патологии сердечно-сосудистой системы весьма значительна, так как с его помощью синтезируется АТ II – один из основных факторов сосудистого ремоделирования.

Рассматривая функции эндотелия, можно говорить об очень сложном механизме взаимодействия антагонистических медиаторов, а также о регуляции ими различных физиологических эффектов. В большой степени это связано с гетерогенностью эндотелиальных клеток.

Структура эндотелия неоднородна. Эндотелиальные клетки коронарных, легочных, церебральных сосудов существенно различаются по генным и биохимическим признакам, типам рецепторов, набору белков-предшественников, ферментов, трансмиттеров. Эндотелиальные клетки легочной артерии содержат больше АПФ, чем мозговые артерии, и, напротив, секреция АПФ в мозговых артериях происходит быстрее [26]. В экспериментальных работах было показано, что трансэндотелиальная миграция моноцитов максимальна в сонных артериях, меньше в грудной части аорты и минимальна в почечных артериях [27]. Патологические явления в популяциях эндотелиальных клеток также развиваются избирательно: клетки

неодинаково чувствительны к атеросклерозу, ишемическим нарушениям, развитию отека и др. Эти особенности существенны при развитии ЭД и других патологий.

С ЭД ассоциируются все основные факторы риска развития атеросклероза: АГ [21, 22], гиперхолестеринемия [28], сахарный диабет [29], курение [30], гипергомоцистемия [31]. Нарушения в функции эндотелия, по-видимому, занимают одно из первых мест в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний (преэклампсия [32], ХСН [33], ИБС [22, 34]).

Патогенез этих болезней связан с нарушением дисбаланса эндотелиальных субстанций – усилением роли одних и ослаблением функционирования других. Основное значение в механизме развития дисфункции эндотелия, как указано выше, имеют окислительный стресс [18, 19, 35, 36], продукция мощных вазоконстрикторов (эндопероксиды, эндотелины, АТ II), а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют продукцию NO [37].

Однако тонкие механизмы этих процессов ясны не до конца. Это могут быть повреждения клеточных мембран, нарушение внутриклеточных механизмов регуляции, нейроэндокринные изменения, дефицит L-аргинина (хотя проведенные исследования свидетельствуют о том, что нарушение синтеза NO не связано с уровнем L-аргинина [38, 39]), ускоренная инактивация эндотелиального релаксирующего фактора при высоком уровне свободных кислородных радикалов [40], избыточная продукция вазоконстрикторов (эндотелинов).

Таким образом, ЭД является одним из ключевых звеньев сердечно-сосудистого континуума. Имеются веские доказательства участия ЭД в генезе артериальной гипертензии, атерогенезе, ишемии миокарда, возникновении коронарного тромбоза, ремоделирования левого желудочка и ХСН.

Важное значение для борьбы с ЭД имеют здоровый образ жизни, в т.ч. рациональное питание (отказ от простых углеводов, жиров животного происхождения), адекватная физическая нагрузка, прекращение курения и злоупотребления алкоголем [21, 41].

Уже показано, что улучшение функции эндотелия предшествует регрессу структурных атеросклеротических изменений [42, 43]. Влияние на вредные привычки – отказ от курения – приводит к улучшению функции эндотелия [44]. Жирная еда способствует ухудшению функции эндотелия у практически здоровых лиц [45]. Прием антиоксидантов (витамины Е, С) способствует коррекции функции эндотелия и тормозит утолщение интимы сонной артерии [46, 47]. Физические нагрузки улучшают состояние эндотелия даже при сердечной недостаточности [48].

Улучшение контроля гликемии у больных с сахарным диабетом само по себе уже является фактором коррекции ЭД [49], а нормализация липидного профиля у пациентов с гиперхолестеринемией приводит к

нормализации функции эндотелия, что значительно уменьшает частоту острых сердечно-сосудистых инцидентов [50].

При этом такое специфическое воздействие, направленное на улучшение синтеза NO, у больных с ИБС или гиперхолестеринемией, как, например, заместительная терапия L-аргинином субстрата NOS-синтазы, также приводит к коррекции ЭД [51].

С целью снижения деградации NO применение витамина С в качестве антиоксиданта также улучшает функцию эндотелия у больных с гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, курением, артериальной гипертензией, ИБС [47]. Эти данные свидетельствуют о реальной возможности воздействовать на систему синтеза NO вне зависимости от причин, вызвавших его дефицит.

## Литература

1. Алмазов В.А., Беркович О.А., Сытникова М.Ю. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте. Кардиология. 2001; 5 (41): 26–29.
2. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса. Украинский терапевтический журнал. 2004; 1: 14–21.
3. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротических поражений артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции. Фарматека. 2004; 6 (84): 9–10.
4. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Мальшева Н.В. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста. Клиническая геронтология. 2003; 1 (9): 23–28.
5. Щапова Н.Н. Прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и психоэмоциональных нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией в развитии отдаленных сердечно-сосудистых событий: дис. ... канд. мед. наук. Иваново; 2013. 157.
6. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция. Кровообращение и гемостаз. 2003; 2: 4–15.
7. Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Филиппов П.Г., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Куликов К.Г., Дударенко О.П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции. Клиническая фармакология и терапия. 2005; 3 (14): 85–88.
8. Born G., Schwartz C. Vascular endothelium. Stuttgart: Schattauer; 1997. 390.
9. Лизогуб В.Г., Кузько Н.В. Ишемическая болезнь сердца. Киев: Здоровье; 2007: 7–14.
10. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. Украинский кардиологический журнал. 2004; 1: 22–34.
11. Cosentino F., Patton S., d'Uscio L.V., Werner E.R., Werner-Felmayer G., Moreau P., Malinski T., Luscher T.F. Tetrahydrobiopterin alters superoxide and nitric oxide release in prehypertensive rats. J. Clin. Invest. 1998; 191: 1530–1537.
12. Grundy S. Age as a risk factor: you are as old as your arteries. The American J. of Cardiology. 1999; 5 (83): 1455–1457.
13. Братусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма. Украинский ревматологический журнал. 2003; 4: 3–11.
14. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. J. Clin. Invest. 1997; 19: 23–27.
15. Luscher T.F., Tschudi M.R., Wenzel R.R., Noll G. Endotheliale dysfunction und stickstoffmonoxid (NO; Nitric Oxide). Internist. 1997; 38: 411–419.

16. *Затейщиков Д.А., Манушкина Л.О., Кудряшова О.Ю., Чистяков Д.А., Носиков В.В., Баринов В.Г., Шимбалова Т.Е., Затейщикова А.А., Пересыпко М.К., Сидоренко Б.А.* Полиморфизм генов NO-синтазы и рецептора ангиотензина II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2000; 11 (40): 28–32.
17. *Austin M.A.* Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11: 12–14.
18. *Galle J., Heermeier K.* Angiotensin II and oxidized LDL: an unholy alliance creating oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 2585–2589.
19. *Harrison D.G.* Endothelial function and oxidant stress. *Clin. Cardiol*. 1997; 20: 11–17.
20. *Lusher T.E., Barton M.* Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol*. 1997; 10 (suppl. II): 3–10.
21. *Panza J.A., Casino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A.* Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation*. 1993; 87: 1468–1474.
22. *Vanhoutte P.M., Boulanger C.M., Mombouli J.V.* Endothelium – derivative relaxing genes and inhibition of an enzyme of conversion. *J. Cardiol*. 1995; 24: 3–12.
23. *Zeiber A.M., Fisslthaler B., Schray U., Busse R.* Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ. Res*. 1995; 76: 86–98.
24. *Stamler J.S.* Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide. *Cell*. 1994; 74: 931–938.
25. *Dzau V.J.* Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. *Hypertension*. 2001; 37: 1047.
26. *Baudin B., Berard M., Carrier J.L., Legran Y., Drouet L.* The vascular origin of coordinates is determined angiotensin I expression of an enzyme with conversion in endothelial cells. *Hypertension*. 1997; 29: 124–131.
27. *Clozel M., Kuhn H., Hefti F., Baumgartner H.R.* Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 1991; 18: 132–141.
28. *Creager M.A., Cooke J.P., Mendelsohn M.E.* Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J. Clin. Invest*. 1990; 86: 228–234.
29. *Johnstone M.T., Creager S.J., Scales K.M., Cusco J.A., Lee B.K., Creager M.A.* Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1993; 88: 2510–2516.
30. *Zeiber A.M., Schachinger V., Minners J.* Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation*. 1995; 92: 1094–1100.
31. *Chambers J.C., McGregor A., Jean-Marie J., Obeid O.A., Kooner O.A.* Demonstration of Rapid Onset Vascular Endothelial Dysfunction After Hyperhomocysteinemia: An Effect Reversible With Vitamin C Therapy. *Circulation*. 1999: 1156–1160.
32. *Yoshida A., Nakao S., Kobayashi M., Kobayashi H.* Flow-Mediated Vasodilation and Plasma Fibronection Levels in Preeclampsia. *Hypertension*. 2000; 36: 400–404.
33. *Maiorana A., O'Driscoll G., Dembo L., Cheetham C., Goodman C., Taylor R., Green D.* Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Am J. Physiol*. 2000; 279: 1999–2005.
34. *Quyyumi A.A., Dakak N., Andrews N.P., Husain S., Arora S., Gilligan D.M., Panza J.A., Cannon R.O.* Nitric oxide activity in the human coronary circulation: impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J. Clin. Invest*. 1995; 95: 1747–1755.
35. *Cai H., Harrison D.G.* Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. *Circ. Res*. 2000; 87: 840.
36. *Kerr S., Brosnan M.J., McIntyre M., Reid J.L., Dominiczak A.F., Hamilton C.A.* Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium. *Hypertension*. 1999; 33: 1353–1358.
37. *Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M.* Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J. Physiol*. 1986; 250: 822–827.
38. *Casino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A., Hoeg J.M., Panza J.A.* Investigation of decreased availability of nitric oxide precursor as the mechanism responsible for impaired endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic patients. *JACC*. 1994; 23: 844–850.
39. *Panza J.A., Quyyumi A., Callahan T., Epstein S.E.* Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *JACC*. 1993; 21: 1145–1151.

40. Lind L., Grantsam S., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension – A review. *Blood Pressure*. 2000; 9: 4–15.
41. Momboli J.V., Vanhoutte P.M. Endothelial function after converting-enzyme inhibition. *Medicographia*. 1996; 1 (18): 35–40.
42. Benzuly K.H., Padgett R.C., Koul S., Piegors D.J., Armstrong M.L. Functional improvement precedes structural regression of atherosclerosis. *Circulation*. 1994; 89: 1810–1818.
43. Davis S.F., Yeung A.C., Meridith I.T., Charbonneau F., Ganz P., Selwyn A.P., Anderson T.J. Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary artery disease at 1 year post-transplant. *Circulation*. 1996; 93: 457–462.
44. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993; 88: 2140–2155.
45. Vogel R.A., Coretti M.C., Ploinic G.D. Effect of single high-fat meal on endothelial function in healthy subject. *Amer. J. Cardiol*. 1997; 79: 350–354.
46. Azen S.P., Qian D., Mack W.J., Sevanian A., Selzer R.H., Liu C.R., Liu C.H., Hodis H.N. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation*. 1996; 94: 2369–2372.
47. Levine G.V., Erei B., Koulouris S.N., Gerhard M.D., Keaney J.F., Vita J.A. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1996; 93: 1107–1113.
48. Hoving B., Maier V., Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1996; 93: 210–214.
49. Jensen-Urstad K.J., Reichard P.G., Rosfors J.S., Lindblad L.E., Jensen-Urstad M.T. Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood-glucose control in patients with IDDM. *Diabetes*. 1996; 45: 1253–1258.
50. Scandinavian Simvastatin Sunnval Study Investigators. Randomised trial cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383–1389.
51. Crcager M.A., Gallagher S.J., Girerd X.J., Coleman S.M., Dzau V.J., Cooke J.P. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J. Clin. Invest*. 1992; 90: 1242–1253.

## ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CARDIOVASCULAR SYSTEM PATHOLOGY

O.G. Radaykina, A.P. Vlasov, N.A. Myshkina

*Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia*

e-mail: Olgarus5@yandex.ru

*The literature review focuses on the role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease, and chronic heart failure. The purpose of the review is to determine the role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of these diseases.*

*The endothelium is considered as a single paracrine organ distributed over the entire surface of the human body. Endothelium functioning under physiological conditions and factors affecting its functioning are analyzed. The production of multidirectional mediators (including nitric oxide) by endothelial cells and their functions is revealed. Nitric oxide is presented as a universal key angioprotective factor and an anti-atherosclerotic agent. The crucial role of the hemodynamic factor in the production of nitric oxide in the initial stages of hypertension is revealed. The process of nitric oxide synthesis, intermediate substance formation and their effect on the vessels is described. The modulating effect of nitric oxide on other mediators, its role in remodeling regulation and the development of atherosclerotic changes in the vascular wall is established. The endothelium reaction to decrease in nitric oxide production in response to factors leading to endothelium damage is considered. The role of other vasodilating agents in case of decrease in nitric oxide level is revealed, e.g., the role of angiotensin II, which has a powerful vasoconstrictor effect on arterial vessels, stimulates the cytokine production and, thus, initiates an inflammatory process in vascular walls. Some pharmacological and drug-free ways to improve endothelium functions are considered.*

**Keywords:** endothelium, endothelium dysfunction, nitric oxide, cardiovascular pathology.

**References**

1. Almazov V.A., Berkovich O.A., Sytnikova M.Yu. Endotelial'naya disfunktsiya u bol'nykh s debyutom ishemicheskoy bolezni serdtsa v raznom vozraste [Endothelial dysfunction in patients with debut coronary heart disease at various age]. *Kardiologiya*. 2001; 5 (41): 26–29 (in Russian).
2. Babak O.Ya., Shaposhnikova Yu.N., Nemtsova V.D. Arterial'naya gipertenziya i ishemicheskaya bolezni' serdtsa – endotelial'naya disfunktsiya: sovremennoe sostoyanie voprosa [Arterial hypertension and coronary heart disease – endothelial dysfunction: Current state of the problem]. *Ukrainskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2004; 1: 14–21 (in Russian).
3. Belousov Yu.B., Namsaraev Zh.N. Endotelial'naya disfunktsiya kak prichina ateroskleroticheskikh porazheniy arteriy pri arterial'noy gipertenzii: metody korrektsii [Endothelial dysfunction as a cause of atherosclerotic arterial lesions in hypertension: Correction methods]. *Farmateka*. 2004; 6 (84): 9–10 (in Russian).
4. Storozhakov G.I., Vereshchagina G.S., Malysheva N.V. Endotelial'naya disfunktsiya pri arterial'noy gipertonii u patsientov pozhilogo vozrasta [Endothelial dysfunction in elderly patients with arterial hypertension]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2003; 1 (9): 23–28 (in Russian).
5. Shchapova N.N. *Prognosticheskoe znachenie endotelial'noy disfunktsii i psikhoemotsional'nykh narusheniy u patsientov s ishemicheskoy boleznyu serdtsa i arterial'noy gipertenziey v razvitii otdalennykh serdechno-sosudistykh sobytiy* [Prognostic value of endothelial dysfunction and psycho-emotional disorders in the development of remote cardiovascular events in patients with coronary heart disease and arterial hypertension]: dis. ... kand. med. nauk. Ivanovo; 2013. 157 (in Russian).
6. Korkushko O.V., Lishnevskaya V.Yu. Endotelial'naya disfunktsiya [Endothelial dysfunction]. *Krovoobrashchenie i gemostaz*. 2003; 2: 4–15 (in Russian).
7. Yushchuk E.N., Vasyuk Yu.A., Khadzegova A.B., Filippov P.G., Ivanova S.V., Shkol'nik E.L., Kulikov K.G., Dudarenko O.P. Endotelial'naya disfunktsiya pri zabolevaniyakh serdechno-sosudistoy sistemy i metody ee korrektsii [Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases and methods for its correction]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2005; 3 (14): 85–88 (in Russian).
8. Born G., Schwartz C. *Vascular endothelium*. Stuttgart: Schattauer; 1997. 390.
9. Lizogub V.G., Kuz'ko N.V. *Ishemicheskaya bolezni' serdtsa* [Coronary heart disease]. Kiev: Zdorov'e; 2007: 7–14 (in Russian).
10. Lutay M.I. Ateroskleroz: sovremennyy vzglyad na patogenezu [Atherosclerosis: Modern view on pathogenesis]. *Ukrainskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2004; 1: 22–34 (in Russian).
11. Cosentino F., Patton S., d'Uscio L.V., Werner E.R., Werner-Felmayer G., Moreau P., Malinski T., Luscher T.F. Tetrahydrobiopterin alters superoxide and nitric oxide release in prehypertensive rats. *J. Clin. Invest.* 1998; 191: 1530–1537.
12. Grundy S. Age as a risk factor: you are as old as your arteries. *The American J. of Cardiology*. 1999; 5 (83): 1455–1457.
13. Bratus' V.V. Oksid azota kak regulyator zashchitnykh i gomeostaticeskikh reaktsiy organizma [Nitric oxide as a regulator of protective and homeostatic reactions in the body]. *Ukrainskiy revmatologicheskiy zhurnal*. 2003; 4: 3–11 (in Russian).
14. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J. Clin. Invest.* 1997; 19: 23–27.
15. Luscher T.F., Tschudi M.R., Wenzel R.R., Noll G. Endotheliale dysfunction und stickstoffmonoxid (NO; Nitric Oxide). *Internist*. 1997; 38: 411–419.
16. Zateyshchikov D.A., Manushkina L.O., Kudryashova O.Yu., Chistyakov D.A., Nosikov V.V., Barinov V.G., Shimbalo T.E., Zateyshchikova A.A., Peresytko M.K., Sidorenko B.A. Polimorfizm genov NO-sintetazy i retseptora angiotenzina II 1-go tipa i endotelial'nyy gemostaz u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Polymorphism of NO-synthase genes and angiotensin II type 1 receptor and endothelial hemostasis in patients with coronary heart disease]. *Kardiologiya*. 2000; 11 (40): 28–32 (in Russian).
17. Austin M.A. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: 12–14.
18. Galle J., Heermeier K. Angiotensin II and oxidized LDL: an unholy alliance creating oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 2585–2589.
19. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress. *Clin. Cardiol.* 1997; 20: 11–17.
20. Lusher T.E., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997; 10 (suppl. II): 3–10.
21. Panza J.A., Casino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A. Role of endothelium-derived nitric oxide in the

- abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation*. 1993; 87: 1468–1474.
22. Vanhoutte P.M., Boulanger C.M., Mombouli J.V. Endothelium – derivative relaxing genes and inhibition of an enzyme of conversion. *J. Cardiol*. 1995; 24: 3–12.
  23. Zeiher A.M., Fisslthaler B., Schray U., Busse R. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ. Res*. 1995; 76: 86–98.
  24. Stamler J.S. Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide. *Cell*. 1994; 74: 931–938.
  25. Dzau V.J. Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. *Hypertension*. 2001; 37: 1047.
  26. Baudin B., Berard M., Carrier J.L., Legran Y., Drouet L. The vascular origin of coordinates is determined angiotensin I expression of an enzyme with conversion in endothelial cells. *Hypertension*. 1997; 29: 124–131.
  27. Clozel M., Kuhn H., Hefti F., Baumgartner H.R. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 1991; 18: 132–141.
  28. Creager M.A., Cooke J.P., Mendelsohn M.E. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J. Clin. Invest*. 1990; 86: 228–234.
  29. Johnstone M.T., Creager S.J., Scales K.M., Cusco J.A., Lee B.K., Creager M.A. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1993; 88: 2510–2516.
  30. Zeiher A.M., Schachinger V., Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation*. 1995; 92: 1094–1100.
  31. Chambers J.C., McGregor A., Jean-Marie J., Obeid O.A., Kooner O.A. Demonstration of Rapid Onset Vascular Endothelial Dysfunction After Hyperhomocysteinemia: An Effect Reversible With Vitamin C Therapy. *Circulation*. 1999: 1156–1160.
  32. Yoshida A., Nakao S., Kobayashi M., Kobayashi H. Flow-Mediated Vasodilation and Plasma Fibronectin Levels in Preeclampsia. *Hypertension*. 2000; 36: 400–404.
  33. Maiorana A., O'Driscoll G., Dembo L., Cheetham C., Goodman C., Taylor R., Green D. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Am J. Physiol*. 2000; 279: 1999–2005.
  34. Quyyumi A.A., Dakak N., Andrews N.P., Husain S., Arora S., Gilligan D.M., Panza J.A., Cannon R.O. Nitric oxide activity in the human coronary circulation: impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J. Clin. Invest*. 1995; 95: 1747–1755.
  35. Cai H., Harrison D.G. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. *Circ. Res*. 2000; 87: 840.
  36. Kerr S., Brosnan M.J., McIntyre M., Reid J.L., Dominiczak A.F., Hamilton C.A. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium. *Hypertension*. 1999; 33: 1353–1358.
  37. Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am. J. Physiol*. 1986; 250: 822–827.
  38. Casino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A., Hoeg J.M., Panza J.A. Investigation of decreased availability of nitric oxide precursor as the mechanism responsible for impaired endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic patients. *JACC*. 1994; 23: 844–850.
  39. Panza J.A., Quyyumi A., Callahan T., Epstein S.E. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *JACC*. 1993; 21: 1145–1151.
  40. Lind L., Grantsam S., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension – A review. *Blood Pressure*. 2000; 9: 4–15.
  41. Mombouli J.V., Vanhoutte P.M. Endothelial function after converting-enzyme inhibition. *Medicographia*. 1996; 1 (18): 35–40.
  42. Benzuly K.H., Padgett R.C., Koul S., Piegors D.J., Armstrong M.L. Functional improvement precedes structural regression of atherosclerosis. *Circulation*. 1994; 89: 1810–1818.
  43. Davis S.F., Yeung A.C., Meridith I.T., Charbonneau F., Ganz P., Selwyn A.P., Anderson T.J. Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary artery disease at 1 year post-transplant. *Circulation*. 1996; 93: 457–462.

44. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993; 88: 2140–2155.
45. Vogel R.A., Coretti M.C., Ploinic G.D. Effect of single high-fat meal on endothelial hinction in healthy subject. *Amer. J. Cardiol*. 1997; 79: 350–354.
46. Azen S.P., Qian D., Mack W.J., Sevanian A., Selzer R.H., Liu C.R., Liu C.H., Hodis H.N. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation*. 1996; 94: 2369–2372.
47. Levine G.V., Erei B., Koulouris S.N., Gerhard M.D., Keaney J.F., Vita J.A. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery discase. *Circulation*. 1996; 93: 1107–1113.
48. Homing B., Maier V., Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1996; 93: 210–214.
49. Jensen-Urstad K.J., Reichard P.G., Rosfors J.S., Lindblad L.E., Jensen-Urstad M.T. Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood-glucose control in patients with IDDM. *Diabetes*. 1996; 45: 1253–1258.
50. Scandinavian Simvastatin Sunnval Study Investigators. Randomiseci trial cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Sinivastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383–1389.
51. Crcager M.A., Gallagher S.J., Girerd X.J., Coleman S.M., Dzau V.J., Cooke J.P. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholcsterolcnic humans. *J. Clin. Invest*. 1992; 90: 1242–1253.

УДК 616.124.2

DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22687

## ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА С ВОЗНИКНОВЕНИЕМ ПОВТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Д.Ю. Скворцов, В.И. Рузов, Р.Х. Гимаев, К.А. Закураева, В.А. Ланков

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

e-mail: Skvorcov-Denis@yandex.ru

*Цель исследования – установление связи выраженности и характера ремоделирования сердца с частотой возникновения повторных нарушений мозгового кровообращения.*

*Материалы и методы.* Обследовано 78 пациентов с ишемическим инсультом: 48 чел. с впервые диагностированным и 30 чел. с повторным. Всем пациентам проведена ЭхоКГ.

*Результаты.* У больных достоверно чаще встречались патологические типы ремоделирования левого желудочка (60,25 %), среди которых достоверно чаще – концентрическая гипертрофия левого желудочка (51,02 %). Наличие концентрической гипертрофии ассоциировалось со статистически значимым увеличением риска возникновения повторного ишемического инсульта. В группе больных с повторными нарушениями мозгового кровообращения достоверно чаще выявлялся 2-й тип диастолической дисфункции левого желудочка (псевдонормальный).

*Выводы.* У больных с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт, достоверно чаще встречаются патологические типы геометрии левого желудочка; у пациентов с повторным ишемическим инсультом достоверно чаще встречается 2-й тип диастолической дисфункции левого желудочка.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемический инсульт, ремоделирование миокарда.

**Введение.** Церебральный инсульт занимает второе место по частоте смертельных случаев от болезней системы кровообращения в Российской Федерации. Ежегодная смертность от инсульта в России составляет до 175 случаев на 100 тыс. населения. При этом ранняя 30-дневная летальность достигает 34,6 %, а в течение года умирают около 50 % больных [1].

В настоящее время не вызывает сомнений прогностическая роль кардиогемодинамических факторов в оценке риска возникновения инсульта и характера его течения [2, 3].

Существует тесная взаимосвязь острого очагового церебрального повреждения с развитием нарушений сердечной деятельности [4, 5]. Однако современные данные о риске возникновения повторных нарушений мозгового кровообращения (НМК) у больных с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от структурно-функциональных параметров сердца немногочисленны и весьма противоречивы.

**Цель исследования.** Установить связь выраженности и характера ремоделирования сердца с частотой возникновения повторных нарушений мозгового кровообращения.

**Материалы и методы.** В настоящее исследование были включены 78 пациентов с острым НМК: 46 мужчин и 32 женщины (средний возраст – 56,27±9,80 года). Все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 48 пациентов с впервые диагностированным ишемическим инсультом (ИИ): 28 мужчин и 20 женщин (средний возраст – 56,27±9,80 года). Вторую группу составили 30 пациентов с повторным ИИ: 18 мужчин и 12 женщин (средний возраст – 58,72±7,99 года). Оценку характера и выраженности ишемического инсульта осуществляли согласно стандартам диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Критериями исключения из исследования являлись сахарный диабет, хроническая

обструктивная болезнь легких, постинфарктный кардиосклероз, выраженное ожирение (индекс массы тела более  $40 \text{ кг/м}^2$ ), возраст старше 70 лет.

С целью оценки структурно-функциональных параметров сердца всем пациентам проведено эхокардиографическое исследование с определением линейных (конечный диастолический (КДР, мм) и систолический размеры (КСР, мм)) и объемных (конечный диастолический (КДО, мм) и систолический объемы (КСО, мм), ударный объем (УО, мм)) показателей левого желудочка (ЛЖ). Оценивали систолическую функцию по показателям фракции выброса (ФВ, %), фракции укорочения (ФУ, %), а также определяли тип диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ). Геометрию ЛЖ оценивали на основании индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ. Она оценивалась как нормальная, если ИММЛЖ не был увеличен, а ОТС была менее 0,42. Концентрическое ремоделирование (К) миокарда ЛЖ диагностировалось в случаях, когда при неизменном ИММЛЖ ОТС возрастала до 0,42 и более. Экцентрическая гипертрофия (Э) ЛЖ диагностировалась при увеличении ИММЛЖ и значениях ОТС ЛЖ менее 0,42. Концентрическая гипертрофия (КГ) ЛЖ диагностировалась при увеличении ИММЛЖ и значениях ОТС ЛЖ более 0,42 [6].

Анализ диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) осуществляли с помощью оценки доплеровского трансмитрального потока (ТМП). Определяли следующие величины: максимальную скорость потока быстрого наполнения (Е, м/с); максимальную скорость потока атриального наполнения (А, м/с); отношение Е/А (усл. ед.); время изоволюметрического расслабления (IVRT, мс); время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DTe, мс). Проявлениями нарушений ДФЛЖ по типу «нарушения расслабления» считали снижение пика Е,  $E/A < 1$  усл. ед.;  $DTe > 200$  мс,  $IVRT > 100$  мс; по типу «псевдонормализация» –  $E > A$ ,  $E/A > 1$  усл. ед.,  $DTe = 150-200$  мс,  $IVRT < 100$  мс; по «рестриктивному» типу –  $E/A > 2$  усл. ед.;  $DTe < 150$  мс,  $IVRT < 60$  мс. За нормальные показатели ТМП ЛЖ принимали  $E/A > 1$  усл. ед.,  $DTe = 150-220$  мс,  $IVRT < 100$  мс [7].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10. Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ . Достоверность относительного риска (ОР) определялась показателями доверительного интервала (ДИ).

**Результаты.** Для уточнения значимости факторов сердечно-сосудистого риска в развитии инсульта была проведена их сравнительная оценка у пациентов с первичным и повторным ИИ (табл. 1).

Таблица 1

**Факторы сердечно-сосудистого риска и частота встречаемости инсульта**

Признак	Первичный ИИ	Повторный ИИ	p
Пол, чел.:			
мужской	28	18	
женский	20	12	
Возраст, лет	$56,27 \pm 9,80$	$58,72 \pm 7,99$	0,37
ИМТ, $\text{кг/м}^2$	$28,78 \pm 5,38$	$30,39 \pm 4,10$	0,28
АГ			
II степень	2 чел.	–	
III степень	46 чел.	30 чел.	
Продолжительность заболевания АГ, лет	$12,26 \pm 5,64$	$14,05 \pm 3,32$	0,75
ЧСС, уд./мин	$68,11 \pm 10,79$	$70,35 \pm 10,57$	0,50
Нб, г/л	$143,51 \pm 19,93$	$147,83 \pm 19,35$	0,46
Общий холестерин	$5,22 \pm 1,40$	$5,24 \pm 1,24$	0,96

В ходе сравнительной оценки нами не выявлено достоверных различий по влиянию факторов сердечно-сосудистого риска на частоту встречаемости инсульта.

Сравнительный анализ морфофункциональных параметров сердца у пациентов с первичным и повторным ИИ также свидетельствовал об отсутствии значимых различий (табл. 2).

При оценке состояния систолической и диастолической функции обращает на себя

внимание тенденция к более выраженному снижению ФВ у лиц с повторными НМК.

Наиболее выраженные изменения наблюдались при анализе диастолической функции ЛЖ.

В ходе исследования установлены статистически значимые различия по частоте встречаемости типов диастолической дисфункции ЛЖ (табл. 3).

Таблица 2

**Морфофункциональные параметры миокарда ЛЖ  
у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения**

Признак	Первичный ИИ	Повторный ИИ	p
ФВ, %	64,68±5,88	61,47619±8,88000	0,13
ФУ, %	34,86±6,84	32,06250±6,06000	0,19
УО, мл	68,21±24,13	63,46190±26,76000	0,48
КДО, мл	104,89±41,08	113,3810±46,3800	0,47
КСО, мл	38,37±19,49	41,23810±26,69000	0,64
КСР, мм	36,09±6,63	36,31250±6,15000	0,91
КДР, мм	50,44±5,07	50,17647±5,98000	0,87

Таблица 3

**Структурная характеристика ДДЛЖ в сравниваемых группах**

Параметр	Первичный ИИ		Повторный ИИ		p
	n	%	n	%	
ДДЛЖ	23	47,92	24	80,00	0,07
ДДЛЖ 1	19	39,58	20	66,66	0,074
ДДЛЖ 2	4	8,34	4	13,34	0,02

Сравнительная оценка диастолической функции у пациентов с НМК показала статистически незначимую тенденцию к более частой встречаемости нарушений функции расслабления левого желудочка у больных с повторным ИИ (80,0 %) в сравнении с пациентами, имевшими первичный ИИ (47,92 %,  $p=0,07$ ). При этом ДДЛЖ 1-го типа встречалась у 39,58 % пациентов 1-й группы и 66,66 % пациентов 2-й группы ( $p=0,074$ ), а ДДЛЖ 2-го типа – у 8,34 и 13,34 % пациентов соответственно ( $p=0,02$ ).

При оценке частоты встречаемости типов ремоделирования сердца (табл. 4) установлено преобладание КГЛЖ в группе больных с повторным ИИ. Нормальный тип (Н) ремоделирования миокарда ЛЖ встречался чаще у больных с первичным ИИ. Достоверных различий по частоте встречаемости эксцентрического типа ремоделирования миокарда ЛЖ не было выявлено. Аналогичная ситуация наблюдалась и по частоте встречаемости концентрического типа ремоделирования ЛЖ.

Таблица 4

## Типы ремоделирования миокарда ЛЖ в сравниваемых группах

Тип ремоделирования	Первичный ИИ		Повторный ИИ		p
	n	%	n	%	
КГ	10	20,83	15	50,00	0,02
К	3	6,25	2	6,67	0,47
Э	13	27,08	6	20,00	0,30
Н	24	45,84	7	23,33	0,04

Оценка ОР развития повторного ИИ показала повышение риска повторного ИИ у больных с КГЛЖ: ОР=5,6 (ДИ 2,00–15,67;  $p<0,05$ ). У больных с нормальным типом ремоделирования миокарда ЛЖ ОР развития повторного ИИ был достоверно ниже: ОР=0,42 (ДИ 0,22–0,8;  $p<0,05$ ). У больных с эксцентрическим типом ремоделирования ЛЖ ОР составил 0,8 (ДИ 0,52–3,02;  $p>0,05$ ). У больных с концентрическим типом ремоделирования миокарда ЛЖ ОР составил 1,6 (ДИ 0,23–11,09;  $p>0,05$ ).

Оценка электрической нестабильности миокарда показала, что нарушение ритма сердца у пациентов старше 60 лет с острым НМК в виде предсердных и желудочковых экстрасистол регистрировалось преимущественно у мужчин. Так, желудочковые экстрасистолы встречались у пациентов с поздними потенциалами желудочков у 19 % женщин и 50 % мужчин, а предсердные экстрасистолы – у 25 и 33,5 % соответственно. Очевидно, проаритмическая активность миокарда более выражена у мужчин старше 60 лет, перенесших острое НМК.

**Обсуждение.** Результаты исследования свидетельствуют о том, что возникновение повторных нарушений мозгового кровообращения ассоциировано с концентрической гипертрофией левого желудочка ( $p=0,02$ ), при которой риск возникновения повторного ИИ увеличивается в 5,6 раза. Возможной причиной может быть увеличение массы миокарда, что способствует повышению его жесткости, ведущему к нарушению диастолической функции и опосредованному повышению давления в левом предсердии [8, 9]. Послед-

нее способствует дилатации левой камеры сердца, что находит свое подтверждение в преобладании ДДЛЖ у пациентов с КГЛЖ. Одновременно нами отмечено преобладание нарушений ритма сердца в виде суправентрикулярных экстрасистол у пациентов с ДДЛЖ. Как известно, увеличение размеров левого предсердия ассоциируется с электрической нестабильностью миокарда в виде повышения риска возникновения наджелудочковых нарушений ритма, в первую очередь – фибрилляции предсердий. Фибрилляция предсердий увеличивает риск развития ИИ [10, 11]. Полученные данные косвенно подтверждают имеющееся предположение о том, что взаимосвязь нарушений мозгового кровообращения со структурно-геометрическими нарушениями сердца, вероятно, обусловлена увеличением риска возникновения фибрилляции предсердий, в частности у лиц с концентрическим типом геометрии ЛЖ [12].

В подтверждение вышесказанного было установлено, что у лиц с повторным ИИ статистически значимо чаще выявлялись нарушения ДДЛЖ 2-го типа ( $p=0,02$ ) и отмечалась тенденция к статистическому различию частоты выявления ДДЛЖ в общей группе исследования. При этом достоверно значимых различий в параметрах систолической функции в сравниваемых группах не наблюдалось.

**Выводы:**

1. У больных с артериальной гипертензией, перенесших как первичный, так и повторный ишемический инсульт, достоверно чаще встречаются патологические типы геометрии левого желудочка в виде концентрической гипертрофии (73,44 %;  $p=0,04$ ).

2. Относительный риск развития повторного ИИ при концентрической гипертрофии левого желудочка повышается в 5,6 раза ( $p < 0,05$ ).
3. Повторное нарушение мозгового кровообращения достоверно ассоциировано с диастолической дисфункцией левого желудочка 2-го типа ( $p = 0,02$ ) и нарушением ритма сердца в виде суправентрикулярных экстрасистол.

### Литература

1. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. Системные гипертензии (приложение к журналу Consilium medicum). 2005; 7 (1): 3–10.
2. Варакин Ю.Я. Эпидемиология сосудистых заболеваний головного мозга. В кн.: Суслина З.А., ред. Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера; 2005: 66–81.
3. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ; 2006. 256.
4. Клейноцкая А.Ю. Кардиологическая патология в структуре острого нарушения мозгового кровообращения. Курортные ведомости. 2007; 6 (45): 26–32.
5. Порядная О.В., Шоломова Е.И. Цереброкардиальный синдром в остром периоде инфаркта головного мозга. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013; 3 (3): 503–504.
6. Bolognesi R. Detection of early abnormalities of left ventricular function by hemodynamic, echo-tissue Doppler imaging, and mitral Doppler flow techniques in patients with coronary artery disease and normal ejection fraction. Journal of the American Society of Echocardiography. 2001; 14 (8): 764–772.
7. Nagvi T.Z. Diastolic function assessment incorporating new techniques in Doppler Echocardiography. Rev. Cardiovascular medicine. 2003; 2 (4): 81–99.
8. Manyari D.E. Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: correlation with left atrial size and left ventricular mass. American heart journal. 1990; 119 (5): 1069–1076.
9. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Фибрилляция предсердий как фактор риска ишемического инсульта. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 16–19.
10. Лиманкина И.Н. Цереброкардиальный синдром. Вестник аритмологии. 2009; 58: 26–34.
11. Hachinski V.C. The clinical problem of brain and heart. Stroke. 1993; 24: 1–2.
12. Мартынов Ю.С., Бернадский В.В., Шувахина Н.А. Цереброкардиальный синдром при ишемическом инсульте. Журнал невропатологии и психиатрии. Инсульт. 2003; 9: 167.

## CORRELATION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL HEART PARAMETERS TO REPETITIVE CEREBROVASCULAR DISTURBANCES IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE

D.Yu. Skvortsov, V.I. Ruzov, R.Kh. Gimaev, K.A. Zakuraeva, V.A. Lankov

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: Skvorcov-Denis@yandex.ru

*The purpose of the study is to establish the correlation between the severity and nature of cardiac remodeling to the frequency of repeated cerebrovascular disturbances.*

*Materials and Methods. The authors examined 78 patients with ischemic stroke: among them 48 newly diagnosed patients and 30 patients with a repeated diagnosis. All patients underwent echocardiography.*

*Results. In patients, the pathological types of left ventricular remodeling were significantly more common (60.25 %), among which the left ventricular concentric hypertrophy prevailed (51.02 %). The concentric hypertrophy was associated with a statistically significant increase in the risk of recurrent ischemic stroke. In the group of patients with repeated cerebrovascular disorders, diastolic dysfunction type 2 of the left ventricle (pseudonormal) was diagnosed more often.*

*Conclusion. In post-stroke patients with arterial hypertension, pathological types of the left ventricle geometry are significantly more common; in patients with recurrent ischemic stroke, diastolic dysfunction type 2 of the left ventricle prevails.*

**Keywords:** arterial hypertension, ischemic stroke, myocardial remodeling.

**References**

1. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Ayriyan N.Yu. Epidemiologiya insul'ta v Rossiyskoy Federatsii [Epidemiology of stroke in the Russian Federation]. *Sistemnye gipertenzii (prilozhenie k zhurnalu Consilium medicum)*. 2005; 7 (1): 3–10 (in Russian).
2. Varakin Yu.Ya. Epidemiologiya sosudistyx zabolevaniy golovnoy mozga [Epidemiology of vascular cerebropathy]. In the book: Suslina Z.A. *Ocherki angionevrologii* [Essays on Angioneurology]. Moscow: Atmosfera; 2005: 66–81 (in Russian).
3. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya., Vereshchagin N.V. *Sosudistye zabolevaniya golovnoy mozga: Epidemiologiya. Osnovy profilaktiki* [Vascular cerebropathy. Epidemiology. Preventive measures]. Moscow: MEDpressinform; 2006. 256 (in Russian).
4. Kleynotskaya A.Yu. Kardiologicheskaya patologiya v strukture ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya [Cardiological pathology in case of acute cerebrovascular disease]. *Kurortnye vedomosti*. 2007; 6 (45): 26–32 (in Russian).
5. Poryadnaya O.V., Sholomova E.I. Tserebrokardial'nyy sindrom v ostrom periode infarkta golovnoy mozga [Cerebrocardiac syndrome during acute brain infarction]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2013; 3 (3): 503–504 (in Russian).
6. Bolognesi R. Detection of early abnormalities of left ventricular function by hemodynamic, echo-tissue Doppler imaging, and mitral Doppler flow techniques in patients with coronary artery disease and normal ejection fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2001; 14 (8): 764–772.
7. Nagvi T.Z. Diastolic function assessment incorporating new techniques in Doppler Echocardiography. *Rev. Cardiovascular medicine*. 2003; 2 (4): 81–99.
8. Manyari D.E. Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: correlation with left atrial size and left ventricular mass. *American heart journal*. 1990; 119 (5): 1069–1076.
9. Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V. Fibrillyatsiya predserdiy kak faktor riska ishemicheskogo insul'ta [Atrial fibrillation as a risk factor for ischemic stroke]. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (9): 16–19 (in Russian).
10. Limankina I.N. Tserebrokardial'nyy sindrom [Cerebrocardiac syndrome]. *Vestnik aritmologii*. 2009; 58: 26–34 (in Russian).
11. Hachinski V.C. The clinical problem of brain and heart. *Stroke*. 1993; 24: 1–2.
12. Martynov Yu.S., Bernadskiy V.V., Shuvakhina N.A. Tserebrokardial'nyy sindrom pri ishemicheskom insul'te [Cerebrocardiac syndrome in patients with ischemic stroke]. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii. Insul't*. 2003; 9: 167 (in Russian).

УДК 616.8-07  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22688

## ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОСЕТИ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ ВИДЕОЗАХВАТА В ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ\*

Е.М. Каменских, И.В. Толмачев, Н.Г. Жукова, И.А. Жукова, Е.С. Королева,  
В.М. Алифирова, К.С. Бразовский, Е.С. Колупаева

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Томск, Россия

e-mail: em\_kamenskih@mail.ru

*Отсутствие объективных методов оценки клинических проявлений болезни Паркинсона (БП) легло в основу проведения работы по описанию моторных нарушений у пациентов с БП с применением метода видеозахвата в условиях виртуальной реальности и алгоритмов машинного обучения.*

*Цель – проанализировать объективность технологии диагностики неврологических симптомов путем анализа траекторий движений с использованием алгоритмов машинного обучения.*

*Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 пациентов (21 женщина и 9 мужчин) в возрасте от 45 до 83 лет (средний возраст 69±7 лет), страдающих БП в течение в среднем 6±3 лет. Стадия заболевания по шкале Хен-Яр в исследуемой выборке варьировала от 1 до 3 (40 % пациентов – стадия 1; 37 % – стадия 2; 23 % – стадия 3). Группа сравнения состояла из 20 условно здоровых добровольцев и была сопоставима по полу и возрасту (средний возраст 57±15 лет) с основной группой. Участники проходили исследование с применением виртуальной сцены «Круглая земля» с использованием очков Epson Moverio VT-200, Microsoft Kinect. Для обработки данных был выбран многослойный перцептрон с четырьмя входными нейронами и двумя скрытыми слоями по 5 нейронов на каждом.*

*Результаты. Точность распознавания для обучающей выборки составила 77,8 %, чувствительность – 81,3 %, специфичность – 72,9 %. Точность распознавания для тестовой выборки составила 67,7 %, чувствительность – 68,3 %, специфичность – 66,9 %.*

*Выводы. Методы видеозахвата в условиях виртуальной реальности позволяют выявить моторные нарушения, подтверждающие наличие БП, но точность полученной модели недостаточна и сильно зависит от объема выборки, а также требует включения дополнительных диагностических параметров.*

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, нейротехнологии, регистрация движений, моторные нарушения, нарушения походки, ранняя диагностика нейродегенеративных заболеваний, видеозахват, нейронная сеть.

**Введение.** Нейродегенеративные заболевания (НДЗ), согласно данным ВОЗ за 2016 г., занимают пятое место среди причин смерти в мировой популяции [1]. Вследствие этого НДЗ являются важной медико-социальной проблемой и одним из ведущих направлений нейронаук [2]. В связи с увеличением продолжительности жизни и неуклонным старе-

нием населения в развитых странах [3] частота НДЗ имеет четкую тенденцию к увеличению [4]. Наиболее распространёнными среди нозологических форм являются болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона (БП) [5].

БП поражает 1–2 % людей старше 65 лет и 3–5 % людей старше 85 лет [6]. Ученые во всем мире занимаются изучением причин и механизмов развития БП, пытаются найти новые маркеры и методы ранней диагностики патологии, открывающие возможности незамедлительного начала реабилитационно-про-

\* Работа выполнена при поддержке гранта УМНИК НТИ (2016) Фонда содействия инновациям.

филактических мероприятий, направленных на снижение темпов прогрессирования заболевания, увеличение продолжительности и качества жизни человека в современном обществе [7].

Симптомы БП можно разделить на моторные и немоторные [8]. Очевидно, что двигательные нарушения играют ключевую роль в ограничении бытовой и повседневной активности пациентов и являются самыми частыми первопричинами обращения к врачу-неврологу [9]. В связи с многообразием клинических форм БП и коморбидным фоном пациентов старшей возрастной группы диагноз не всегда является очевидным, требует детального обследования и исключения других причин нарушений. При этом пролонгированная дифференциальная диагностика и увеличение сроков начала патогенетической терапии ухудшают прогноз пациента [10]. Одной из причин сложившейся клинической проблемы является отсутствие цифровых методов количественного анализа двигательной активности пациента, позволяющих выявить патогномоничные признаки на ранних стадиях БП [11]. В современной науке широко изучается использование для решения описанной задачи современных интеллектуальных систем: от биологических моделей, построенных на животных [12], до методов, делающих возможным включение в исследование человека – как в качестве здорового добровольца, так и имеющего патологию пациента [13]. Особое внимание уделяется оценке походки, часто нарушающейся при неврологических заболеваниях и имеющей определенные черты при каждой группе нозологий [14]. Работы ведутся как в сторону совершенствования механизма регистрации движений, так и в сторону интеграции технологии с виртуальной средой [15].

**Цель исследования.** Сравнение моторных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона с использованием метода бесконтактной регистрации движений в условиях виртуальной реальности и оценка возможности объективной диагностики неврологических симптомов путем анализа траекторий движений с использованием алгоритмов машинного обучения.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на кафедре неврологии и нейрохирургии совместно с кафедрой медицинской и биологической кибернетики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в 2018 г. Было обследовано 30 пациентов (21 женщина и 9 мужчин) в возрасте от 45 до 83 лет (средний возраст  $69 \pm 7$  лет), страдающих БП в течение в среднем  $6 \pm 3$  лет. Диагноз БП устанавливался согласно критериям ВОЗ на основании Международной классификации болезней десятого пересмотра [16]. Стадия заболевания по шкале Хен-Яр в исследуемой выборке варьировала от 1 до 3 (40 % пациентов – стадия 1; 37 % – стадия 2; 23 % – стадия 3) [17]. Оценка движений и функции равновесия проводилась с использованием очков виртуальной реальности Epson Moverio BT-200 и сенсора безмаркерного видеозахвата Microsoft (MS) Kinect. Сцена виртуальной реальности «Круглая земля» (шар зеленого цвета, на котором по экватору располагалась дорога желтого цвета) для проведения данного исследования была создана с использованием программ Blender, GIMP и Unity 3D. На пешеходном маршруте, двигающемся по типу беговой дорожки противоположно движению участника, были выполнены визуальные стимулы в виде заборов высотой 0,3 м (рис. 1).

Во время исследования пациенты в течение 15 с стояли в позе Ромберга, затем шагали на месте с изменением длины и высоты шага в течение 45 с и снова вставали в позу Ромберга на 15 с. Среда виртуальной реальности была интегрирована с MS Kinect для отслеживания координат основных точек тела в пространстве. Устройство передавало данные на персональный компьютер в формате bhv-файлов, где происходило их сохранение, обработка и построение динамической модели тела пациента, способной изменяться в соответствии с изменением положения в пространстве участника исследования. Это позволяло произвести отображение динамической модели участника на очках виртуальной реальности.

Группа сравнения состояла из 20 условно здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту (средний возраст  $57 \pm 15$  лет) с пациентами основной группы.

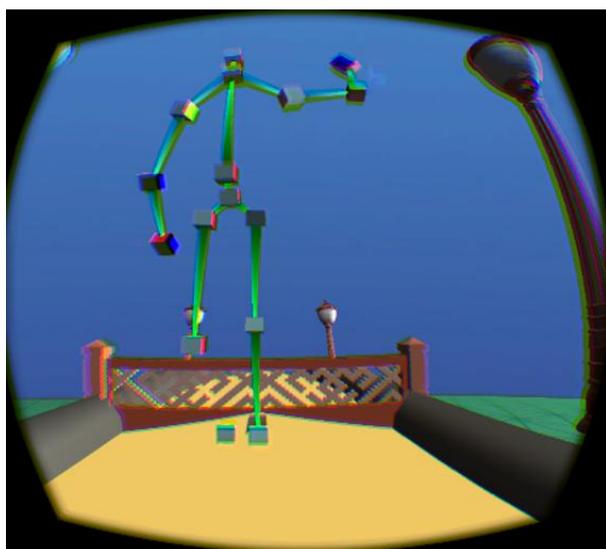


Рис. 1. Виртуальная сцена «Круглая земля»

Критериями исключения из участия в исследовании для обеих групп являлись наличие психического или соматического заболевания, которое, по мнению исследователя, создавало нежелательный риск для пациента или влияло на его приверженность протоколу исследования, нежелание пациента следовать процедурам исследования, отсутствие добровольного письменного согласия на участие в данном исследовании.

Для проведения статистической обработки данных в качестве алгоритма распознавания состояний был выбран многослойный перцептрон с количеством входных нейронов, равным 4, и 2 скрытыми слоями по 5 нейронов каждый. В качестве функции активации скрытых слоев использовался гиперболический тангенс. Критерием остановки обучения являлось достижение максимальной точности распознавания обучающей выборки.

Для обучения модели принятия решений использовались данные изменения положения центральной точки тела в процессе выполнения позы Ромберга и шагательных движений (рис. 2, 3).

Методом рандомизации были сформированы две обучающие и две тестовые выборки. Обучающая выборка использовалась для расчета весовых коэффициентов классифицирующей нейросети с целью распознавания пациентов с БП, а тестовая выборка – для проверки полученной системы поддержки принятия решений. Таким образом, в качестве обучающих выборок использовались данные видеозахвата центральной точки 15 пациентов с БП и 10 участников, не имеющих моторных нарушений, оставшиеся 15 пациентов с БП и 10 условно здоровых добровольцев были включены в тестовую выборку.

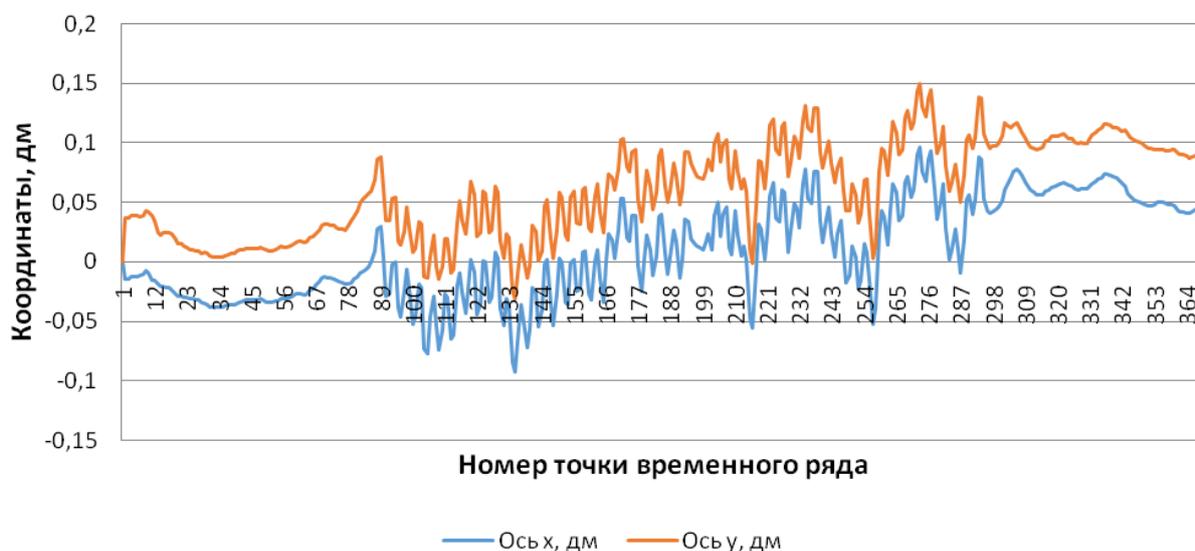
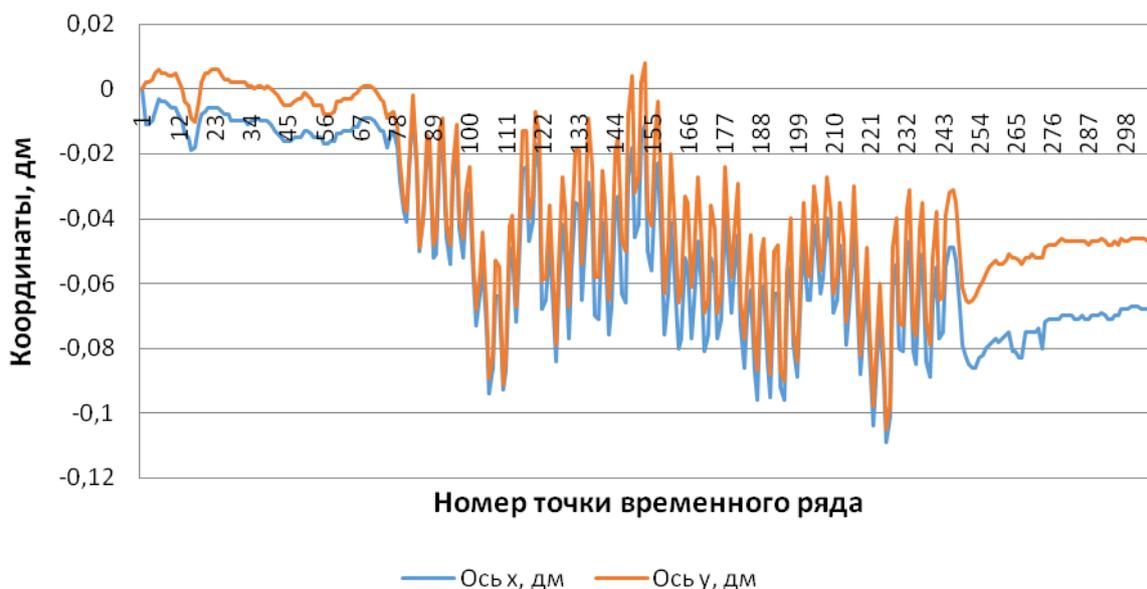


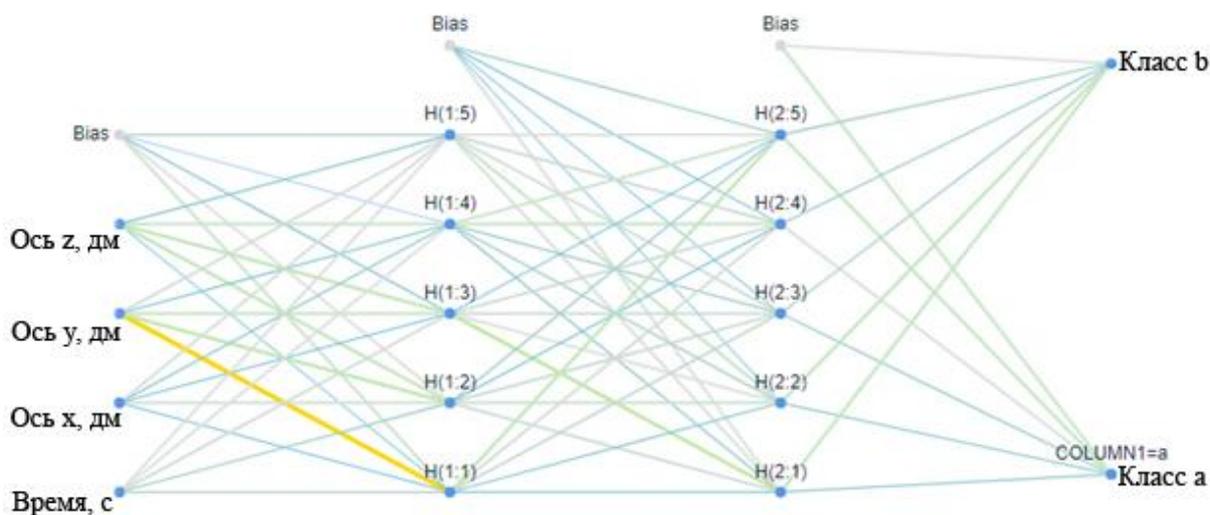
Рис. 2. Изменение координаты центральной точки у участника без моторных нарушений по координатам x и y относительно начального положения человека



**Рис. 3.** Изменение координаты центральной точки у пациента с болезнью Паркинсона по координатам x и y относительно начального положения человека

**Результаты и обсуждение.** Особенностью данных видеозахвата движений является их сравнительно большой объем и сложная структура. В связи с этим стандартные подходы, связанные с оценкой характеристик временных рядов, не позволяют обнаружить скрытые закономерности в данных. Для построения многомерной модели принятия ре-

шений использовался алгоритм многослойного перцептрона, реализованный на платформе IBM Watson (рис. 4) [18]. Технология нейросети позволила провести сравнение пациентов с БП с контрольной группой с целью поиска пограничного критерия, характеризующего моторные нарушения при изучаемой неврологической патологии.



**Рис. 4.** Диаграмма нейронной сети

После проведения подсчетов с применением IBM Watson точность распознавания моторных нарушений для обучающей выборки во время проведения оригинального комплекса упражнений составила 77,8 % относительно контрольной группы участников. При этом чувствительность (Se), отражающая способность метода определять наличие у обследуемого моторных симптомов БП, равнялась 81,3 %, специфичность (Sp) – 72,9 % и была существенно ниже Se, что отражает более низкую способность метода опровергать диагноз БП там, где его действительно нет. Суммарная оценка, характеризующаяся точностью и показывающая общее отношение ложноположительных и ложноотрицательных заключений ко всем диагнозам, составила 77,8 %. Принимая во внимание тот факт, что в исследовании принимали участие пациенты с БП 1–3 стадий по шкале Хен–Яр, полученные результаты свидетельствуют о высокой точности проведенного исследования.

Обработка данных тестовой выборки показала, что точность распознавания составила 67,7 %, Se – 68,3 %, Sp – 66,9 %. Результаты свидетельствуют о суммарном снижении диагностической значимости метода.

Таким образом, в эксперименте с использованием алгоритма многослойного перцептрона, реализованного на платформе IBM Watson, точность распознавания моторных нарушений, подтверждающих диагноз БП, уменьшилась на 10,1 %, чувствительность – на 13 %, специфичность – на 6 %, что свидетельствует о значимом снижении способности к выявлению ложноотрицательных результатов. Полученные данные подтверждают необходимость использования дополнительных диагностических методов для применения предложенной технологии в клинической практике.

**Заключение.** Таким образом, планировалось получить алгоритм, позволяющий с определенной точностью подтвердить или опровергнуть наличие симптомов, характерных для БП, у обследуемого пациента с применением объективных числовых характеристик, основанных на системе безмаркерной

регистрации движений при проведении оригинального комплекса упражнений. Методы бесконтактной регистрации движений в условиях виртуальной реальности позволяют выявлять моторные нарушения у пациентов с БП при оценке движений с использованием алгоритмов машинного обучения. Но точность полученной модели принятия решений не достаточна и сильно зависит от объема выборки, а также требует дополнительных диагностических параметров.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования методов машинного обучения для распознавания моторных нарушений, характерных для БП, при условиях увеличения исследуемой популяции пациентов ориентировочно до 60–120 чел. и включения в модель дополнительных параметров (лабораторные биомаркеры, клинические оценочные шкалы), способных существенно повысить качество оценки данных.

Проведенная работа является одним из первых этапов, связанных с применением и внедрением методик видеозахвата движений в клиническую практику врача-невролога. Полученная модель не обладает достаточными операционными характеристиками для применения в качестве системы поддержки принятия решений врача, но в перспективе подход, связанный с применением нейронной сети, имеет большой потенциал для совершенствования направления ранней диагностики. В дальнейшем развитие данного направления позволит проводить исследования, направленные на подготовку программ тренинга и системы реабилитации для пациентов с БП. Создание комплекса упражнений, призванного выявить моторные симптомы БП, предоставляет пациенту возможность целенаправленной работы с нарушениями двигательных функций, наиболее значимых в бытовой и социальной адаптации. В описываемой сцене «Круглая земля» большое внимание уделяется нарушению походки как одному из самых значимых для самих пациентов проявлений БП, что создает подходящие условия для проведения комплекса упражнений с применением технологии сенситивной диссоциации.

**Литература**

1. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization; 2018. URL: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html) (дата обращения: 07.09.2018).
2. Hauser S.L., Johnston S.C. Big neuroscience. *Annals of Neurology*. 2013; 73 (4): A5–A6. DOI: 10.1002/ana.23903.
3. World report on ageing and health. URL: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/ru/> (дата обращения: 07.09.2018).
4. Rebecca C. Brown, Alan H. Lockwood, Babasaheb R. Sonawane. Neurodegenerative Diseases: An Overview of Environmental Risk Factors. *Environ. Health Perspect.* 2005; 113 (9): 1250–1256. DOI: 10.1289/ehp.7567.
5. Mason A.R., Ziemann A., Finkbeiner S. Targeting the low-hanging fruit of neurodegeneration. *Neurology*. 2014; 83: 1470–1473.
6. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann. NY Acad Sci.* 2003; 991: 1–14.
7. Wu Y., Le W., Jankovic J. Preclinical biomarkers of Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2011; 68 (1): 22–30.
8. Schapira A.H.V., Chaudhuri K.R., Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017; 18 (7): 435–450. DOI: 10.1038/nrn.2017.62.
9. Kurt A. Jellinger. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease? *J. Neural Transm (Vienna)*. 2015; 122 (10): 1429–1440. DOI: 10.1007/s00702-015-1405-5.
10. Wenning G.K., Ben-Shlomo Y., Hughes A., Daniel S.E., Lees A., Quinn N.P. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000; 68: 434–440.
11. Fernandez H.H. Update on Parkinson disease. *Cleve Clin. J. Med.* 2015; 82 (9): 563–568. DOI: 10.3949/ccjm.82gr.15004.
12. Heredia-López F.J., May-Tuyub R.M., Bata-García J.L., Góngora-Alfaro J.L., Alvarez-Cervera F.J. A system for automatic recording and analysis of motor activity in rats. *Behav Res Methods*. 2013; 45 (1): 183–190. DOI: 10.3758/s13428-012-0221-1.
13. Bötzel K., Marti F.M., Rodríguez M.Á., Plate A., Vicente A.O. Gait recording with inertial sensors – How to determine initial and terminal contact. *J. Biomech.* 2016; 49 (3): 332–337. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2015.12.035.
14. Jordbru A.A., Smedstad L.M., Moen V.P., Martinsen E.W. Identifying patterns of psychogenic gait by video-recording. *J. Rehabil. Med.* 2012; 44 (1): 31–35. DOI: 10.2340/16501977-0888.
15. Snider J., Plank M., Lee D., Poizner H. Simultaneous neural and movement recording in large-scale immersive virtual environments. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst.* 2013; 7 (5): 713–721. DOI: 10.1109/TBCAS.2012.2236089.
16. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, онлайн версия. URL: <http://mkb-10.com/> (дата обращения: 08.10.2018).
17. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967; 17: 427–442.
18. IBM Watson, онлайн версия. URL: <https://www.ibm.com/watson/> (дата обращения: 18.10.2018).

## APPLICATION OF NEURONETS FOR MOTOR DISTURBANCE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH PARKINSON DISEASE USING VIDEO CAPTURE TECHNOLOGY IN VIRTUAL REALITY

E.M. Kamenskikh, I.V. Tolmachev, N.G. Zhukova, I.A. Zhukova,  
E.S. Koroleva, V.M. Alifirova, K.S. Brazovski, E.S. Kolupaeva

Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia

e-mail: em\_kamenskikh@mail.ru

*The lack of objective methods which can evaluate clinical manifestations of Parkinson disease (PD) provided the basis for this work, which describes motor disorders in patients with PD using the video capture technology in virtual reality and machine learning algorithms.*

*The aim of the paper is to analyze the accuracy of the technology for neurological symptom diagnostics by analyzing movement trajectories using machine learning algorithms.*

*Materials and Methods.* The study involved 30 patients (21 women and 9 men) aged 45–83 (mean age 69±7), suffering from PD for 6±3 years. In our sample the disease state (according to Hoehn-Yahr scale) ranged from 1 to 3 (40 % of patients – stage 1; 37 % – stage 2; 23 % – stage 3). The comparison group consisted of 20 relatively healthy volunteers and was comparable with the main group in sex and age (mean age 57±15). The trial subjects were examined on a virtual platform “Round Earth” using Epson Moverio BT-200 glasses (Microsoft Kinect). For data processing, a multilayer perceptron with four input neurons and two hidden layers of 5 neurons on each was selected.

*Results.* The recognition accuracy for the training sample was 77.8 %, sensitivity – 81.3 %, specificity – 72.9 %. The recognition accuracy for the test sample was 67.7 %, sensitivity – 68.3 %, specificity – 66.9 %.

*Conclusion.* Video capture methods in virtual reality make it possible to identify motor disorders which confirm PD, but the accuracy of the model is insufficient as it strongly depends on the sample size, and also requires additional diagnostic parameters.

**Keywords:** Parkinson disease, neurotechnology, movement registration, motor disorders, gait disorder, early diagnosis of neurodegenerative diseases, video capture, neural network.

### References

1. *Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016.* Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html) (accessed: 07.09.2018).
2. Hauser S.L., Johnston S.C. Big neuroscience. *Annals of Neurology.* 2013; 73 (4): A5–A6. DOI: 10.1002/ana.23903.
3. *World report on ageing and health.* Available at: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/ru/> (accessed: 07.09.2018).
4. Rebecca C. Brown, Alan H. Lockwood, Babasaheb R. Sonawane. Neurodegenerative Diseases: An Overview of Environmental Risk Factors. *Environ. Health Perspect.* 2005; 113 (9): 1250–1256. DOI: 10.1289/ehp.7567.
5. Mason A.R., Ziemann A., Finkbeiner S. Targeting the low-hanging fruit of neurodegeneration. *Neurology.* 2014; 83: 1470–1473.
6. Fahn S. Description of Parkinson’s disease as a clinical syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 2003; 991: 1–14.
7. Wu Y., Le W., Jankovic J. Preclinical biomarkers of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2011; 68 (1): 22–30.
8. Schapira A.H.V., Chaudhuri K.R., Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience.* 2017; 18 (7): 435–450. DOI: 10.1038/nrn.2017.62.
9. Kurt A. Jellinger. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease? *J. Neural Transm (Vienna).* 2015; 122 (10): 1429–1440. DOI: 10.1007/s00702-015-1405-5.
10. Wenning G.K., Ben-Shlomo Y., Hughes A., Daniel S.E., Lees A., Quinn N.P. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson’s disease? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000; 68: 434–440.

11. Fernandez H.H. Update on Parkinson disease. *Cleve Clin. J. Med.* 2015; 82 (9): 563–568. DOI: 10.3949/ccjm.82gr.15004.
12. Heredia-López F.J., May-Tuyub R.M., Bata-García J.L., Góngora-Alfaro J.L., Alvarez-Cervera F.J. A system for automatic recording and analysis of motor activity in rats. *Behav. Res. Methods.* 2013; 45 (1): 183–190. DOI: 10.3758/s13428-012-0221-1.
13. Bötzel K., Marti F.M., Rodríguez M.Á., Plate A., Vicente A.O. Gait recording with inertial sensors – How to determine initial and terminal contact. *J. Biomech.* 2016; 49 (3): 332–337. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2015.12.035.
14. Jordbru A.A., Smedstad L.M., Moen V.P., Martinsen E.W. Identifying patterns of psychogenic gait by video-recording. *J. Rehabil Med.* 2012; 44 (1): 31–35. DOI: 10.2340/16501977-0888.
15. Snider J., Plank M., Lee D., Poizner H. Simultaneous neural and movement recording in large-scale immersive virtual environments. *IEEE Trans Biomed. Circuits Syst.* 2013; 7 (5): 713–721. DOI: 10.1109/TBCAS.2012.2236089.
16. *Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya bolezney i problem, svyazannykh so zdorov'em, 10-go peresmotra, onlayn versiya* [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10<sup>th</sup> revision, online version]. Available at: <http://mkb-10.com/> (accessed: 08.10.2018) (in Russian).
17. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967; 17: 427–442.
18. *IBM Watson, onlayn versiya* [IBM Watson, online version]. Available at: <https://www.ibm.com/watson/> (accessed: 18.10.2018) (in Russian).

УДК 616.831-005.1-008-036.838-073.97(045)  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22689

## ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С МОТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНСУЛЬТА\*

Ю.А. Крючков<sup>1</sup>, Н.В. Шуковский<sup>1</sup>, И.И. Шоломов<sup>1</sup>,  
А.Е. Руннова<sup>2</sup>, М.О. Журавлев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Минздрава России, г. Саратов, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.»,  
г. Саратов, Россия

e-mail: ukfeatxxx@mail.ru

*Нарушение двигательной функции руки в виде пареза отмечается у 80 % пациентов после инсульта, у половины из них парез сохраняется пожизненно. Использование неинвазивных нейрокомпьютерных интерфейсов, основанных на данных электроэнцефалографии, для реабилитации и улучшения качества жизни больных является перспективным и быстроразвивающимся направлением.*

*Цель исследования – оценить особенности изменения биоэлектрической активности головного мозга в ответ на реальные и воображаемые движения у пациентов с моторными нарушениями после перенесенного инсульта для последующего применения реабилитации методом неинвазивного интерфейса «мозг – компьютер».*

*Материалы и методы. В исследование включили 20 испытуемых. Основная группа (n=10) была сформирована из пациентов с моторными нарушениями с установленным впервые диагнозом «инфаркт мозга, острейший период», который был подтвержден данными нейровизуализации. Контрольная группа (n=10) была представлена практически здоровыми испытуемыми. Всем испытуемым предлагалось выполнить серию экспериментальных задач, включающих задания на осуществление реальных движений и на их воображение. В течение всего времени эксперимента в обеих группах проводилась регистрация электроэнцефалограммы.*

*Результаты. При выполнении реальных движений паретичной рукой на ЭЭГ мощность колебательной активности преобладала в низкочастотных диапазонах тета- и дельта-ритмов. При воображении движений частотно-пространственная структура ЭЭГ не имела существенных отличий для здоровой и паретичной конечностей.*

*Выводы. Таким образом, попытка совершения движения паретичной рукой вызывает у пациента усугубление наблюдаемой ЭЭГ-картины активности головного мозга. При воображаемой двигательной активности подобного эффекта не наблюдается, а ЭЭГ-структура демонстрирует тенденцию к восстановлению нормального состояния активности головного мозга.*

**Ключевые слова:** электроэнцефалография, реабилитация, моторные нарушения, перенесенный инсульт, интерфейс «мозг – компьютер».

**Введение.** Инсульт занимает одну из лидирующих позиций в мире в структуре общей смертности и является ведущей причиной инвалидизации взрослого населения [1, 2]. К прежнему качеству жизни могут возвратиться не более 15–20 % лиц, перенесших

инсульт, остальные остаются инвалидами различной степени тяжести и нуждаются в медико-социальной поддержке [3, 4]. Наиболее частыми последствиями инсультов являются двигательные нарушения в виде гемипареза или монопареза, отмечающиеся у 80 % пациентов после цереброваскулярной катастрофы, у половины из них патология сохраняется пожизненно [5, 6].

\* Работа поддержана РФФИ (проект № 16-29-08221 офи\_м).

В настоящее время восстановление двигательного дефицита основано главным образом на механическом воздействии на пораженную конечность [7–9]. Использование для реабилитации и улучшения качества жизни больных неинвазивных нейрокомпьютерных интерфейсов, основанных на данных электроэнцефалографии (ЭЭГ), является перспективным и быстроразвивающимся направлением [10]. Исследования с применением данного интерфейса для обмена информацией между мозгом и внешним устройством демонстрируют положительные результаты в реабилитации [11–14]. Однако для успешного применения метода неинвазивного интерфейса «мозг – компьютер» (НИМК) в реабилитации пациентов с моторными нарушениями необходимо строго учитывать биоэлектрические особенности центральной нервной системы.

**Цель исследования.** Оценить особенности изменения биоэлектрической активности головного мозга в ответ на реальные и воображаемые движения у пациентов с моторными нарушениями после перенесенного инсульта для последующего применения в реабилитации метода НИМК.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 20 испытуемых, из которых сформировано две группы. Контрольная группа (n=10) была представлена практически здоровыми людьми; их отбор проводился на основании изучения данных медицинских карт и анамнестических данных. Основная группа (n=10) состояла из пациентов с моторными нарушениями с установленным впервые диагнозом «инфаркт мозга, острейший период», подтверждённым данными нейровизуализации. Основной неврологический дефицит был представлен гемипарезом. Время от начала заболевания до проведения исследования составляло  $4,2 \pm 1,0$  дня. Моторные нарушения оценивались по Британской шкале оценки мышечной силы (средний балл  $2 \pm 1$ ). Электроэнцефалограмма регистрировалась в состоянии покоя и при двигательной активности.

Всем испытуемым предлагалось выполнить серию экспериментальных задач дли-

тельностью 45 мин, включающую в себя 2 блока: 5 заданий на осуществление реальных движений и 5 заданий на их воображение. Реальные и воображаемые движения были представлены движениями левой и правой рук (поднять и опустить руку, согнуть и разогнуть руку в локтевом суставе). Испытуемый сидел в удобном положении и получал аудиальные команды. Для сравнения с состоянием пассивного бодрствования в конце и начале каждого эксперимента были дополнительно зарегистрированы короткие фрагменты фоновой активности (7–10 мин), часть из них – при закрытых глазах испытуемых.

Для каждого испытуемого оценивались спектры мощности и индексы частотных составляющих электроэнцефалограммы, а также их пространственное распределение по скальповым ЭЭГ-отведениям [15].

В исследовании использовался монополярный способ регистрации и расширенная расстановка электродов ЭЭГ по системе «10–10» (рис. 1), позволяющая оценить активность коры головного мозга по проекциям всех основных зон [16, 17].

Регистрация ЭЭГ-данных велась на электроэнцефалографическом оборудовании «Энцефалан – ЭЭГР-19/26» (ООО НПКФ «Медиком МТД», РФ) с использованием Ag/AgCl-электродов на основе пасты Ten20. Частота дискретизации ЭЭГ составляла 250 Гц, частотный диапазон данных – от 0,016 до 70 Гц с применением режекторного фильтра на 50 Гц. Оценка данных ЭЭГ проводилась на базе НОЦ «Системы искусственного интеллекта и нейротехнологии» с использованием самостоятельно разработанного программного обеспечения [18–20].

Статистическая обработка результатов включала в себя расчёт средних величин, отклонений и других статистических параметров для мощности и пространственных распределений различных ЭЭГ-ритмов при повторяющихся событиях (реальные и воображаемые движения различной конечности) в ходе экспериментальной работы для каждого испытуемого.

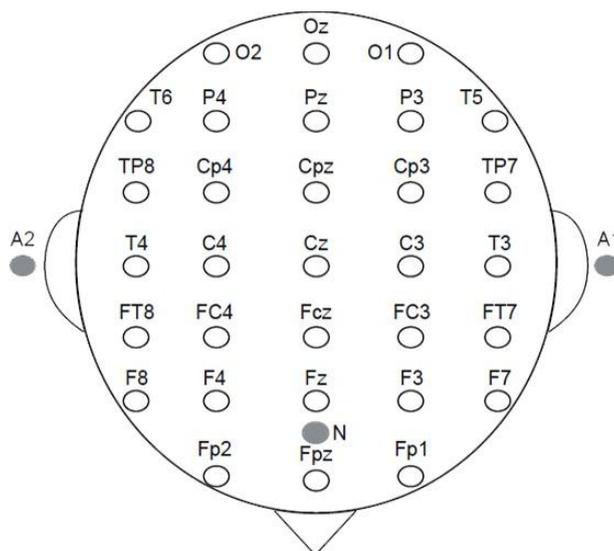


Рис. 1. Схема расстановки скальповых электродов «10–10»

**Результаты и обсуждение.** При анализе ЭЭГ-показателей были отмечены следующие особенности. При фоновой записи ЭЭГ при закрытых глазах у условно здоровых испытуемых доминировал альфа-ритм (8–12 Гц). В лобных отделах мозга и на стыках веретен альфа-ритма регистрировалась бета-активность (15–30 Гц), в задних отделах мозга наблюдались редкие, слабой интенсивности вспышки тета-ритма (4–7 Гц). В активной стадии экспериментальной работы с условно здоровыми испытуемыми для случая реальных движений отмечалось развитие высокочастотной бета-активности в сенсомоторной области коры с последующей активизацией альфа-ритма в затылочной области. Для воображаемых движений частотно-пространственная структура ЭЭГ демонстрировала схожий характер, но альфа-ритм был более выражен и наблюдался в затылочной и теменной областях. При этом область моторной коры и участок височной доли демонстрировали выраженное возрастание интенсивности бета-ритма.

При фоновой записи ЭЭГ у пациентов с моторными нарушениями доминировал бета-ритм с возникающими очагами гамма-активности (30–45 Гц). В лобных и задних отделах мозга помимо бета-ритма отмечался слабый по мощности альфа-ритм, а также вспышки дельта- (0,5–3 Гц) и тета-ритмов. Для активной стадии экспериментальной работы на

ЭЭГ пациентов были выявлены существенные отличия от аналогичных данных условно здоровых испытуемых. При выполнении реальных движений здоровой рукой на электроэнцефалограмме демонстрировалось смещение максимальных мощностей наблюдаемых ритмов в зону высоких частот, при этом общий характер оставался близким к наблюдаемому у условно здоровых испытуемых. Однако в случае выполнения реальных движений паретичной рукой у пациентов на ЭЭГ мощность колебательной активности преобладала в низкочастотных диапазонах тета- и дельта-ритмов. При этом возникало угнетение альфа- и бета-активности с появлением слабых очагов гамма-ритма.

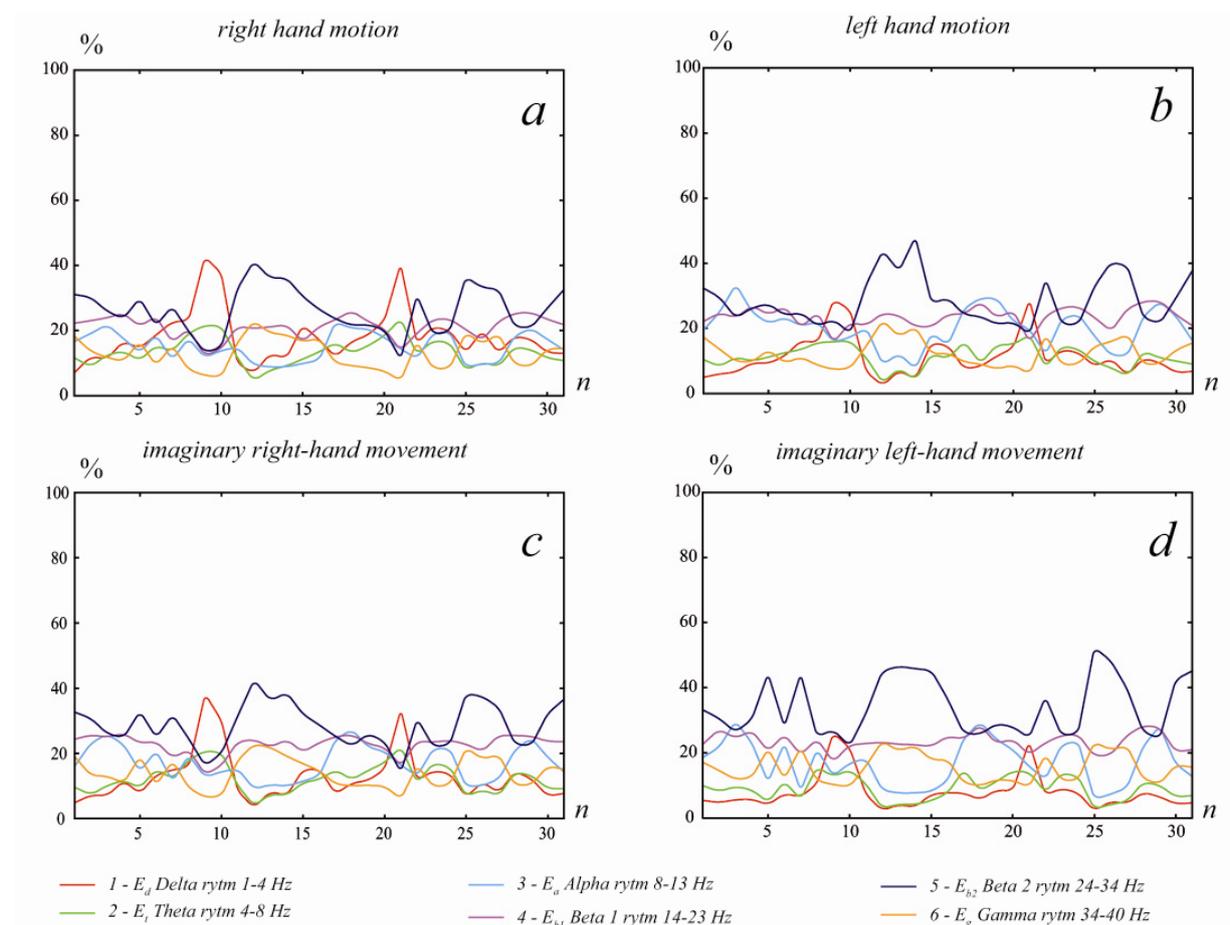
При воображении движений частотно-пространственная структура ЭЭГ не имела существенных отличий для здоровой и паретичной конечностей. В то же время общая структура ЭЭГ носила характер, приближенный к таковому у относительно здоровых испытуемых. Значительная часть энергии приходилась на альфа-ритм в затылочной области, но также отмечалась высокочастотная активность в бета- и гамма-ритмах в височной и центральной областях. Схожие результаты получены в группах относительно здоровых испытуемых и пациентов после перенесенного инсульта. На рис. 2 и 3 демонстрируются результаты обработки мощности энергии.

Таким образом, можно утверждать, что попытка совершения движений паретичной рукой вызывает у пациента усугубление наблюдаемой ЭЭГ-картины активности головного мозга. В то же время для воображаемой двигательной активности подобного эффекта не наблюдается, а ЭЭГ-структура демонстрирует тенденцию к восстановлению нормального состояния активности головного мозга.

**Заключение.** Сравнительный анализ данных электроэнцефалограмм позволил отметить особенности биоэлектрической активности мозга пациентов с моторными нарушениями. На фоновых записях у пациентов наблюдается существенное повышение частоты ЭЭГ-колебаний. Реальное движение паретичной рукой вызывает рост амплитуды низкочастотных дельта- и тета-ритмов.

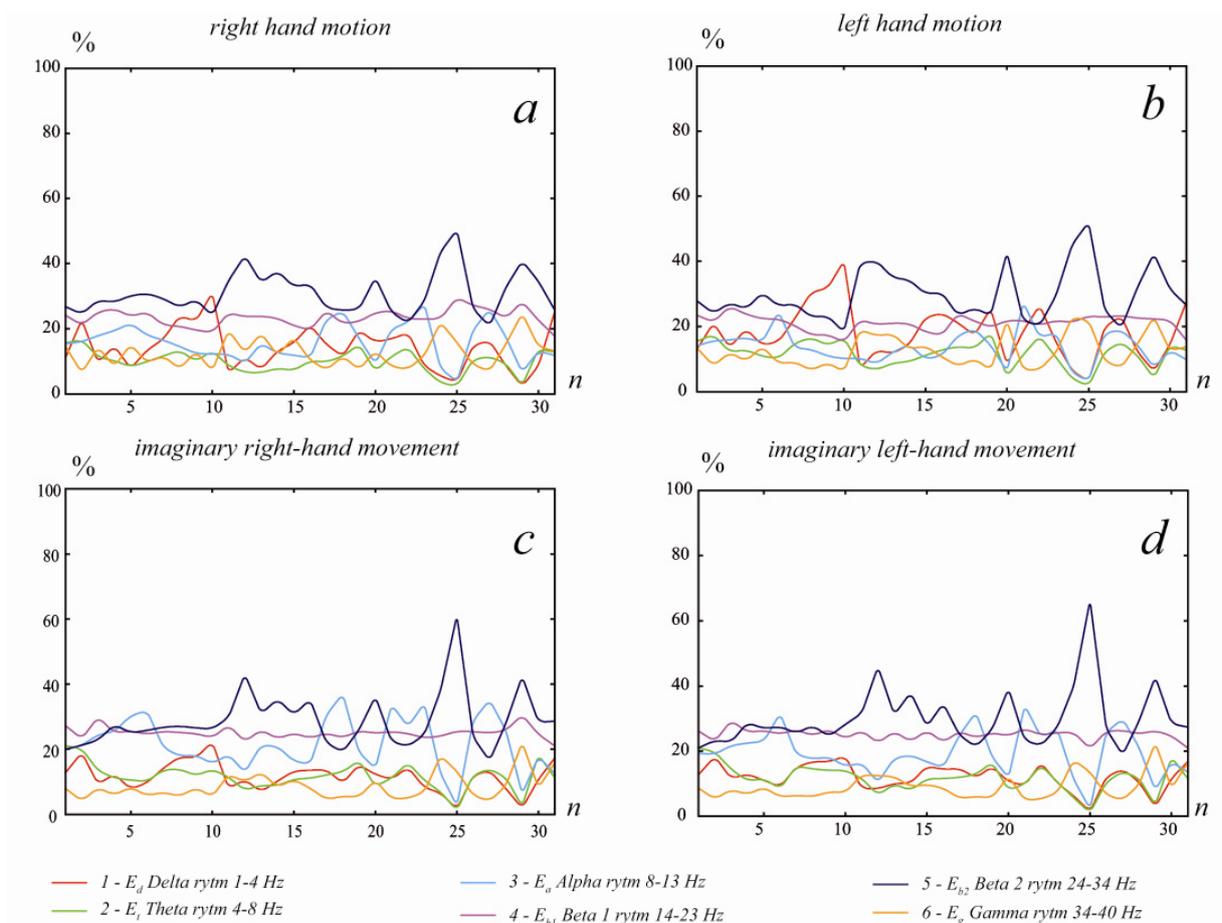
Воображаемая двигательная активность, особенно для паретичной конечности, уже в острейшем периоде инсульта способствует нормализации биоэлектрической активности мозга. Воображаемое движение паретичной рукой вызывает сходную со здоровыми испытуемыми ЭЭГ-картину в виде появления альфа-ритма в затылочных и теменных областях и высокочастотных бета- и гамма-ритмов в центральной и височной областях.

Обнаруженные данные дают основания для применения уже в острейшем периоде острого нарушения мозгового кровообращения метода реабилитации, основанного на неинвазивном интерфейсе «мозг – компьютер» с обратной биологической связью для оценки успешности воображения движений пациентом.



1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
O1	O2	P4	P3	C4	C3	F4	F3	Fp2	Fp1	T6	T5	T4	T3	F8	F7	Oz	Pz	Cz	Fz	Fpz	FT7	FC3	FCz	FC4	FT8	TP7	CP3	CPz	CP4	TP8

**Рис. 2.** Усредненные по частотным диапазонам зависимости спектральной энергии сигналов ЭЭГ, соответствующие выполнению реальных (a, b) и воображаемых (c, d) движений пациентом с моторными нарушениями



1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
O1	O2	P4	P3	C4	C3	F4	F3	Fp2	Fp1	T6	T5	T4	T3	F8	F7	Oz	Pz	Cz	Fz	Fpz	FT7	FC3	FCz	FC4	FT8	TP7	CP3	CPz	CP4	TP8

**Рис. 3.** Усредненные по частотным диапазонам зависимости спектральной энергии сигналов ЭЭГ, соответствующие выполнению реальных (*a, b*) и воображаемых (*c, d*) движений условно здоровым испытуемым

## Литература

1. *Béjot Y., Bailly H., Durier J., Giroud M.* Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *PresseMed.* 2016; 45 (12): 391–398.
2. *Камышиникова К.А., Маслова Н.Н., Довгань Е.В.* Современные проблемы вторичной профилактики цереброваскулярных заболеваний. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2018; 17 (1): 171–178.
3. *Стаховская Л.В., Котов С.В.* Инсульт: руководство для врачей. М.: МИА; 2013. 400.
4. *Lawrence E.S., Coshall C., Dundas R., Stewart J., Rudd A.G., Howard R.* Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population. *Stroke.* 2001; 32 (6): 1279–1284.
5. *Hatem S.M., Saussez G., Della Faille M., Prist V., Zhang X., Dispa D., Bleyenheuft Y.* Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery. *J. Frontiers in human neuroscience.* 2016; 10: 442.
6. *Иванова Г.Е.* Медицинская реабилитация в России. Перспективы и развитие. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (2.1): 25–33.
7. *Хижникова А.Е., Ключков А.С., Котов-Смоленский А.М., Черникова Л.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А.* Двигательное обучение пациентов с постинсультным парезом на механотерапевтическом комплексе. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2017; 95 (1): 20–25.

8. Супонева Н.А., Клочков А.С., Хижникова А.Е., Люкманов Р.Х., Гнедовская Е.В., Янкевич Д.С. Роботизированные и механотерапевтические технологии для восстановления функции верхних конечностей: перспективы развития (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2016; 8 (4): 206–215.
9. Клочков А.С., Черникова Л.А. Роботизированные и механотерапевтические устройства для восстановления функции руки после инсульта. *РМЖ*. 2014; 22: 1589–1592.
10. Мокиенко О.А., Черникова Л.А., Фролов А.А. Интерфейс мозг-компьютер как новая технология нейрореабилитации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2011; 5 (3): 46–52.
11. Maria A.C., Surjo R.S., Junichi U., José del R.M., Meigen L., Niels B., Gangadhar G. Brain-Computer Interfaces for Post-Stroke Motor Rehabilitation: A Meta-Analysis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2017; 303.
12. Ramos-Murguialday A., Broetz D., Rea M., Laer L., Yilmaz O., Brasil F.L. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: a controlled study. *Annals of Neurology*. 2013; 74 (1): 100–108.
13. Ang K.K., Chua K.S., Phua K.S. A Randomized Controlled Trial of EEG Based Motor Imagery Brain-Computer Interface Robotic Rehabilitation for Stroke. *Clinical EEG and neuroscience*. 2015; 46 (4): 310–320.
14. Мокиенко О.А., Люкманов Р.Х., Черникова Л.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А., Фролов А.А. Интерфейс мозг-компьютер: первый опыт применения в клинической практике в России. *Физиология человека*. 2016; 42 (1): 31–39.
15. Руннова А.Е. Математическая модель выделения паттернов сложных многоканальных сигналов в применении к обработке электроэнцефалографических данных. *Информационно-управляющие системы*. 2018; 4: 39–44.
16. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография (цифры, гистограммы, иллюстрации). М.: ВЕга-Принт; 1993. 118.
17. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2004. 368.
18. Руннова А.Е., Максименко В.А., Пчелинцева С.В., Куланин Р.А., Храмов А.Е. Метод вейвлет-анализа паттернов двигательной активности на экспериментальных данных многоканальной электроэнцефалографии человека для управления внешними устройствами. *Информационно-управляющие системы*. 2018; 1: 106–115.
19. Руннова А.Е., Мусатов В.Ю., Куланин Р.А., Пчелинцева С.В., Ефремова Т.Ю., Грубов В.В., Лопатин Д.В. Классификация паттернов двигательной активности на ЭЭГ-данных. *Вестник ТГУ*. 2017; 22 (5): 1127–1130.
20. Юматов Е.А., Храмов А.Е., Грубов В.В., Глазачев О.С., Дудник Е.Н., Каратыгин Н.А. Исследование возможности распознавания психической деятельности мозга на основе вейвлетного анализа электроэнцефалограммы. *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2018; 4: 3–12.

## ASSESSMENT OF ELECTROENCEPHALOGRAPHY RESULTS IN REHABILITATION OF AFTER-STROKE PATIENTS WITH MOTOR DISORDERS

Yu.A. Kryuchkov<sup>1</sup>, N.V. Shchukovskiy<sup>1</sup>, I.I. Sholomov<sup>1</sup>, A.E. Runnova<sup>2</sup>, M.O. Zhuravlev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia;

<sup>2</sup>Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, Saratov, Russia

e-mail: ukfeatxxx@mail.ru

*The disordered motor activity of the hand (paresis) is observed in 80 % of patients after a stroke. Half of them suffer from paresis for life. The use of non-invasive neurocomputer interfaces based on electroencephalographic data in the rehabilitation and improving the patient's quality of life is a promising and rapidly developing trend.*

*The purpose of the study is to assess the changes in the bioelectrical brain activity in response to real and imaginary movements in patients with motor impairments after a stroke for subsequent rehabilitation by means of the non-invasive brain-computer interface method.*

*Materials and Methods.* The study involved 20 trial subjects. The main group (n=10) enrolled patients with motor disorders who were newly diagnosed with cerebral infarction, peracute period. The diagnosis was confirmed by neuroimaging data. The control group (n=10) included practically healthy trial subjects. All of them were asked to undergo a series of experimental tasks, including tasks with real and imaginary movements. During the whole experiment, electroencephalogram data were recorded in both groups.

*Results.* According to EEG data, the power of vibrational activity prevailed in the low-frequency ranges of theta and delta rhythms, while trial subjects were performing real movements with a paretic hand. In case of imaginary movements, the frequency-spatial EEG structure had no significant difference for healthy and paretic limbs.

*Conclusion.* Thus, an attempt to move a paretic hand aggravates the EEG pattern of brain activity. This effect is not observed in case of imaginary motor activity, and the EEG structure shows a tendency to restore normal brain activity.

**Keywords:** electroencephalography, rehabilitation, motor disorders, stroke, brain-computer interface.

## Reference

1. Béjot Y., Bailly H., Durier J., Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *PresseMed.* 2016; 45 (12): 391–398.
2. Kamyshnikova K.A., Maslova N.N., Dovgan' E.V. Sovremennye problemy vtorichnoy profilaktiki tse-rebrovaskulyarnykh zabolevaniy [Modern problems of secondary prevention of cerebrovascular diseases]. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii.* 2018; 17 (1): 171–178 (in Russian).
3. Stakhovskaya L.V., Kotov S.V. *Insul't: rukovodstvo dlya vrachej* [Stroke: Physician's guide]. Moscow: MIA; 2013. 400 (in Russian).
4. Lawrence E.S., Coshall C., Dundas R., Stewart J., Rudd A.G., Howard R. Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population. *Stroke.* 2001; 32 (6): 1279–1284.
5. Hatem S.M., Saussez G., Della Faille M., Prist V., Zhang X., Dispa D., Bleyenheuft Y. Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery. *J. Frontiers in human neuroscience.* 2016; 10: 442.
6. Ivanova G.E. Meditsinskaya reabilitatsiya v Rossii. Perspektivy i razvitie [Medical rehabilitation in Russia. Development prospects]. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (2.1): 25–33 (in Russian).
7. Khizhnikova A.E., Klochkov A.S., Kotov-Smolenskiy A.M., Chernikova L.A., Suponeva N.A., Piradov M.A. Dvigatel'noe obuchenie patsientov s postinsul'tnym parezom na mekhanoterapevticheskom komplekse [Motor learning of post-stroke patients with upper limb paresis on the mechanotherapeutic complex]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury.* 2017; 95 (1): 20–25 (in Russian).
8. Suponeva N.A., Klochkov A.S., Khizhnikova A.E., Lyukmanov R.Kh., Gnedovskaya E.V., Yankevich D.S. Robotizirovannye i mekhanoterapevticheskie tekhnologii dlya vosstanovleniya funktsii verkhnikh konechnostey: perspektivy razvitiya (obzor) [Robotic and mechanotherapeutic technology to restore the functions of the upper limbs: Prospects for development (review)]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2016; 8 (4): 206–215 (in Russian).
9. Klochkov A.S., Chernikova L.A. Robotizirovannye i mekhanoterapevticheskie ustroystva dlya vosstanovleniya funktsii ruki posle insul'ta [Robotic and mechanotherapeutic devices for hand activity restoration after a stroke]. *RMZh.* 2014; 22: 1589–1592 (in Russian).
10. Mokienko O.A., Chernikova L.A., Frolov A.A. Interfeys mozg-komp'yuter kak novaya tekhnologiya neyroreabilitatsii [Brain-computer interface as a new neurorehabilitation technology]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2011; 5 (3): 46–52 (in Russian).
11. Maria A.C., Surjo R.S., Junichi U., José del R.M., Meigen L., Niels B., Gangadhar G. Brain-Computer Interfaces for Post-Stroke Motor Rehabilitation: A Meta-Analysis. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 2017; 303.
12. Ramos-Murguialday A., Broetz D., Rea M., Laer L., Yilmaz O., Brasil F.L. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: a controlled study. *Annals of Neurology.* 2013; 74 (1): 100–108.
13. Ang K.K., Chua K.S., Phua K.S. A Randomized Controlled Trial of EEG Based Motor Imagery Brain-Computer Interface Robotic Rehabilitation for Stroke. *Clinical EEG and neuroscience.* 2015; 46 (4): 310–320.

14. Mokienko O.A., Lyukmanov R.Kh., Chernikova L.A., Suponeva N.A., Piradov M.A., Frolov A.A. Interfeys mozg-komp'yuter: pervyy opyt primeneniya v klinicheskoy praktike v Rossii [Brain-computer interface: First experience of clinical application in Russia]. *Fiziologiya cheloveka*. 2016; 42 (1): 31–39 (in Russian).
15. Runnova A.E. Matematicheskaya model' vydeleniya patternov slozhnykh mnogokanal'nykh signalov v primenении k obrabotke elektroentsefalograficheskikh dannykh [Mathematical model of pattern selection for complex multichannel data in EEG]. *Informatsionno-upravlyayushchie sistemy*. 2018; 4: 39–44 (in Russian).
16. Zhirmunskaya E.A. *Klinicheskaya elektroentsefalografiya (tsifry, gistogrammy, illyustratsii)* [Clinical electroencephalography (numbers, histograms, illustrations)]. Moscow: VEga-Print; 1993. 118 (in Russian).
17. Zenkov L.R. *Klinicheskaya elektroentsefalografiya (s elementami epileptologii): rukovodstvo dlya vrachey* [Clinical electroencephalography (with elements of epileptology): Physician's guide]. Moscow: MEDpress-inform; 2004. 368 (in Russian).
18. Runnova A.E., Maksimenko V.A., Pchelintseva S.V., Kulanin R.A., Khramov A.E. Metod veyvlet-analiza patternov dvigatel'noy aktivnosti na eksperimental'nykh dannykh mnogokanal'noy elektroentsefalografii cheloveka dlya upravleniya vneshnimi ustroystvami [Wavelet method for motor activity pattern analysis on experimental data from human multichannel electroencephalography for external device control]. *Informatsionno-upravlyayushchie sistemy*. 2018; 1: 106–115 (in Russian).
19. Runnova A.E., Musatov V.Yu., Kulanin R.A., Pchelintseva S.V., Efremova T.Yu., Grubov V.V., Lopatin D.V. Klassifikatsiya patternov dvigatel'noy aktivnosti na EEG-dannykh [Classification of motor activity patterns on EEG-data]. *Vestnik TGU*. 2017; 22 (5): 1127–1130 (in Russian).
20. Yumatov E.A., Khramov A.E., Grubov V.V., Glazachev O.S., Dudnik E.N., Karatygin N.A. Issledovanie vozmozhnosti raspoznavaniya psikhicheskoy deyatelnosti mozga na osnove veyvletnogo analiza elektroentsefalogrammy [Investigation of recognition possibility of brain mental activity on the basis of electroencephalogram wavelet analysis]. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2018; 4: 3–12 (in Russian).

УДК 616.833.002

DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22690

## БИОПСИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ

Д.А. Семикова<sup>1</sup>, Н.А. Супонева<sup>1</sup>, Д.А. Гришина<sup>1</sup>, Р.В. Уренева<sup>2</sup>, Н.В. Белова<sup>1</sup>,  
А.М. Максимов<sup>1</sup>, Е.В. Слесарева<sup>2</sup>, В.В. Машин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия;

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

e-mail: dariagr@yandex.ru

*Методика выделения нерва и спектр исследований был разработан более полувека назад в лаборатории патоморфологии нервов клиники Мэйо, (Миннесота) Питером Диком и коллегами. Несмотря на большое количество методов исследований, имеющихся сегодня в арсенале врача, биопсия нерва сохранила свое диагностическое значение. К ней прибегают в тех случаях, когда не удается установить причину нейропатии с помощью рутинных методов обследования.*

*Целью настоящего обзора является обсуждение информативности биопсии при различных заболеваниях периферических нервов. При направлении пациентов на эту процедуру необходимо четко понимать, на какие вопросы она может ответить. Изложенные морфологические методы исследования биоптатов нерва и получаемые при их использовании результаты позволят специалисту-неврологу оценить необходимость проведения такого рода диагностики. Спектр нозологий, приведенный в настоящем обзоре, показывает возможности использования морфологической диагностики при полинейропатиях неясного генеза.*

**Ключевые слова:** полинейропатия, нейропатия, икроножный нерв, биопсия нерва, микроскопия.

Полинейропатии включают широкий спектр заболеваний, которые характеризуются нарушением функции и/или повреждением периферических нервов. Но если диагностика полинейропатии как синдрома зачастую не вызывает значительной клинической сложности, то выявление этиологического фактора, послужившего причиной болезни, напротив, является относительно трудной и важной задачей для выработки правильной терапевтической тактики [1].

Обследование пациентов с полинейропатией начинается с тщательного сбора анамнеза и оценки неврологического статуса с последующим проведением электронейромиографии (ЭНМГ). Данное исследование помогает определить распространенность патологического процесса (генерализованная, фокальная, мультифокальная нейропатия), тип пораженных волокон (сенсорная, моторная, сенсомоторная полинейропатия), а также характер повреждения нервов (демиелинизирующий, аксональный), однако, за редким исключением, не предоставляет информации о причине забо-

левания. Для выявления этиологии полинейропатии проводятся консультации смежных специалистов, дополнительные лабораторные (биохимические, иммунологические, иммунохимические и т.д.) исследования, выполняется люмбальная пункция, МРТ сплетений с контрастированием, УЗИ периферических нервов, генетическое тестирование, в ряде случаев – биопсия кожи, слюнной железы, подкожно-жировой клетчатки. Несмотря на обилие исследований, имеющихся в арсенале врача, биопсия нерва не утратила своего значения и в ряде случаев оказывает неоценимую помощь в сложных дифференциально-диагностических случаях и постановке верного диагноза [2]. В то время как нейропатологические процессы отражаются электрофизиологическими параметрами, состояние интерстиция (воспаление, отложение амилоида, сосудистые изменения, ишемия и т.д.), зачастую являющееся ключом к разгадке причины заболевания, оценивается только морфологически.

В настоящее время для морфологического исследования чаще всего производится за-

бор чувствительного нерва (икроножный – на ноге, поверхностный лучевой – на руке). Икроножный нерв обеспечивает кожную иннервацию заднелатеральной трети голени, латеральной поверхности пятки, стопы и мизинца [3]. Предпочтительное исследование икроножного нерва объясняется тем, что это поверхностный и легко анатомически определяемый нерв, а также тем фактом, что он часто вовлекается в патологический процесс при полинейропатии. Важно, что биопсии подвергается не весь нерв, а небольшой участок (фасцикулярная биопсия), что позволяет уменьшить риски чувствительных нарушений в результате процедуры.

Целью настоящего обзора является обсуждение информативности биопсии при различных заболеваниях периферических нервов.

#### **Техника биопсии икроножного нерва.**

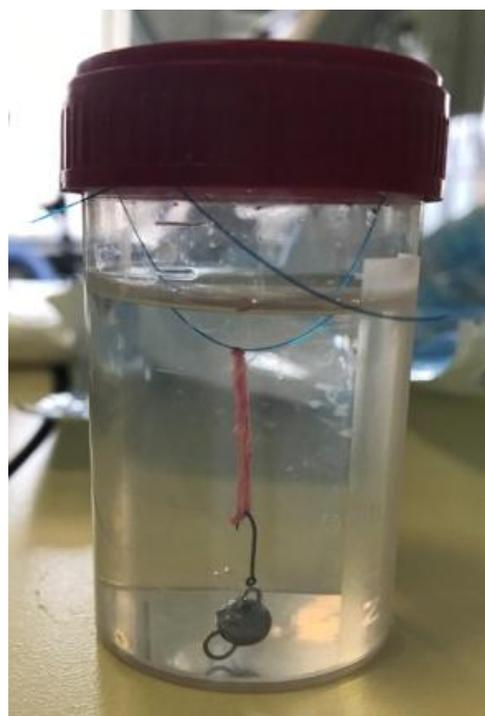
Процедура получения образца икроножного нерва была подробно описана P. Dyck et al. [4]. Биопсию проводят в стерильной операционной под местной анестезией. Пациент лежит на животе или на боку. Исследуемая конечность располагается сверху и сгибается в колене под углом 90°. Чтобы снизить натяжение икроножного нерва, стопу несколько

поворачивают кнаружи. Далее по анатомическим ориентирам или с помощью УЗИ определяют малую подкожную вену около наружной лодыжки. Нерв располагается глубже и кпереди от вены [3]. Интраоперационный нейромониторинг может обеспечить надежный и безопасный забор материала. После выделения 3–5 см нерва производят анестезию его проксимальной части 0,5 % лидокаином и пересекают у места инфильтрации. Изогнутой иглой с 5-0 шелковой лигатурой трансфиксируют нерв в проксимальном отделе (рис. 1). Концы нити не завязываются, а используются впоследствии в качестве ретрактора. Придерживая свободные концы нити, не захватывая интерстициальный жир и сосуды, надрезают нерв на протяжении 3 см, затем навешивают 10 мг груз на дистальный конец мобилизованного участка нерва.

Далее нерв иссекают дистальнее точки прикрепления груза. Полученный сегмент нерва приподнимают за лигатуры и сразу же помещают в 2,5 % забуференный глутаровый альдегид (рис. 2). Этот отрезок используют для приготовления эпоксидных препаратов и «расчесанных» («расщепленных волокон», «разволокненного нерва») волокон.



*Рис. 1.* Выделение нерва



*Рис. 2.* Сохранение препарата икроножного нерва в глутаровом альдегиде

Второй сегмент нерва (1,5 см) точно так же препарируют, подвешивают и помещают в 2,5 % забуференный глутаровый альдегид – он будет использован для парафиновых срезов. Третий сегмент (2,5 см) замораживают

в жидком азоте и хранят при температуре -80 °С для скрининга на васкулиты, дальнейших исследований или для криостатных срезов. Методы исследования биоптата представлены в табл. 1.

Таблица 1

## Методы исследования биоптата

	Окраски	
	Парафиновые срезы	гематоксилин-эозин
люксол прочный синий		оценка миелинизированных волокон
Конго красный		выявление амилоида
турбулевая синь		выявление отложений железа
трихром по Массону		оценка коллагеновых волокон
<b>ИГХ</b>		
- CD3, CD45, CD56, CD68; - NSE		- лимфопролиферативные заболевания; - нейроэндокринные опухоли
Эпоксидные полутонкие срезы	<b>Фазово-контрастная микроскопия без окрашивания</b>	точное и полное представление о состоянии аксонов и миелиновой оболочки
	<b>Световая микроскопия с окрашиванием толудиновым синим и метиленовым синим</b>	- метахроматические включения на поперечных срезах; - оценка перехватов Ранвье и интернодальных сегментов на продольных срезах; - оценка крупных и малых миелинизированных волокон (толщина миелиновой оболочки, особенности демиелинизации, выявление «луковичных головок», гибель миелиновых волокон) [6]; - оценка аксональной дегенерации
<b>«Расчесанные волокна», световая микроскопия</b>	- оценка сегментов одного миелинизированного волокна по длине и толщине на протяжении (отечность миелиновой оболочки, «томакулы»); - оценка плотности нормальных волокон, их калибра, текущей дегенерации, а также спрутинга	
<b>Электронная микроскопия</b>	В рутинной практике практически не используется (трудоемкий, затратный метод), широко применяется для научных исследований. Обнаруживает изменения, сложно выявляемые при световой микроскопии: - некомпактный миелин или его очаговую складчатость; - макрофаг-индуцированную демиелинизацию; - мелкие скопления иммуноглобулинов и амилоида; - патологические включения, ультраструктурные изменения в немиелинизированных волокнах; - коллагеновые карманы; - патологические процессы в немиелинизирующих шванновских клетках и т.д. [5]	
<b>Замороженные срезы</b>	- иммунофлуоресценция: определение отложений патологических иммуноглобулинов в эндоневрии или в миелиновых оболочках; - иммунохимическое окрашивание отложений амилоида, сформированных легкими цепями или транстиретином; - иммуногистохимическое подтверждение специфической лимфоцитарной инфильтрации эндоневрия	

После ушивания раны накладывают эластичную давящую повязку, рекомендуют наблюдение хирурга и регулярные перевязки в течение 10–14 дней. Пациенту разрешается ходить, но в течение первых 2–3 дней активность должна быть ограничена. Абсолютных противопоказаний к проведению процедуры биопсии нерва нет, относительные противопоказания такие же, как и для остальных малоинвазивных операций под местной анестезией.

Рисками, связанными с проведением процедуры, являются чувствительные нарушения (онемение, боль) в зоне иннервации икроножного нерва и медленное заживление раны [3]. Важно помнить, что биопсия нерва не всегда позволяет установить окончательный диагноз. Как правило, это связано с направлением на процедуру пациента без должных на то показаний или с ошибками при заборе материала и его транспортировке. В связи с этим направлению на биопсию нерва подлежат пациенты, у которых предполагается обнаружить специфические изменения в нерве, определяющие диагноз и последующее лечение [7].

Далее рассмотрим спектр нозологий, при которых биопсия икроножного нерва может быть информативна. В 2013 г. R. King и L. Ginsberg опубликовали главу [8], где систематизировали показания к биопсии нервов (табл. 2).

**Наследственные нейропатии** включают различные заболевания, такие как болезнь Шарко–Мари–Тута (ШМТ), наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления, наследственные сенсо-вегетативные нейропатии, семейная амилоидная полинейропатия и многие другие [9].

*Наследственная моторно-сенсорная нейропатия (болезнь ШМТ).* Все варианты ШМТ объединяют такие симптомы, как слабость нижних конечностей, деформации стоп, чувствительные нарушения, атрофии мышц, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов [10, 11]. При обследовании таких пациентов в первую очередь необходимо определить характер невралного повреждения (по данным ЭНМГ: аксональный или демиелинирующий), а также тип наследования (по

данным семейного анамнеза: доминантный, рецессивный или Х-сцепленный), чтобы сориентировать пациента на молекулярно-генетическое обследование [12]. Однако в некоторых семейных и спорадических случаях не удастся найти мутацию даже при исследовании всех известных на сегодняшний день генов. В таких случаях полезной может оказаться биопсия нерва [13]. Например, некоторые подтипы ШМТ1 характеризуются признаками воспаления, а также наличием демиелинизации с последующей ремиелинизацией. Нередко выявляется симптом «луковичных головок», возникающих в результате пролиферации шванновских клеток. Со временем возникает аксональная дегенерация. При ШМТ2 выявляется гистопатологический паттерн variability диаметра волокон с их гипертрофией и извитостью. Выявленные атрофические волокна располагаются группами, отмечается увеличение объема соединительной ткани [14].

*Наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления (ННСПС).* У пациентов с ННСПС от сдавления обычно наблюдается рецидивирующий фокальный или мультифокальный неврологический дефицит. У большинства больных находят характерную делецию в хромосоме 17p11.2-12, захватывающую область локализации гена RMR22, или реже другие точечные мутации в этом гене. При невыявлении генетической мутации проводится биопсия нерва, которая обнаруживает очаги демиелинизации и образование томакул (утолщений миелиновой оболочки периферических нервов по типу «немецких колбасок») [15].

*Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия (ТТР-САП).* Клиническая картина наследственной амилоидной полинейропатии может наводить на мысль о болезни Шарко–Мари–Тута. Если это спорадический случай, биопсия нерва может неожиданно выявить отложения амилоида, главным образом ТТР-САП, вызываемой мутацией de novo в амилоидогенном белке, при которой клиническая манифестация заболевания у взрослых может возникать в любом возрасте [13]. ТТР-САП следует исключать и при рефрактерных к патогенетической терапии фор-

мах ХВДП, а также при идиопатических хронических аксональных полинейропатиях [16]. Отложения амилоида обнаруживаются в различных тканях, при окраске гематоксилин-

эозином амилоид имеет гомогенно розовый цвет; при окраске Конго красным (специфическая окраска на амилоид) окрашивается в кирпично-красный цвет.

Таблица 2

## Информативность биопсии нерва

Заболевание	Биопсия подтверждает диагноз	Биопсия информативна	Патологические особенности
ХВДП		да	Демиелинизация, воспаление
ШМТ1	иногда	да	Классические «луковичные головки»
ШМТ2В		да	
ШМТ4В	да		Фокальная складчатость миелина
ШМТ4С	да?	да	Истончение отростков шванновских клеток
ШМТ4D		да	Большие дегенеративные «луковичные головки»
Болезнь Фабри	да		Жировые включения в периневрии
ТТР-САП	да		Отложение амилоида
Гигантская аксональная невропатия	да		Множественные гигантские аксоны, вторичная демиелинизация
ННСПС		да	Томакулы
Наследственная сенсорная невропатия 4-го типа		да	Потеря немиелинизированных и тонких миелинизированных волокон
IgM парапротеинемия	да		Разреженный миелин
Болезнь Краббе	да		Специфические жировые включения в шванновских клетках или миелинизированных волокнах
Лепра	да		Микобактерия лепры
Лимфома	да		Моноклональные лимфоциты
Метахроматическая лейкодистрофия	да		Специфические включения в шванновских клетках
Первичный амилоидоз	да		Отложения амилоида
Токсические нейропатии		да	Спорадические гигантские аксоны, включения в шванновских клетках
Васкулит	иногда	да	Клеточная инфильтрация сосудистой стенки, гемосидерин, фибриноидный некроз

**Примечание.** ХВДП – хроническая воспалительная полирадикулоневропатия; ШМТ – болезнь Шарко–Мари–Тута; ТТР-САП – транстретиновая семейная амилоидная полиневропатия; ННСПС – наследственная невропатия со склонностью к параличам от сдавления.

### Приобретенные нейропатии

*Нейропатии при лепре.* Лепра (проказа, болезнь Хансена) – хроническое инфекционное заболевание, одна из частых причин периферической полинейропатии, главным образом в слаборазвитых и развивающихся странах. Заболевание носит системный характер и поражает производные эктодермы – слизистые оболочки, кожные покровы, периферическую нервную систему [17]. Следует отметить, что диагноз у пациента с полинейропатией в эндемичном по лепре районе заподозрить несложно. Однако при подозрении на лепру у пациента в неэндемичной области, особенно при отсутствии кожных изменений, биопсия нерва становится обязательной диагностической процедурой [18]. В зависимости от формы заболевания могут обнаруживаться следующие изменения: эпителиоидноклеточные гранулемы; диффузная инфильтрация эпителиоидными клетками нервных волокон; некроз (туберкулоидная форма); диффузная инфильтрация чувствительных нервов макрофагами с постепенным замещением нервного волокна соединительной тканью (лепроматозная форма); выперечисленные изменения в той или иной степени (промежуточная форма), причем любое течение заболевания обнаруживает палочку Хансена при окраске по Цилю–Нильсену, воспалительные изменения и фиброз эндоневрия [18, 19].

*Нейропатии при васкулитах.* Васкулиты – группа заболеваний, характеризующихся воспалением стенки сосудов (с некрозом или без) различных органов (кожа, почки, периферические нервы). Системный васкулит иногда манифестирует как полинейропатия, например при микроваскулярном полиангиите или эозинофильном гранулематозе с полиангиитом [20], однако изолированный васкулит периферической нервной системы также не является редкостью [21]. Именно подозрение на изолированный васкулит периферической нервной системы чаще всего обуславливает целесообразность морфологического исследования нерва, так как другие методы диагностики не могут исключить данный диагноз [22, 23]. Морфологическая картина характеризуется повреждением эпинеуря, ин-

фильтрацией сосудистой стенки Т-клетками и макрофагами, ассоциированной с некрозом [24]. В фасцикулах выявляется снижение плотности миелинизированных волокон, валлеровская дегенерация, индуцированная ишемией, а также асимметричная аксональная дегенерация [25].

*Дизиммунные полинейропатии.* Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (ХВДП) является самой частой из известных приобретенных аутоиммунных полиневропатий [26]. В последние годы диагностика и оценка динамики ХВДП улучшились благодаря широкому применению УЗИ и МРТ периферических нервов и сплетений. При этом биопсия икроножного нерва не является обследованием «первой линии» при ХВДП [27]. К процедуре следует прибегнуть в тех случаях, когда имеется неполное соответствие диагностическим критериям ХВДП (EFNS/PNS 2010) [28], а также в случае отсутствия ответа на патогенетическую терапию 1-й линии (так называемые рефрактерные формы ХВДП). При биопсии икроножного нерва при ХВДП обнаруживаются макрофаг-ассоциированная демиелинизация, пролиферация шванновских клеток, которые формируют структуры, напоминающие луковичные головки, отек и инфильтрацию мононуклеарами эндоневрия, наличие демиелинизированных нервных волокон [29, 30].

*POEMS-синдром* – паранеопластическое заболевание, ассоциированное с остеосклеротической миеломой [31]. Как и ХВДП, клинически проявляется прогрессирующей моторной преимущественно демиелинизирующей полирадикулоневропатией. Результаты биопсии могут продемонстрировать неоваскуляризацию, аксональную дегенерацию и гибель волокон, сегментарную демиелинизацию, а также некомпактные миелиновые пластинки при электронной микроскопии [32].

*Нейропатии, ассоциированные с лимфомой.* Довольно часто злокачественные лимфомы диффузно инфильтрируют периферические нервы, в т.ч. и икроножный. Морфологически В-клеточная лимфома может проявляться аксональной дегенерацией, сегментарной демиелинизацией, диффузной кле-

точной инфильтрацией эндоневрия и субпериневрия с большими незрелыми CD-20 положительными лимфоцитами. Первичный нейролимфоматоз отмечается на начальных стадиях заболевания под маской прогрессирующей нейропатии неясного генеза [33]. В этом случае биопсия нерва является важным диагностическим этапом.

*Опухоли периферических нервов.* Новообразования периферических нервов, такие как шванномы, нейрофибромы и злокачественные опухоли оболочки нерва, как правило, возникают одиночно и обычно не поражают икроножный нерв. Исключения составляют наследственные опухолевые синдромы, например нейрофиброматоз, который может сопровождаться плексиформными нейрофибромами, диффузно вовлекающими все периферические нервы и корешки. Морфологическое исследование выявляет большое количество коллагеновых фибрилл, опухолевых шванновских клеток, фибробластов, макрофагов, эндотелиальных клеток и перицитов [34].

*Нейропатии, ассоциированные с сакридозом.* Саркоидоз рассматривается как хроническая болезнь неясной этиологии, характеризующаяся поражением лимфатической системы, внутренних органов и кожи с образованием специфических гранулем [35]. Кроме гранулем, биоптат может обнаружить организованный кластер эпителиоидных и многоядерных гигантских клеток, окруженных кольцом из Т-лимфоцитов [36].

Таким образом, современные подходы к диагностике заболеваний периферических нервов базируются не только на классических клинических и лабораторных методах исследований, но и в достаточной мере опираются на морфологическую диагностику. Являясь высокоинформативным методом исследования, гистологическое изучение препаратов нерва требует проведения технически сложной и болезненной для пациента процедуры биопсии нерва. В этом ключе задачей лечащего врача является оценка значимости проводимого исследования для выявления этиологического фактора и коррекции проводимого лечения.

Полинейропатия неясного генеза – наиболее частый диагноз, который указан в направлении на биопсию нерва. Изложенные морфологические методы исследования биоптатов нерва и получаемые при их использовании результаты позволяют специалисту-неврологу оценить необходимость проведения такого рода диагностических процедур. Описанная морфологическая методика разволокнения периферических нервов и оценки состояния миелиновых оболочек и осевых цилиндров, предложенная П. Диком и коллегами (клиника Мейо, Миннесота), является новой для отечественных протоколов диагностических исследований и в ряде сложных случаев может дать значительную информацию об этиологии и морфогенезе заболевания.

## Литература

1. Курушина О.В., Барулин А.Е. Полинейропатия при соматических заболеваниях: роль невролога в диагностике и лечении. РМЖ. Медицинское обозрение. 2013; 36: 1843–1848.
2. Mathis S., Magy L., Le Masson G. Value of nerve biopsy in the management of peripheral neuropathies. Expert Review of Neurotherapeutics. 2018; 18 (7): 589–602.
3. Гринберг М.С. Нейрохирургия. М.: МЕДпрессинформ; 2010. 667.
4. Dyck P.J., Dyck P.J.B., Englestad J. Pathologic alterations of nerves. In: Dyck P.J., Thomas P.K., eds. Peripheral Neuropathy. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 733–741.
5. Weis J., Brandner S., Lammens M. Processing of nerve biopsies: A practical guide for neuropathologists. Clinical Neuropathology. 2012; 31 (1): 7–23.
6. Mellgren S.I., Lindal S. Nerve biopsy – some comments on procedures and indications. Acta Neurol Scand. 2011; 124 (Suppl. 191): 64–70.
7. Grant I.A. Differential diagnosis of diabetic neuropathies. In: Dyck P.J., Thomas P.K., eds. Diabetic Neuropathy. Ed 2. Philadelphia: WB Saunders; 1999: 415–444.
8. King R., Ginsberg L. The nerve biopsy: indications, technical aspects, and contribution. In: Said G., Krarup C., eds. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 115 (3rd series): Peripheral Nerve Disorders. The Netherlands: Elsevier BV; 2013: 155–170.

9. *Mathis S., Goizet C., Tazir M.* Charcot-Marie-Tooth diseases: An update and some new proposals for the classification. *J. Med. Genet.* 2015; 52: 681–690.
10. *Иллариошкин С.Н., Дадали Е.Л., Федотов В.П.* Новая форма наследственной невропатии: болезнь Шарко–Мари–Тута типа 2F. *Нервные болезни.* 2005; 2: 42–46.
11. *Vallat J.M., Mathis S., Funalot B.* The various Charcot-Marie-Tooth diseases. *Curr. Opin. Neurol.* 2013; 26: 473–480.
12. *Lewis R.A., Sumner A.J., Shy M.E.* Electrophysiological features of inherited demyelinating neuropathies: a reappraisal in the era of molecular diagnosis. *Muscle nerve.* 2000; 23: 1472–1487.
13. *Duchesne M., Mathis S., Richard L.* Nerve Biopsy Is Still Useful in Some Inherited Neuropathies. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* 2018; 77 (2): 88–99.
14. *Ericson U., Ansved T., Borg K.* Charcot-Marie-Tooth disease: muscle biopsy findings in relation to neurophysiology. *Neuromuscul. Disord.* 1998; 8: 175–181.
15. *Said G.* Indications and usefulness of nerve biopsy. *Archives of neurology.* 2002; 59 (10): 1532–1535.
16. *Conceição I., González-Duarte A., Obici L.* “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2016; 21: 5–9.
17. *Mathis S., Magy L., Vallat J.M.* Neuromuscular disorders in tropical areas. In: Preux P.M., Dumas M., eds. *Neuroepidemiology in tropical health.* 1st ed. Elsevier-Academic Press (AP); 2018: 195–211.
18. *Hui M., Uppin M.S., Challa S.* Pure neuritic leprosy: Resolving diagnostic issues in acid fast bacilli (AFB)-negative nerve biopsies: A single centre experience from South India. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015; 18: 292–297.
19. *Kulshreshtha D., Malhotra K.P., Malhotra H.S.* Mandating nerve biopsy: A step towards personalizing therapy in pure neuritic leprosy. *Journal of the Peripheral Nervous System.* 2018. DOI: 10.1111/jns.12283.
20. *Sommer C., Geber C., Young P.* Polyneuropathies – etiology, diagnosis, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115: 83–90.
21. *Collins M.P., Hadden R.D.* The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13: 302–316.
22. *Pant I., Jha K., Singh R.* Peripheral neuropathy and the role of nerve biopsy: A revisit. *Indian J. Pathol Microbiol.* 2018; 61 (3): 339–344.
23. *Lawrence A., Nagappa M., Mahadevan A., Taly A.B.* Vasculitic neuropathy in elderly: A study from a tertiary care university hospital in South India. *Ann Indian Acad Neurol.* 2016; 19: 323–326.
24. *Khalili-Shirazi A., Gregson N.A., Londei M.* The distribution of CD1 molecules in inflammatory neuropathy. *J. Neurol. Sci.* 1998; 158: 154–163.
25. *Prayson R.A., Sedlock D.J.* Clinicopathologic study of 43 patients with sural nerve vasculitis. *Hum. Pathol.* 2003; 34: 484–490.
26. *Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гришина Д.А.* Хронические дисиммунные полиневропатии. В кн.: Гусев Е.И., Гехт А.Б., ред. *Болезни нервной системы: механизмы развития, диагностика и лечение.* М.: ООО «Буки-Веди»; 2017: 171–190.
27. *Rajabally Y.A., Stettner M., Kieseier B.C.* CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes – diagnosis and management. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13: 599–611.
28. *Van den Bergh P.Y.K., Hadden R.D., Bouche P.* Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *Eur J. Neurol.* 2010; 17 (3): 356–363.
29. *Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В.* Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. *Нервно-мышечные болезни.* 2016; 6 (1): 44–53.
30. *Rajabally Y.A., Adams D., Latour P.* Hereditary and inflammatory neuropathies: A review of reported associations, mimics and misdiagnoses. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87: 1051–1060.
31. *Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гинзберг М.А.* POEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014; 114 (4): 4–10.
32. *Hashimoto R., Koike H., Takahashi M.* Uncompacted Myelin Lamellae and Nodal Ion Channel Disruption in POEMS Syndrome. *J. Neuropathol Exp Neurol.* 2015; 74 (12): 1127–1136.
33. *Igarashi M., Thompson E.I., Rivera G.K.* Vincristine neuropathy in type I and type II Charcot–Marie–Tooth disease (hereditary motor sensory neuropathy). *Med. Pediatr. Oncol.* 1995; 25: 113–116.

34. Ferner R.E., Hughes R.A.C., Hall S.M. Neurofibromatous neuropathy in neurofibromatosis 1 (NF1). *J. Med. Genet.* 2004; 41: 837–841.
35. Максимова М.Ю. Нейросаркоидоз. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2009; 3 (1): 35–42.
36. Tavee J.O., Stern B.J. Neurosarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine.* 2015; 36 (4): 643–656.

## BIOPSY OF PERIPHERAL NERVES IN DIAGNOSTICS OF POLYNEUROPATHY

D.A. Semikova<sup>1</sup>, N.A. Suponeva<sup>1</sup>, D.A. Grishina<sup>1</sup>, R.V. Ureneva<sup>2</sup>,  
N.V. Belova<sup>1</sup>, A.M. Maksimov<sup>1</sup>, E.V. Slesareva<sup>2</sup>, V.V. Mashin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Centre of Neurology, Moscow, Russia;

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

e-mail: dariagr@yandex.ru

*Peter Dick and colleagues developed nerve isolation technique more than half a century ago in the laboratory of nerve pathomorphism, Mayo Clinic (Minnesota). Despite a large number of available research methods nerve biopsy has retained its diagnostic value. It is used in such cases when it is impossible to establish the cause of neuropathy using routine examination techniques.*

*The purpose of this review is to discuss the informativeness of biopsy in various peripheral nerve disorders. Patients undergoing the procedure should clearly understand what questions it can answer. The described morphological methods for nerve biopsy and the results obtained will allow a neurologist to assess the need for such a diagnostic technique. The nosology spectrum, given in this review, shows the possibilities of morphological diagnostics for idiopathic polyneuropathies.*

**Keywords:** polyneuropathy, neuropathy, sural nerve, nerve biopsy, microscopy.

### Reference

1. Kurushina O.V., Barulin A.E. Polineuropatiya pri somaticheskikh zabolevaniyakh: rol' neurologa v diagnostike i lechenii [Polyneuropathy in patients with somatic diseases: Neurologist's role in diagnostics and treatment]. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie.* 2013; 36: 1843–1848 (in Russian).
2. Mathis S., Magy L., Le Masson G. Value of nerve biopsy in the management of peripheral neuropathies. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2018; 18 (7): 589–602.
3. Grinberg M.S. *Neyrokhirurgiya* [Neurosurgery]. Moscow: MEDpressinform; 2010. 667 (in Russian).
4. Dyck P.J., Dyck P.J.B., Englestad J. Pathologic alterations of nerves. In: Dyck P.J., Thomas P.K., eds. *Peripheral Neuropathy.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 733–741.
5. Weis J., Brandner S., Lammens M. Processing of nerve biopsies: A practical guide for neuropathologists. *Clinical Neuropathology.* 2012; 31 (1): 7–23.
6. Mellgren S.I., Lindal S. Nerve biopsy – some comments on procedures and indications. *Acta Neurol Scand.* 2011; 124 (suppl. 191): 64–70.
7. Grant I.A. Differential diagnosis of diabetic neuropathies. In: Dyck P.J., Thomas P.K., eds. *Diabetic Neuropathy.* Ed. 2. Philadelphia: WB Saunders; 1999: 415–444.
8. King R., Ginsberg L. The nerve biopsy: indications, technical aspects, and contribution. In: Said G., Krarup C., eds. *Handbook of Clinical Neurology.* Vol. 115 (3-rd series): Peripheral Nerve Disorders. The Netherlands: Elsevier BV; 2013: 155–170.
9. Mathis S., Goizet C., Tazir M. Charcot-Marie-Tooth diseases: An update and some new proposals for the classification. *J. Med. Genet.* 2015; 52: 681–690.
10. Illarionov S.N., Dadali E.L., Fedotov V.P. Novaya forma nasledstvennoy nevropatii: bolezni' Sharmo-Mari-Tuta tipa 2F [A new form of hereditary neuropathy: Charcot-Marie-Tut disease, type 2F]. *Nervnye bolezni.* 2005; 2: 42–46 (in Russian).
11. Vallat J.M., Mathis S., Funalot B. The various Charcot-Marie-Tooth diseases. *Curr. Opin. Neurol.* 2013; 26: 473–480.
12. Lewis R.A., Sumner A.J., Shy M.E. Electrophysiological features of inherited demyelinating neuropathies: a reappraisal in the era of molecular diagnosis. *Muscle nerve.* 2000; 23: 1472–1487.

13. Duchesne M., Mathis S., Richard L. Nerve Biopsy Is Still Useful in Some Inherited Neuropathies. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2018; 77 (2): 88–99.
14. Ericson U., Ansved T., Borg K. Charcot-Marie-Tooth disease: muscle biopsy findings in relation to neurophysiology. *Neuromuscul. Disord.* 1998; 8: 175–181.
15. Said G. Indications and usefulness of nerve biopsy. *Archives of neurology*. 2002; 59 (10): 1532–1535.
16. Conceição I., González-Duarte A., Obici L. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2016; 21: 5–9.
17. Mathis S., Magy L., Vallat J.M. Neuromuscular disorders in tropical areas. In: Preux P.M., Dumas M., eds. *Neuroepidemiology in tropical health*. 1-st ed. Elsevier-Academic Press (AP); 2018: 195–211.
18. Hui M., Uppin M.S., Challa S. Pure neuritic leprosy: Resolving diagnostic issues in acid fast bacilli (AFB)-negative nerve biopsies: A single centre experience from South India. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2015; 18: 292–297.
19. Kulshreshtha D., Malhotra K.P., Malhotra H.S. Mandating nerve biopsy: A step towards personalizing therapy in pure neuritic leprosy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2018. DOI: 10.1111/jns.12283.
20. Sommer C., Geber C., Young P. Polyneuropathies – etiology, diagnosis, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115: 83–90.
21. Collins M.P., Hadden R.D. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13: 302–316.
22. Pant I., Jha K., Singh R. Peripheral neuropathy and the role of nerve biopsy: A revisit. *Indian J. Pathol Microbiol.* 2018; 61 (3): 339–344.
23. Lawrence A., Nagappa M., Mahadevan A., Taly A.B. Vasculitic neuropathy in elderly: A study from a tertiary care university hospital in South India. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2016; 19: 323–326.
24. Khalili-Shirazi A., Gregson N.A., Londei M. The distribution of CD1 molecules in inflammatory neuropathy. *J. Neurol. Sci.* 1998; 158: 154–163.
25. Prayson R.A., Sedlock D.J. Clinicopathologic study of 43 patients with sural nerve vasculitis. *Hum. Pathol.* 2003; 34: 484–490.
26. Suponeva N. A., Piradov M.A., Grishina D.A. Khronicheskie disimmunnye polinevropatii [Chronic disimmune polyneuropathy]. Gusev E.I., Gekht A.B. *Bolezni nervnoy sistemy: mekhanizmy razvitiya, diagnostika i lechenie* [Diseases of the nervous system: Mechanisms of development, diagnosis and treatment]. Moscow: OOO «Buki-Vedi»; 2017: 171–190 (in Russian).
27. Rajabally Y.A., Stettner M., Kieseier B.C. CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes – diagnosis and management. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13: 599–611.
28. Van den Bergh P.Y.K., Hadden R.D., Bouche P. Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17 (3): 356–363.
29. Suponeva N.A., Naumova E.S., Gnedovskaya E.V. Khronicheskaya vospalitel'naya demieliniziruyushchaya polinevropatiya u vzroslykh: printsipy diagnostiki i terapiya pervoy linii [Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: Principles of diagnosis and first-line therapy]. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2016; 6 (1): 44–53 (in Russian).
30. Rajabally Y.A., Adams D., Latour P. Hereditary and inflammatory neuropathies: A review of reported associations, mimics and misdiagnoses. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87: 1051–1060.
31. Piradov M.A., Suponeva N.A., Ginzberg M.A. POEMS-sindrom: obzor literatury i opisaniye klinicheskikh nablyudeniy [POEMS-syndrome: Literature review and clinical observations]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 114 (4): 4–10 (in Russian).
32. Hashimoto R., Koike H., Takahashi M. Uncompacted Myelin Lamellae and Nodal Ion Channel Disruption in POEMS Syndrome. *J. Neuropathol Exp Neurol.* 2015; 74 (12): 1127–1136.
33. Igarashi M., Thompson E.I., Rivera G.K. Vincristine neuropathy in type I and type II Charcot-Marie-Tooth disease (hereditary motor sensory neuropathy). *Med. Pediatr. Oncol.* 1995; 25: 113–116.
34. Ferner R.E., Hughes R.A.C., Hall S.M. Neurofibromatous neuropathy in neurofibromatosis 1 (NF1). *J. Med. Genet.* 2004; 41: 837–841.
35. Maksimova M.Yu. Neyrosarkoidoz [Neurosarcoidosis]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2009; 3 (1): 35–42 (in Russian).
36. Tavee J.O., Stern B.J. Neurosarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2015; 36 (4): 643–656.

УДК 615.225:616-005

DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22692

## CAN THE TREATMENT OF DVT WITH RIVAROXABAN REDUCE THE INCIDENCE OF POSTTHROMBOTIC SYNDROME?

P.L. Antignani<sup>1</sup>, C. Allegra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vascular Center, Nuova Villa Claudia, Rome, Italy;

<sup>2</sup>Central European Vascular Forum, Rome, Italy

e-mail: antignanipl@gmail.com

*The study was initiated following observation of complete recanalization of thrombus in subjects with DVT treated with rivaroxaban after 1–2 weeks.*

*The aim of this observational retrospective study was to evaluate clinically, and by means of Echo color Duplex, the fibrinolytic effect of rivaroxaban in patients with recent and previous DVT. To this end, we evaluated two populations of patients:*

*1<sup>st</sup> group: 31 patients (range of age 52–73 years) with popliteal-femoral DVT (12 months ago) treated with standard anticoagulant therapy (warfarin). In these patients we found a complete superficial femoral recanalization and partial recanalization of the popliteal vein (30 % of residual thrombus). The patients had normal creatinine clearance and liver function. The patients were switched from warfarin to rivaroxaban due to a lack of compliance with warfarin therapy.*

*2<sup>nd</sup> group: 22 patients (range of age 65–82 years) with previous popliteal-femoral DVT and complete common femoral veins recanalization (already known or documented) who presented with a recent superficial femoral vein re-thrombosis (1 week before). The patients had normal creatinine clearance and liver function. The patients switched from warfarin to rivaroxaban due to a lack of compliance with warfarin therapy.*

*Results. In the 1<sup>st</sup> group, all patients exhibited the complete recanalization of the popliteal veins after 4 weeks of rivaroxaban therapy. In the 2<sup>nd</sup> group, all patients exhibited the complete recanalization of the popliteal veins after 4 weeks, and the complete recanalization of the acute re-thrombosis of the superficial femoral veins, after 2 weeks of rivaroxaban therapy. No adverse events for both groups were observed.*

*Our results suggest that rivaroxaban could have a pro-fibrinolytic effect not only on recent thrombus but also on organized thrombus that results in a complete recanalization of affected veins. It is proposed that this lytic effect will preserve venous valve structure and lead to a reduction of incidence of post-thrombotic syndrome in treated patients.*

**Keywords:** rivaroxaban, DVT.

**Introduction.** In patients receiving anticoagulation for the treatment of thrombosis, the goals of therapy are prevention of extension of the thrombus, avoidance of pulmonary embolism (PE), prevention of recurrence of VTE and ultimately the avoidance of post-thrombotic syndrome (PTS). Post-thrombotic syndrome is a problem that can develop in nearly half of all patients who experience a deep vein thrombosis (blood clot) in the leg. PTS symptoms include chronic leg pain, swelling, redness, and ulcers (sores). PTS has been estimated to affect 23–60 % of individuals with DVT, frequently occurring within 2 years of the DVT episode. Among factors potentially related to the development of PTS is the lack of vein recanalization within the first 6 months following. Clearly, ear-

lier, more complete recanalization correlates with less PTS [1–2].

Rivaroxaban is a direct oral anticoagulant that specifically targets factor Xa. The pharmacodynamic effects of rivaroxaban (for example, inhibition of factor Xa and prolongation of prothrombin time) are closely correlated with rivaroxaban concentrations in plasma [4]. Rivaroxaban is approved for a variety of indications including the treatment of acute DVT. For the initial treatment of acute deep vein thrombosis, the recommended dosage of rivaroxaban is 15 mg twice daily for the first 21 days followed by 20 mg once daily for continued treatment and prevention of recurrence [3–7]. There has been the suggestion in the literature that rivaroxaban administration may be associated with additional

effects beyond anticoagulation. For instance, during the treatment of the patients with DVT, a complete recanalization of thrombus has been observed following 1–2 weeks of rivaroxaban therapy [8].

The aim of the current observational retrospective research is to evaluate clinically the fibrinolytic effect of rivaroxaban in patients with recent and previous DVT.

**Material and methods.** Two populations of patients were evaluated in this study. Group 1 consisted of 32 patients with a mean age of 60.7 years (range 52–73 years), whose previous popliteal-femoral DVT (12 months ago) was treated with standard anticoagulant therapy (warfarin). These patients experienced complete superficial femoral recanalization, but only partial recanalization of the popliteal vein. These patients had a mean residual thrombus of 30 % in the popliteal vein. Group 2 consisted of 22 patients with a mean age of 64.5 years (range 65 to

82 years) with previous popliteal-femoral DVT and complete common femoral veins recanalization with partial recanalization of the popliteal vein (already known or documented) who also experiences a recent superficial femoral vein re-thrombosis (1 week before). Patient demographics are described in Table 1.

At the time of enrollment, patients were switched to rivaroxaban due to a lack of compliance with warfarin therapy (frequent long distance travel with important jet-lag, no observation for the food, continuous change of INR values, no correct observance of dosages) or an intolerance to warfarin. Patients in both groups were treated with standard dosages of rivaroxaban, 15 mg twice daily for the first 21 days followed by a 20 mg once daily. All patients had normal creatinine clearance and liver function. All patients underwent clinical and echoduplex examination prior to initiating rivaroxaban therapy and every 7 days during rivaroxaban treatment.

Table 1

Populations of patients evaluated in the study

	Group 1	Group 2
Patients	32	22
Mean age	60.7 years	64.5 years
Range	52–73years	65–82 years
Males/females	11/21	10/12
Onset of old thrombosis	max 12 months	max 12 months
Onset of acute thrombosis	-	1 week
Complications	none	none
Adverse effects by rivaroxaban	none	none

**Results and discussion.** Figure 1 shows by duplex ultrasound the recanalization of the popliteal vein following 4 weeks of treatment with rivaroxaban. All patients in group 1 exhibited complete recanalization of the popliteal veins after 4 weeks of treatment with rivaroxaban. In group 2, all patients exhibited complete recanalization of the popliteal veins after 4 weeks as well as the complete recanalization of the acute re-thrombosis of the superficial femoral veins af-

ter 2 weeks of the therapy of rivaroxaban. No adverse events for both groups were observed.

Factor X has long been known to have a key role in hemostasis. Activation of factor X to factor Xa occurs through both the intrinsic and extrinsic pathways of the coagulation cascade. Factor Xa initiates the final, common pathway that results in thrombin activation via the prothrombinase complex. Early studies of naturally occurring factor Xa inhibitors indicated that targeting

factor Xa could provide effective anticoagulation [9]. Selective inhibition of factor Xa produces antithrombotic effects by decreasing the generation of thrombin, thus diminishing thrombin-mediated activation of both coagulation and platelets without affecting the activity of existing thrombin [10–12].

Rivaroxaban has been shown to decrease the rate of coagulation, which was decreased further at higher concentrations of thrombomodulin (TM) [13]. The presence of either thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) or its T325I variant also seemed to decrease clot formation rate at higher levels of rivaroxaban and TM. At all concentrations of TM, TAFI-dependent resistance to fibrinolysis was attenuated by rivaroxaban. The effect of rivaroxaban was, however, greater for wild-type TAFI than for the T325I variant. Thus, it appears that rivaroxaban exhibits TAFI-dependent profibrinolytic effects that are influenced by the levels of TM and the by intrinsic stability of TAFIa. TM also affected the dynamics of coagulation. These findings suggest a role for the anatomical location of a procoagulant stimulus and plasma TM-altering disease phenotypes in the pharmacodynamics and a role for the T325I polymorphism in the pharmacogenomics of rivaroxaban.

It has been shown that rivaroxaban administration produces a >2 fold increase in the expression of matrix metalloproteinase 2 and urokinase plasminogen activator (u-PA), and prevents the FXa (9 nM)-induced up-regulation of several pro-inflammatory genes and FXa-enhanced platelet adhesion to human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). Rivaroxaban increased u-PA protein expression in HUVEC supernatants and enhanced u-PA activity. Rivaroxaban (1 nM–1 μM) produced a significant, dose-dependent positive effect on HUVEC growth that was inhibited by BC-11-hydroxybromide, an inhibitor of u-PA. Healing properties after a wound on HUVEC cultures, and fibrinolytic properties were also observed following rivaroxaban exposure.

Both effects could be reversed by BC-11-hydroxybromide. Rivaroxaban enhanced viability, growth and migration of HUVEC, mainly by u-PA activation and upregulation, which also contributes to the rivaroxaban-induced fibrino-

lytic activity of the endothelium. Rivaroxaban also protected HUVEC from the pro-inflammatory effects of FXa. Altogether, these results suggest a means by which rivaroxaban may improve endothelial functionality and provide cardiovascular benefits.

Some laboratory tools for determining the rate of thrombus formation and fibrinolysis in whole blood and plasma include techniques such as the thromboelastograph (TEG) and an assay performed in a 96-well microtiter plate (MPA). As reported by Lau et al (15) the rate of clot dissolution is more rapid in rivaroxaban patients. The TEG and MPA identify differences in thrombogenesis and fibrinolysis in the presence of different DOACs with major action in rivaroxaban patients. Rivaroxaban had the greatest influence of slowing thrombogenesis, giving a result (69 % inhibition) close to that of warfarin (65 % inhibition).

From the clinical point of view, the EINSTEIN investigators [16, 17] conducted a post-hoc subgroup analysis of the Einstein DVT trial (n=3449) to assess the impact of rivaroxaban therapy on the development of PTS. Kaplan-Meier survival analysis was performed to compare the cumulative incidence of PTS in rivaroxaban and enoxaparin/VKA-treated groups. They included 336 patients, 162 (48 %) treated with rivaroxaban and 174 (52 %) with enoxaparin/VKA. The cumulative PTS incidence at 60 months was 29 % in the rivaroxaban group and 40 % in the enoxaparin/VKA group. After adjusting for age, gender, body mass index, previous VTE, ipsilateral recurrent DVT, extent of DVT, idiopathic DVT, duration of anticoagulant treatment, compliance to as signed study medication, elastic compression stocking use and active malignancy, the hazard ratio for PTS development with rivaroxaban treatment was 0.76 (95 % CI: 0.51–1.13). The investigators concluded that treatment of acute DVT with rivaroxaban was associated with a numerically lower but statistically non-significant reduction in risk of PTS compared with enoxaparin/VKA treatment.

Van Es [18] confirms early clot regression in acute PE in the 88 % of patients with PE following 21 days of rivaroxaban.

Koitabashi [19] reported a case of a 77-year-old patient with a proximal deep-venous throm-

bosis (DVT) with external compressive syndrome (such as May-Thurner Syndrome) who experienced a substantial reduction of thrombus mass. The patient was enrolled in the J-EINSTEIN Study (the Japanese EINSTEIN VTE treatment with rivaroxaban program) and was assigned to receive rivaroxaban 15 mg twice daily for 21 days, the initial therapy on-label regimen. His leg edema progressively decreased. CT scan on day 22 showed that the iliac vein thrombosis had almost completely disappeared.

These data were supported by another small study conducted by Kusnetzov [20]. In evaluating 33 DVT patients treated with rivaroxaban (15 mg BID for 3 weeks followed by 20 mg OD) and 38 patients treated with enoxaparin followed by VKA, significant vein reopening detected by duplex scanning was observed in the group treated with rivaroxaban. Interestingly, it was observed that such recanalization happened in the early stages of treatment, when rivaroxaban was being administered at a dose of 15 mg BID. No major bleeds were reported in either arm.

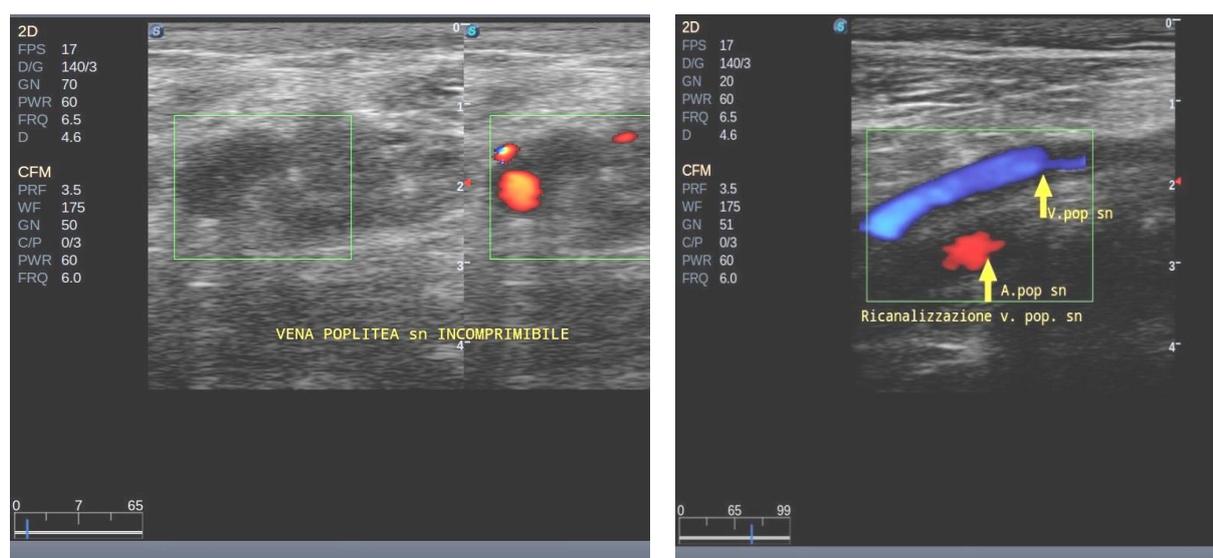
Our results indicate that rivaroxaban could have a fibrinolytic effect not only on the recent thrombus, as demonstrated from several trials, but also on organized thrombus with a complete recanalization of the previous residual thrombus.

This action may be due to an effect on remodeling of the endothelium, considering that the organization of thrombus begins after adherence of the clot to the vessel wall, with formation of a thin lining of endothelial cells over its surface, followed by ingrowth of cells from the intima media and capillary buds into the thrombus. Our data suggest that rivaroxaban could be a useful drug for reducing the incidence of post-thrombotic syndrome and preservation of the valve structure.

It may be clinically relevant to identify the speed of clot resolution during anticoagulant treatment.

As in patients with a suspected recurrent DVT, it is often unclear whether thrombi reflect a recurrence or an old thrombus. Consequently, knowledge about the time to clot resolution might be helpful in the diagnostic work-up of patients with recurrent DVT. In our case reports, we observed the complete resolution of acute thrombi after 2 weeks and the complete recanalization of old thrombi after 4 weeks.

While additional observations to confirm these hypotheses and to establish the correct dosage of drug are necessary, we believe that the single drug approach (20 mg OD) for extended periods could be the correct.



**Fig. 1.** Previous thrombosis of popliteal vein (a) and recanalization after 4 weeks of treatment (b)

**References**

1. Prandoni P., Kahn S.R. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br. J. Haematol.* 2009; 145: 286–295.
2. Ramacciotti E., Volpiani G.G., Davila R., Resende Aguiar V.C., Silveira Magella F.M., Fareed J. *Int. Angiol.* 2018; 37 (1): 1–3.
3. McRae S.J., Ginsberg J.S. Initial treatment of venous thromboembolism. *Circulation.* 2004; 110: 13–19.
4. Ageno W., Gallus A.S., Wittkowsky A., Crowther M., Hylek E.M., Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141: e44S–e88S.
5. Brummel-Ziedins K.E., Orfeo T., Gissel M., Mann K.G., Rosendaal F.R. Factor Xa generation by computational modeling: an additional discriminator to thrombin generation evaluation. *PLoS ONE.* 2012; 7: e29178. DOI: 10.1371/journal.pone.0029178.
6. Bauer K.A. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology.* 2013; 7: 465–470.
7. Allegra C., Antignani P.L., Kalodiki E. *News in Phlebology.* Torino: Minerva Medica Ed.; 2013: 55–58.
8. Allegra C., Antignani P.L. Does rivaroxaban have a fibrinolytic effects? *Acta Phlebol.* 2015; 16: 107–109.
9. Einstein Investigators, Bauersachs R., Berkowitz S.D. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 363 (26): 2499–2510.
10. Einstein-PE Investigators, Büller H.R., Prins M.H. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (14): 1287–1297.
11. Rodriguez R.A., Carrier M., Wells P.S. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11 (2): 390–394.
12. Weitz J.I., Gross P.L. New oral anticoagulants: which one should my patient use? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2012; 2012: 536–540.
13. Garabon J.J., Boffa M.B. Impact of Thrombomodulin and Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor on the Anti-coagulant and Pro-fibrinolytic Effects of Rivaroxaban Arteriosclerosis. *Thrombosis and Vascular Biology.* 2016; 36: A34.
14. Alvarez E., Paradela-Dobarro B., Raposeiras-Roubin S., Gonzalez-Juanatey J.R. Protective, repairing and fibrinolytic effects of rivaroxaban on vascular endothelium. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018; 84: 280–291.
15. Lau Y.C., Xiong Q., Shantsila E., Lip G.Y.K., Blann A.D. Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on fibrin clot and whole blood clot formation, integrity and thrombolysis in patients with atrial fibrillation. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016; 42: 535–544.
16. Cheung Y.W., Middeldorp S., Prins M.H., Pap A.F., Lensing A.W., TenCate-Hoek A.J. Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban or enoxaparin/vitamin K antagonists for acute deep-vein thrombosis. Apost-hoc analysis. *Thromb. Haemost.* 2016; 116: 733–738.
17. Einstein-PE Investigators, Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., Decousus H., Jacobson B.F. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1287–1297.
18. Vanes J. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 679–685.
19. Koitabashi N., Niwamae N., Taguchi T., Ohyama Y., Takama N., Kurabayashi M. Remarkable regression of massive deep vein thrombosis in response to intensive oral rivaroxaban treatment. *Thromb. J.* 2015; 13: 13.
20. Kuznetsov M.R., Sapelkin S.V., Boldin B.V., Leont'ev S.G., Neskhodimov L.A. Recanalization of lower-limb deep veins as an index of efficacy of treatment for acute venous thrombosis. *Angiol. Sosud. Khir.* 2016; 22: 82–88.

## СНИЖАЕТ ЛИ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РИВАРОКСАБАНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА?

П.Л. Антигнани<sup>1</sup>, К. Аллегра<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Центр сосудистой хирургии, г. Рим, Италия;

<sup>2</sup>Центральноевропейский форум сосудистых хирургов, г. Рим, Италия

e-mail: [antignanipl@gmail.com](mailto:antignanipl@gmail.com)

*Исследование проводилось после выявления полной реканализации тромба у пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ), получавших ривароксабан через 1–2 нед.*

*Цель этого экспериментального ретроспективного исследования состояла в том, чтобы оценить клинически и с помощью цветной доплер-эхокардиографии фибринолитический эффект ривароксабана у пациентов с ТГВ и пациентов, перенесших ТГВ.*

*С этой целью были сформированы две группы пациентов. Первую группу составил 31 пациент (52–73 года) с ТГВ подколенно-бедренной локализации (перенесенным 12 мес. назад), получавший стандартную антикоагулянтную терапию (варфарин). У этих больных была обнаружена полная поверхностная реканализация бедра и частичная реканализация подколенной вены (30 % остаточного тромба). Клиренс креатинина и функция печени у данных пациентов были в норме. Пациенты были переведены с варфарина на ривароксабан из-за несоблюдения терапии варфарином. Вторая группа была представлена 22 больными (65–82 года) с ТГВ подколенно-бедренной локализации и полной реканализацией обеих бедренных вен (документально подтвержденной). У пациентов данной группы неделей ранее был повторно диагностирован поверхностный тромбоз бедренных вен. Клиренс креатинина и функция печени также были в норме. Пациенты перешли от варфарина к ривароксабану из-за несоблюдения терапии варфарином.*

*Результаты. У всех пациентов первой группы обнаружена полная реканализация подколенных вен после 4 нед. терапии ривароксабаном. Во второй группе у всех пациентов выявлена полная реканализация подколенных вен через 4 нед. и полная реканализация острого ретромбоза поверхностных бедренных вен через 2 нед. после терапии ривароксабаном. Никаких побочных эффектов в обеих группах не наблюдалось.*

*Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ривароксабан может оказывать профибринолитическое действие не только на новый, но и на уже сформировавшийся тромб, что приводит к полной реканализации пораженных вен. Предполагается, что этот литический эффект сохранит структуру венозного клапана и приведет к уменьшению частоты посттромботического синдрома у пациентов, получавших соответствующее лечение.*

**Ключевые слова:** *ривароксабан, тромбоз глубоких вен.*

УДК 618.14-006-36-089.819-06:612.135-07:615.849.19-073.584  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22694

## ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КОЖИ У ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ В РАННЕМ ПОСЛЕЭМБОЛИЗАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Э.Т. Нурмухаметова, М.Е. Шляпников

Медицинский университет «Ревиз», г. Самара, Россия

e-mail: nurelm@yandex.ru

*В раннем послеоперационном периоде после эмболизации маточных артерий (ЭМА) при лечении миомы матки развивается различной степени тяжести симптомокомплекс, называемый постэмболизационным синдромом (ПС). Актуальной остается задача по изучению механизмов возникновения, течения, коррекции ПС в зависимости от степени тяжести.*

*Целью исследования явилась оценка регуляторных механизмов микроциркуляции при развитии ПС. Материалы и методы. Пациентки в количестве 81 чел. были распределены на 3 группы в зависимости от степени тяжести ПС: легкой степени (n=36) – I группа, умеренной степени (n=30) – II группа, тяжелой степени (n=15) – III группа. Методом лазерной доплеровской флоуметрии при проведении окклюзионной пробы регистрировались показатели ритмических колебаний кровотока до и после ЭМА. С помощью вейвлет-преобразований вычислялся частотно-амплитудный спектр колебаний перфузии. Его составляли активные механизмы микроциркуляции (эндотелиальные, нейрогенные, миогенные) и пассивные факторы регуляции (дыхательные, кардиальные).*

*Результаты. В связи с развитием асептического воспаления и всасыванием продуктов некроза узла в общий кровоток у больных в раннем послеоперационном периоде появлялись боли, повышение температуры тела, лейкоцитоз, увеличение СОЭ. У пациенток с тяжелой степенью ПС в микроциркуляторном русле при воспалении отмечалось увеличение притока артериальной крови с 14,4 до 18,6 пф. ед. ( $p < 0,05$ ), при этом общая мощность спектра флаксмоций при окклюзионной пробе после ЭМА увеличивалась с 7,03 до 13,82 пф. ед. ( $p < 0,001$ ). В ходе исследования выявлено, что максимальный вклад в спектре имеют эндотелиальные (61,2–73,93 %) и нейрогенные (21,02–27,82 %) флаксмоции во всех группах до и после ЭМА.*

**Ключевые слова:** микроциркуляция, эмболизация маточных артерий, постэмболизационный синдром, окклюзионная проба.

**Введение.** Одним из современных малоинвазивных органосохраняющих методов лечения симптомной миомы матки в наше время является эндоваскулярная эмболизация маточных артерий (ЭМА) [1–4]. В 1979 г. J. Oliver et al. впервые применил ЭМА для остановки послеродового кровотечения. Постепенно ЭМА стала использоваться как метод лечения миомы матки. За это время накоплен опыт проведения процедуры, усовершенствованы методики, эмболы, уточнены показания и противопоказания к проведению ЭМА, изучены симптомы постэмболизационного синдрома (ПС), возникающего у

большинства пациенток в раннем послеоперационном периоде, и разработаны способы его коррекции [3–6]. Однако необходимо дальнейшее изучение механизмов развития ПС различной степени тяжести с целью повышения эффективности лечения проявлений и улучшения переносимости процедуры.

С помощью современного неинвазивного метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) нами проводилась оценка системы микроциркуляции (МЦ) у пациенток до и после ЭМА [7–9]. Исследование методом ЛДФ при проведении функциональной окклюзионной пробы позволяет определить состоя-

ние механизмов регуляции тканевого кровотока. Изменение кровотока от минимального при пережати манжеты до максимального в период реактивной гиперемии дает возможность оценить весь диапазон регуляторных механизмов при окклюзионной пробе у пациенток с разной степенью выраженности ПС [6–8, 10]. В регуляции МЦ участвуют активные (эндотелиальные, нейрогенные, миогенные) и пассивные (кардиальные, дыхательные) механизмы. Определить микрососудистый тонус возможно при помощи вейвлет-преобразования, применив амплитудно-частотный анализ колебаний кровотока (флаксмоций) [7, 8, 11].

**Цель исследования.** Оценить регуляторные механизмы тканевого кровотока по результатам окклюзионной пробы у пациенток с миомой матки до и после эмболизации маточных артерий.

**Материалы и методы.** Обследована 81 женщина (средний возраст  $39 \pm 6$  лет) с симптомной миомой матки от 7 до 17 нед., пролеченная методом ЭМА [6]. В исследование не вошли женщины с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, атеросклеротическими изменениями тяжелой степени, сахарным диабетом, хронической венозной недостаточностью, болезнью Рейно, эндоартериитом, травмами, деформацией и инфекционными поражениями ногтевых фаланг. Все пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести течения ПС в первые двое суток: ПС легкой степени ( $n=36$ ) – I группа, умеренной степени ( $n=30$ ) – II группа, тяжелой степени ( $n=15$ ) – III группа.

Оценка состояния системы МЦ проводилась до ЭМА и на 1–2-е сут после ЭМА методом ЛДФ на отечественном аппарате ЛАКК-О2, выпускаемом научно-производственным предприятием «Лазма» (г. Москва). Данные, полученные при исследовании, обрабатывались с помощью программного обеспечения, входящего в комплект к используемому оборудованию. С помощью окклюзионной пробы по стандартной методике и вейвлет-преобразования оценивалась реактивность гладкомышечных клеток прекапиллярного звена микроциркуляторного русла, изучалась регуляция микроциркуляции [7, 8, 12]. При этом определялись сле-

дующие показатели [8, 10]: Аэ, Ан, Ам, Ад, Ас – амплитуды флаксмоций соответственно эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и сердечного (пульсового) частотных диапазонов, пф. ед. (перфузионные единицы); М – общая мощность спектра, пф. ед.; Аэ%, Ан%, Ам%, Ад%, Ас% – вклад каждого типа флаксмоций в общую мощность спектра, %. Общая мощность спектра определялась как сумма квадратов показателей амплитуд ритмических составляющих:  $M = A_{\text{э}}^2 + A_{\text{н}}^2 + A_{\text{м}}^2 + A_{\text{д}}^2 + A_{\text{с}}^2$ , а вклад отдельных ритмических составляющих в процентном отношении рассчитывался по следующей формуле:  $A\% = A^2/M \times 100\%$  [7, 8, 11].

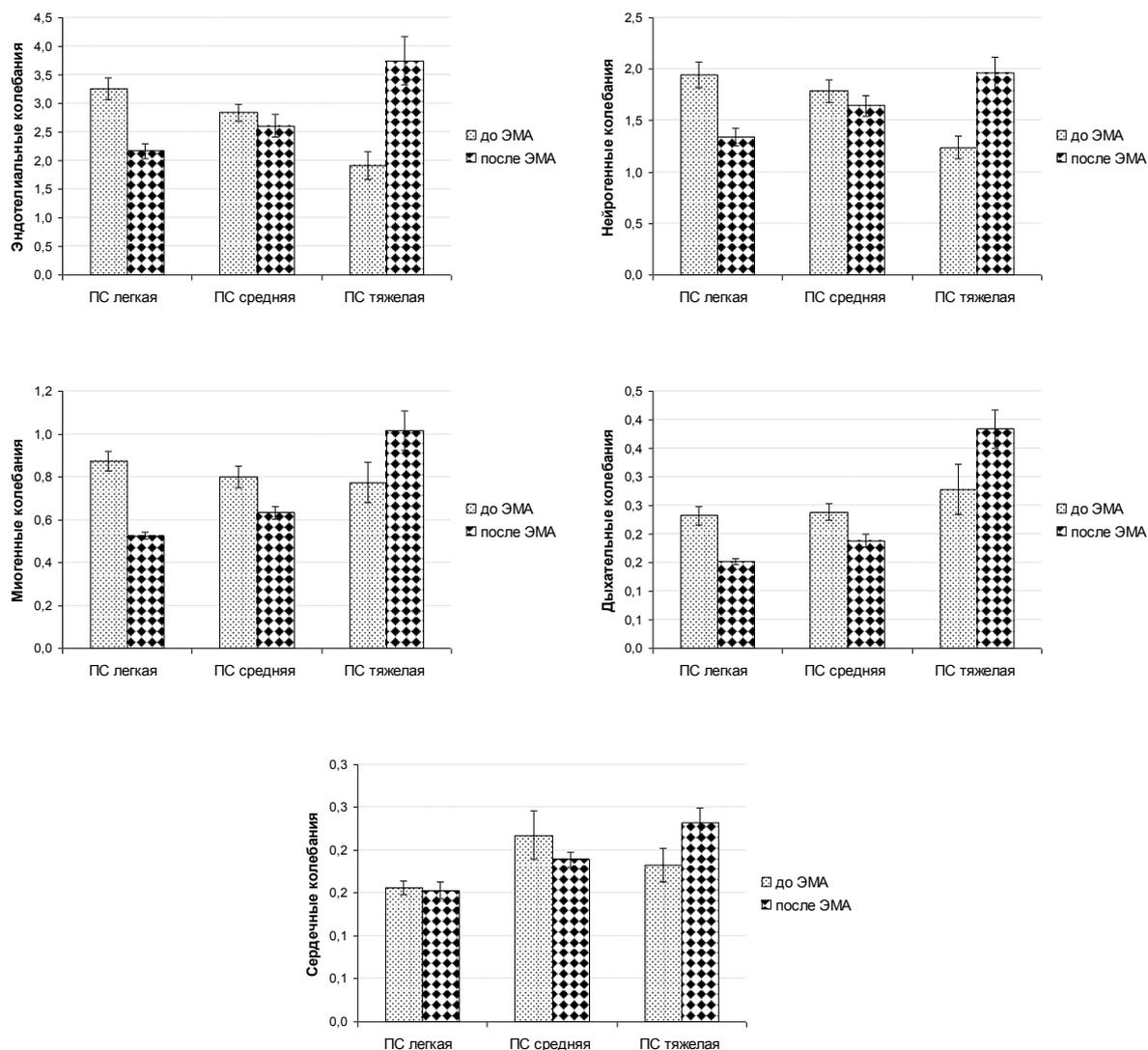
С помощью вейвлет-преобразования осуществлялось вычисление частотно-амплитудного спектра колебаний перфузии. В различных диапазонах частот оценивались амплитудные показатели, отражающие активные механизмы МЦ: выраженность эндотелиальной (0,019–0,021 Гц), нейрогенной (0,041–0,045 Гц) и миогенной (0,135–0,145 Гц) функции микрососудов. Пассивные факторы регуляции были представлены показателями венозного оттока, вызываемого дыхательными экскурсиями (0,402–0,448 Гц) и пульсовым кровотоком (1,211–1,308 Гц).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы SPSS 21 (лицензия № 20130626-3). Результаты исследования представлены в виде медианы и межквартильного размаха; описательные статистики для количественных признаков – в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (СКО). Сравнения независимых групп выполнены с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию Манна–Уитни–Вилкоксона. Статистическая значимость изменений в пределах каждой группы до и после лечения оценена по парному критерию Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Наибольшие эндотелиальные колебания (Аэ) до ЭМА отмечались у пациенток I группы и составляли  $3,26 \pm 1,10$  пф. ед., наименьшие – в III группе –  $1,91 \pm 0,94$  пф. ед. ( $p_{\text{anova}} < 0,001$ ). При проведении окклюзионной пробы в момент пережа-

тия манжетой происходит уменьшение диаметра сосудов. Возрастают сдвиговые влияния на сосудистую стенку, что вызывает выброс вазодилатора NO эндотелием сосудов и снижает гипоксию тканей [13]. После ЭМА показатели Аэ изменились до минимальных значений в I группе и максимальных – в III группе ( $p_{anova} < 0,001$ ), т.е. имели обратный рост (рис. 1). Причем в I группе Аэ уменьшились на 33 % ( $p < 0,001$ ), а в III группе увеличились на 96 % ( $p < 0,001$ ). Показатели Аэ и Ам в группах после ЭМА имели одинаковую тенденцию к снижению или увеличению. Эти ак-

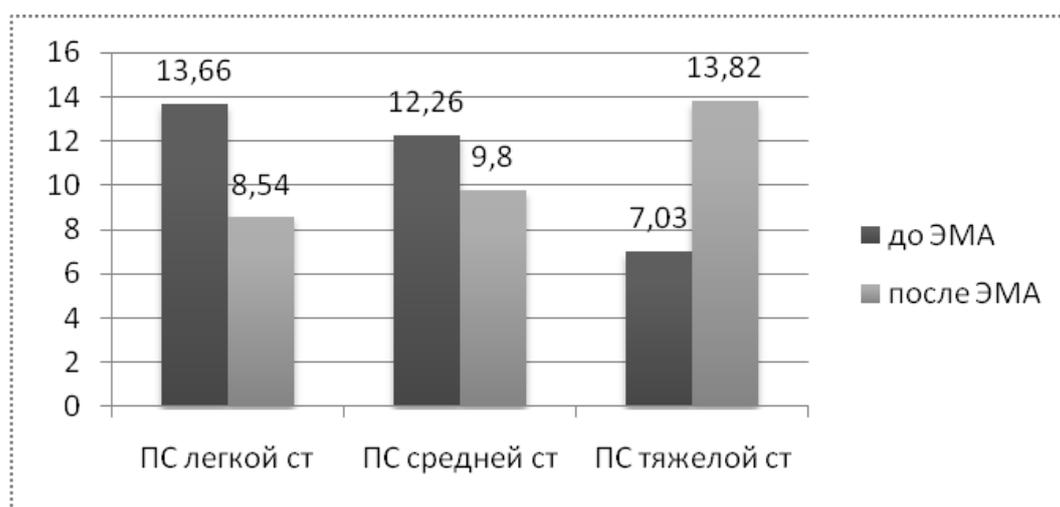
тивные факторы регуляции кровотока зависят друг от друга: уменьшение диаметра сосудов вследствие повышения миогенного тонуса прекапилляров, например у пациенток III группы после ЭМА на 31 % ( $p < 0,05$ ), способствует увеличению Аэ. В III группе в послеоперационном периоде отмечалось повышение температуры тела выше  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; лейкоцитоз от  $11,0 \times 10^9/\text{л}$  до  $16,2 \times 10^9/\text{л}$ ; увеличение СОЭ. У пациенток с тяжелой степенью ПС увеличение Ам-тонуса после ЭМА также является физиологической защитой ткани от развивающегося отека при воспалении [14].



**Рис. 1.** Динамика изменения показателей ритмических колебаний.  
**Примечание.** Данные представлены в виде среднего значения М в пф. ед.

Нейрогенные колебания (Ан) до ЭМА имели статистически значимую тенденцию к уменьшению от I группы к III, после ЭМА – наоборот ( $p < 0,05$ ). При сравнении динамики изменений в каждой группе до и после ЭМА было выявлено, что в I и II группах показатели уменьшились на 31 и 8 % соответственно, а в III – увеличились на 59 % ( $p < 0,05$ ). У пациенток III группы в раннем послеоперационном периоде развивается патологический гиперемический тип кровотока, для которого характерно увеличение Ан [8]. Одним из механизмов развития гиперемии и увеличения показателя шунтирования (ПШ) является симпатическая вазодилатация. Во всех трех группах наблюдалось статистически незначимое увели-

чение ПШ после ЭМА: в I группе – на 12 %, во II группе – на 14 %, в III группе – на 10 %. Увеличение притока в микроциркуляторное русло артериальной крови и увеличение объема крови, протекающей по расширенным артериовенозным путям, приводят к ухудшению оттока крови по веноулярному звену [7–9, 12]. Такая реакция осуществляется в интересах системного кровообращения. Происходит рост амплитуды дыхательной волны (Ад) на ЛДФ-грамме у исследуемых III группы на 38 % и сердечных колебаний (Ас) на 27 % ( $p < 0,001$ ) при одновременном увеличении показателя микроциркуляции с 14,4 до 18,6 пф. ед. ( $p < 0,05$ ), что наблюдается при воспалении и появлении застойных явлений в МЦ (рис. 1).



**Рис. 2.** Общая мощность спектра флаксмоций при окклюзионной пробе у пациенток с миомой матки до и после ЭМА.

**Примечание.** Данные представлены в пф. ед. в виде медиан; уровень значимости рассчитан в ходе непараметрического дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса ( $p_{к.у} \leq 0,001$ )

Общая мощность спектра до проведения лечения миомы матки методом ЭМА в III группе была статистически значимо меньше, чем в I и II группах ( $p_{к.у} < 0,001$ ). В раннем послеэмболизационном периоде данный показатель у пациенток с легкой и средней степенью ПС уменьшился, а в группе с тяжелой степенью – статистически значимо увеличился (почти в 2 раза,  $p < 0,001$ ). В III группе до ЭМА преобладали пациентки с гипоемическим типом кровообращения, а после ЭМА – с гиперемическим патологическим

типом. Таким образом, в условиях изменения метаболических потребностей организма при развитии тяжелой степени ПС (выраженные боли, повышение температуры, воспалительная реакция, интоксикация) происходит увеличение микроциркуляции за счет активных и пассивных компонентов регуляции с увеличенной амплитудой (рис. 2, табл. 1).

Представленные данные свидетельствуют о том, что в процентном содержании наибольшее значение имели эндотелиальные (61,2–73,93 %) и нейрогенные (21,02–27,82 %) и

флаксмоции во всех группах до и после ЭМА (табл. 1). В III группе миогенные флаксмоции до ЭМА составили 11,64 %, после ЭМА снизились до 4,41 % ( $p < 0,05$ ) и приблизились к значениям I и II групп. Однако только в III группе наблюдалось статистически значимое увеличение вклада эндотелиальной составляющей и уменьшение пульсовых флаксмоций после ЭМА. Это означает, что основную функцию по обеспечению кровенаполнения микроциркуляторного русла взял на себя эндотелиальный фактор и частично – дыхательный. В I и II группах на фоне сни-

жения общей мощности спектра (в I – при  $p < 0,001$ ) регуляция МЦ после ЭМА осуществлялась за счет активных (Аэ и Ан) и пассивных составляющих, несмотря на некоторое их угнетение (табл. 1). В группе с тяжелой степенью течения ПС нейрогенный, миогенный и пульсовый вклад статистически значимо уменьшился, а эндотелиальный – увеличился ( $p < 0,05$ ). У пациенток I ( $p < 0,001$ ) и II групп после ЭМА увеличился вклад пульсовой волны, участвующей в регуляции обменных процессов в капиллярах [8, 11, 15].

Таблица 1

**Общая мощность спектра М, пф. ед.,  
и вклад каждой составляющей до и после ЭМА, %**

	I группа	II группа	III группа	Р <sub>I-II</sub>	Р <sub>I-III</sub>	Р <sub>II-III</sub>	Р <sub>к-у</sub>
М до ЭМА	13,66 (9,47–22,07)	12,26 (7,65–20,84)	7,03 (2,15–10,61)	0,268	0,001	0,002	0,001
М после ЭМА	8,54 (5,05–9,70)*	9,80 (6,91–15,83)	13,82 (10,37–35,99)*	0,062	<0,001	0,021	<0,001
Аэ% до ЭМА	70,34 (66,75–73,85)	66,16 (55,19–76,07)	61,20 (58,80–66,18)	0,119	<0,001	0,170	0,003
Аэ% после ЭМА	67,50 (64,33–69,62)	62,81 (57,99–74,47)	73,93 (68,19–75,70)*	0,321	0,057	0,092	0,107
Ан% до ЭМА	23,02 (20,46–27,12)	27,33 (21,04–31,52)	27,64 (19,43–34,33)	0,023	0,079	0,866	0,046
Ан% после ЭМА	27,82 (23,88–30,14)	25,18 (22,17–35,15)	21,02 (18,78–21,98)*	0,949	0,024	0,002	0,015
Ам% до ЭМА	4,11 (3,45–6,38)	5,61 (2,25–6,83)	11,64 (4,70–12,52)	0,918	0,007	0,025	0,025
Ам% после ЭМА	3,68 (2,30–5,98)	3,54 (2,55–5,84)	4,41 (3,24–12,41)*	0,738	0,321	0,155	0,399
Ад% до ЭМА	0,36 (0,19–0,55)	0,52 (0,22–0,78)	0,86 (0,53–2,53)	0,035	<0,001	0,003	<0,001
Ад% после ЭМА	0,33 (0,25–0,41)	0,32 (0,18–0,74)	0,87 (0,64–0,97)	0,918	0,002	0,008	0,007
Ас% до ЭМА	0,15 (0,12–0,18)	0,27 (0,12–0,35)	0,61 (0,34–0,75)	0,004	<0,001	0,002	<0,001
Ас% после ЭМА	0,27 (0,20–0,69)*	0,39 (0,20–0,61)	0,25 (0,17–0,47)*	0,520	0,664	0,312	0,597

**Примечание.** Данные представлены в виде медиан и межквартильного размаха. Оценка результатов произведена по критерию Манна–Уитни–Вилкоксона, уровень значимости определен в ходе непараметрического дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса (Р<sub>к-у</sub>). \* – статистически значимые различия показателей в одной группе до и после ЭМА при  $p < 0,05$  (критерий Вилкоксона).

**Заключение.** В послеоперационном периоде у пациенток с ПС тяжелой степени отмечается увеличение общей мощности спектра и вклада в него каждого вида флуксуций, главным образом активных факторов регуляции ( $p < 0,05$ ), что способствует увеличению параметров микроциркуляции, подключению к кровотоку «спящих» капилляров и развитию в них патологического гиперемического типа кровотока в ответ на гипоксию и накопление продуктов метаболизма. Это подтверждается тем, что до ЭМА в III группе преобладали пациентки с гипоемическим типом кровотока, что явилось благо-

приятным фоном для развития тяжелой степени ПС. В механизмах регуляции микроциркуляторного кровотока у пациенток с тяжелым течением ПС отмечается повышенный вклад миогенного и нейрогенного тонуса, что указывает на спазм микрокапилляров, наличие низкой перфузии и общей мощности спектра флуксуций до ЭМА. Таким образом, необходимо дальнейшее исследование изменений параметров микроциркуляции до и после ЭМА с целью выявления прогностических факторов развития тяжелой степени ПС и своевременного начала лечебной коррекции.

### Литература

1. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. 50.
2. Доброхотова Ю.Э., Хачатрян А.С., Ибрагимова Д.М. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редукционной терапии. Доктор.ру. Гинекология. 2013; 7 (85): 29–32.
3. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2002; 2: 83–85.
4. Bai S.W., Jang J.B., Lee D.Y., Jeong K.A., Kim S.K., Park K.H. Uterine arterial embolization for the treatment of uterine leiomyomas. Yonsei Med. J. 2002; 43 (3): 346–350.
5. Капранов С.А., Доброхотова Ю.Э., Бобров Б.Ю., Алиева А.А. Постэмболизационный синдром при эндоваскулярном лечении миомы матки. Международный интервенционный журнал кардиоангиологии. 2005; 7: 24.
6. Доброхотова Ю.Э., ред. Эмболизация маточных артерий. СПб.: Экстен Медикал; 2013. 112.
7. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. М.: Либроком; 2013. 496.
8. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состоянии и расстройств микроциркуляции крови: методическое пособие. М.: РУДН; 2012. 32.
9. Mack-Weymann M.E., Albrecht H.P., Hiller D., Hornstein O.P., Bauer R.D. Respiration-dependence of cutaneous laser Doppler flow motion. Vasa. 1994; 23 (4): 299–304.
10. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей. М.: Медицина; 2005: 126.
11. Ананченко М.Н., Чуян Е.Н. Кожная микроциркуляция в условиях функциональной нагрузки у испытуемых с различными типологическими особенностями под влиянием низкоинтенсивного миллиметрового излучения. Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Сер. Биология, химия. 2011; 24 (63); 2: 30–49.
12. Азизов Г.А. Функциональные пробы в оценке нарушений микроциркуляции в оценке заболеваний сосудов нижних конечностей. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006; 5: 37–43.
13. Mayer M.F., Rose C.J., Hulsmann J.-O., Schatz H., Pfonl M. Impaired 0.1 – Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neuropathy in diabetes. Microvascular Research. 2003; 65: 88–95.
14. Завалко А.Ф., Нурмухаметова Э.Т., Антипов Е.В. Динамические показатели микроциркуляции у женщин после эмболизации сосудов матки. Вестник медицинского института «Реавиз»: Реабилитация, Врач и Здоровье. 2017; 6 (30): 154–158.

## LASER DOPPLER FLOWMETRY AS TECHNIQUE ESTIMATING REGULATORY MECHANISMS OF SKIN MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH UTERINE FIBROID IN EARLY POST-EMBOLIZATION PERIOD

E.T. Nurmukhametova, M.E. Shlyapnikov

Medical University "Reaviz", Samara, Russia

e-mail: nurelm@yandex.ru

*A complex of various symptoms called postembolization syndrome (PS) can develop during the early postoperative period after uterine artery embolization (UAE) while treating uterine fibroid. It is still very important to analyze PS origin, development and ways of correction depending on its severity.*

*The aim of the study was to assess the regulatory microcirculation mechanisms in PS development.*

*Materials and Methods. The authors divided 81 patients into 3 groups depending on the PS severity: mild case (n=36) – Group 1, moderate case (n=30) – Group 2, severe case (n=15) – Group 3. Indicators of rhythmic blood flow fluctuations were recorded during the occlusive test before and after UAE by means of laser Doppler flowmetry. Frequency-amplitude spectrum of perfusion oscillations was calculated by means of wavelet transforms. It was composed of active microcirculation mechanisms (endothelial, neurogenic, and myogenic) and passive regulation factors (respiratory, and cardiac).*

*Results. Due to the development of aseptic inflammation and absorption of toxins into bloodflow, the early postoperative patients suffered from pain, high temperature, leukocytosis, and increased ESR. In case of inflammation, patients with severe PS demonstrated an increase in arterial blood flow from 14.4 to 18.6 pF ( $p<0.05$ ) in microcirculatory bloodstream. Thereby, the total power of the flaxmotion spectrum according to the occlusion test after UAE increased from 7.03 to 13.82 pF ( $p<0.001$ ). The study revealed that endothelial (61.2–73.93 %) and neurogenic (21.02–27.82 %) flaxmotion greatly contributed to the spectrum in all groups before and after UAE.*

**Keywords:** microcirculation, uterine artery embolization, postembolization syndrome, occlusive test.

### References

1. *Mioma matki: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)* [Uterine fibroids: Diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical recommendations (treatment protocol)]. Moscow; 2015. 50 (in Russian).
2. Dobrokhotova Yu.E., Khachatryan A.S., Ibragimova D.M. Mioma matki. Sovremennye voprosy patogeneza i medikamentoznoy reduktsionnoy terapii [Current issues of pathogenesis and drug reduction therapy]. *Doktor.ru. Ginekologiya*. 2013; 7 (85): 29–32 (in Russian).
3. Tikhomirov A.L., Lubnin D.M. Embolizatsiya matochnykh arteriy v lechenii miomy matki [Uterine artery embolization in uterine fibroids treatment]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2002; 2: 83–85 (in Russian).
4. Bai S.W., Jang J.B., Lee D.Y., Jeong K.A., Kim S.K., Park K.H. Uterine arterial embolization for the treatment of uterine leiomyomas. *Yonsei Med. J.* 2002; 43 (3): 346–350.
5. Kapranov S.A., Dobrokhotova Yu.E., Bobrov B.Yu., Alieva A.A. Postembolizatsionnyy sindrom pri endovaskulyarnom lechenii miomy matki [Postembolization syndrome in endovascular treatment of uterine fibroids]. *Mezhdunarodnyy interventsionnyy zhurnal kardiologii*. 2005; 7: 24 (in Russian).
6. Dobrokhotova Yu.E. *Embolizatsiya matochnykh arteriy* [Uterine artery embolization]. St. Petersburg: Eksten Medikal; 2013. 112 (in Russian).
7. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem: kolebaniya, informatsiya, nelineynost': rukovodstvo dlya vrachey* [Functional diagnostics of microcirculatory and tissue systems: Oscillations, information, nonlinearity: Physician's guide]. Moscow: Librokom; 2013. 496 (in Russian).
8. Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B. *Lazernaya doplerovskaya floumetriya v otsenke sostoyanii i rasstroystv mikrotsirkulyatsii krovi: metodicheskoe posobie* [Laser Doppler flowmetry in assessing microcirculation status and disorders: Manual]. Moscow: RUDN; 2012. 32 (in Russian).

9. Mack-Weymann M.E., Albrecht H.P., Hiller D., Hornstein O.P., Bauer R.D. Respiration-dependence of cutaneous laser Doppler flow motion. *Vasa*. 1994; 23 (4): 299–304.
10. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Lazernaya doplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi: rukovodstvo dlya vrachey* [Laser Doppler flowmetry of microcirculation: Physician's guide]. Moscow: Meditsina; 2005: 126 (in Russian).
11. Ananchenko M.N., Chuyan E.N. Kozhnaya mikrotsirkulyatsiya v usloviyakh funktsional'noy nagruzki u ispytuemykh s razlichnymi tipologicheskimi osobennostyami pod vliyaniem nizkointensivnogo millimetrovogo izlucheniya [Skin microcirculation under functional load in trial subjects with different typological features under low-intensity millimeter radiation]. *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Ser. Biologiya, khimiya*. 2011; 24 (63); 2: 30–49 (in Russian).
12. Azizov G.A. Funktsional'nye proby v otsenke narusheniy mikrotsirkulyatsii v otsenke zabolevaniy sosudov nizhnikh konechnostey [Functional tests in the assessment of microcirculation disorders in the evaluation of vascular lower limb diseases]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2006; 5: 37–43 (in Russian).
13. Mayer M.F., Rose C.J., Hulsmann J.-O., Schatz H., Pfonl M. Impaired 0.1 – Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neuropathy in diabetes. *Microvascular Research*. 2003; 65: 88–95.
14. Zavalko A.F., Nurmukhametova E.T., Antipov E.V. Dinamicheskie pokazateli mikrotsirkulyatsii u zhenshchin posle embolizatsii sosudov matki [Dynamic indicators of microcirculation in women after uterine vascular embolization]. *Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz»: Reabilitatsiya, Vrach i Zdorov'e*. 2017; 6 (30): 154–158 (in Russian).

# ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.063; 612.084  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22695

## ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА НА ВЕРТИКАЛЬНУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ ЧЕЛОВЕКА

П.В. Иванов, Е.А. Михайлова, А.М. Пухов

ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»,  
г. Великие Луки, Россия

e-mail: alexander-m-p@yandex.ru

*Тренировка вертикальной устойчивости и улучшение постурального контроля являются важными задачами физической реабилитации, а также физиологии труда и спорта.*

*Цель исследования – изучение влияния однократной чрескожной электрической стимуляции шейного утолщения спинного мозга на вертикальную устойчивость человека.*

*Материалы и методы. В исследованиях приняли участие 14 взрослых здоровых испытуемых мужского пола в возрасте 18–26 лет. Испытуемым однократно проводилась чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга на уровне шейных позвонков С3–С4 с частотой следования импульсов 1, 5, 15, 30 и 50 Гц и длительностью 3 и 10 мин. До и после электрического воздействия проводилась оценка устойчивости вертикального положения посредством компьютерного стабиланализатора с биологической обратной связью при выполнении разных моторных задач.*

*Результаты. Чрескожная электрическая стимуляция шейного утолщения спинного мозга привела к статистически достоверному изменению стабилотографических параметров, отражающих увеличение постурального контроля. Стимуляция с частотой 5, 15 и 30 Гц сопровождалась высокой эффективностью произвольного управления позной устойчивостью. В пробах с открытыми и закрытыми глазами наибольший положительный эффект достигался после стимуляции с частотой 5 и 30 Гц. При выполнении двигательной деятельности точностной направленности более выраженный эффект достигался после стимуляции с частотой 30 Гц.*

*Выводы. Вышесказанное свидетельствует о возможности совершенствования регуляции вертикальной позы посредством чрескожной электрической стимуляции спинного мозга и применения данного методического подхода в практике спорта.*

**Ключевые слова:** чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга, координационные способности, стабилотография.

**Введение.** Удержание равновесия является динамическим феноменом, проявляющимся в непрерывном движении тела или его сегментов, осуществляемом при непрерывном контроле вестибулярным, зрительным, проприоцептивным анализаторами и различными уровнями центральной нервной системы. Из этого следует, что постуральный контроль является интегральным показателем деятельности нервной системы, который отражает функциональное состояние моторной системы человека в конкретный момент времени [1].

В физиологических исследованиях для объективной оценки функционального состояния нервно-мышечного аппарата применяют электромагнитную и электрическую стимуляцию головного [2] и спинного мозга [3], периферических нервов [4]. В последние годы изменилось представление о роли спинного мозга в управлении произвольными движениями человека. Спинной мозг приобретает значение самостоятельной структурно-функциональной единицы, способной обучаться и работать автономно без участия вышележащих структур. Немаловажным

вкладом является открытие нейрональных сетей в шейном и поясничном утолщениях спинного мозга [5–6], доказывающее возможность использования их искусственного раздражения для управления вызванными и произвольными локомоциями у животных [7] и человека [8].

При изучении моторной системы человека во время овладения новыми двигательными навыками на фоне локальной силовой нагрузки нами было установлено увеличение возбудимости афферентного входа спинного мозга [9]. Опираясь на полученные результаты, мы выдвинули гипотезу о том, что искусственное раздражение афферентного входа шейного утолщения спинного мозга будет моделировать двигательную деятельность и способствовать совершенствованию координационных способностей.

**Цель исследования.** Изучение влияния однократной чрескожной электрической стимуляции шейного утолщения спинного мозга на вертикальную устойчивость человека.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института проблем спорта и оздоровительной физической культуры ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта». В исследованиях приняли участие 14 взрослых здоровых испытуемых мужского пола в возрасте 18–26 лет. Испытуемые являлись действующими спортсменами, занимающимися футболом ( $n=8$ ) или стрельбой из лука ( $n=6$ ). В соответствии с принципами Хельсинкской декларации было получено письменное информированное согласие испытуемых на участие в экспериментах и разрешение комитета по этике названного вуза на проведение исследований.

Для чрескожной электрической стимуляции спинного мозга (ЧЭССМ) использовался двухканальный стимулятор «КУЛОН» (ГУАП, г. Санкт-Петербург). Стимулирующий электрод (катод) диаметром 30 мм располагался на коже на уровне шейных позвонков С3–С4 между остистыми отростками. Индифферентные электроды (аноды) – пластины прямоугольной формы (45×80 мм) – располагались билатерально на коже над ключицами.

Стимулирующие импульсы длительностью 1 мс имели бифазную прямоугольную форму, заполненную несущей частотой 10 кГц. Сила электрического стимула подбиралась индивидуально для каждого обследуемого, частота следования импульсов составляла 1, 5, 15, 30 и 50 Гц. Длительность стимуляции – 3 и 10 мин.

До и после электрического воздействия проводилась оценка устойчивости вертикального положения посредством компьютерного стабиланализатора с биологической обратной связью «Стабилан-01» (ЗАО ОКБ «Ритм», г. Таганрог). У испытуемых-футболистов моторная задача состояла в поддержании вертикальной позы на стабیلграфической платформе без совершения дополнительных движений в различных экспериментальных условиях зрительного и слухового восприятия. Проба с открытыми глазами выполнялась на стабیلграфической платформе в основной стойке, руки опущены вдоль туловища. Исследуемый стоял перед монитором и считал количество кругов белого цвета, предъявляемых на экране. Проба с закрытыми глазами выполнялась в том же исходном положении, и испытуемому предлагалось считать количество звуковых сигналов. Также в качестве оценки произвольного управления позной устойчивостью проводилась проба-тест «Мишень» со зрительной обратной связью. Испытуемый, стоя на платформе, должен был отклонением тела удерживать маркер в центре мишени при большом масштабе отображения. Продолжительность каждой из проб составляла 20 с.

У испытуемых-стрелков оценивалось влияние электрической стимуляции на стабیلграфические параметры в процессе выполнения выстрела из лука. Спортсмены-лучники до и после стимуляции, стоя на стабیلграфической платформе, выполняли по 6 выстрелов на дистанции 30 м. При этом результат попаданий не учитывался, оценивались только параметры зарегистрированных статокинезиограмм.

Анализировались следующие параметры статокинезиограммы: разброс по фронтальной и сагиттальной осям (мм); площадь эллипса (мм<sup>2</sup>); длина траектории центра давле-

ния (ЦД) по фронтальной и сагиттальной осям (мм); средняя линейная скорость (мм/с); средняя угловая скорость (град/с); средняя линейная скорость по фронтальной и сагиттальной осям (мм/с).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специализированной программы Statistica 10. Достоверность различий показателей до и после стимуляции определялась с помощью однофакторного анализа для повторных измерений (ANOVA). При  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми. В некоторых случаях для сравнения исследуемых параметров изменения этих величин рассчитывались в процентах.

**Результаты.** Исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе на здоровых добровольцах осуществлялся поиск оптимальных параметров ЧЭССМ для повышения качества вертикальной устойчивости. Для этого была апробирована электрическая стимуляция шейного утолщения спинного мозга на уровне С3–С4 позвонков с различной частотой (1, 5, 15, 30, 50 Гц) и длительностью стимуляции (3, 10 мин). Стимуляция с большей продолжительностью не рассматривалась, так как предполагалось использование ЧЭССМ перед началом соревнований во время разминки. Сила стимуляционного тока подбиралась индивидуально для каждого испытуемого и не должна была вызывать дискомфортных ощущений.

В ходе пилотных исследований пришлось отказаться от стимуляции с частотой 1 Гц и от 10-минутной стимуляции на всех частотах. Частота стимуляции 1 Гц вызывала у испытуемых дискомфорт вследствие одиночных сокращений мышц шеи на каждый импульс, сопровождаемых движением головы. Длительность стимуляции 10 мин приводила к тоническому перенапряжению мышц шеи. При стимуляции с частотой 50 Гц только средняя угловая скорость колебаний центра давления имела тенденцию к уменьшению. Остальные показатели увеличивались, что свидетельствовало о снижении контроля вертикальной позы. Анализ направленности изменений показателей стабилограммы позволил выявить оптимальные частоты однократной чрескожной электрической стимуля-

ции (5, 15 и 30 Гц), которые применялись в дальнейших исследованиях.

На следующем этапе работы проводилась экспериментальная проверка разработанной методики. Представители различных видов спорта являются наиболее подходящей моделью для оценки эффективности неинвазивных и немедикаментозных воздействий на организм человека. Спортсмены-футболисты как представители игровых видов спорта адаптированы к оперативному решению возникающих игровых ситуаций, имеют большой багаж разнообразных сложнокоординационных двигательных навыков. В их профессиональной деятельности динамическая вертикальная устойчивость позволяет эффективно выполнять технические приемы с частой сменой направления движений и переходить от одного двигательного действия к другому без потери времени. Стрелкам из лука, напротив, свойственна статичность выполнения двигательных действий, и результат их выступления во многом определяется умением поддерживать вертикальную устойчивость во время выстрела.

При сравнении влияния электрической стимуляции с различной частотой на показатели, характеризующие вертикальную устойчивость футболистов, было выявлено, что стимуляция с частотой 5 Гц оказывала наиболее благоприятный эффект на способность к поддержанию ортоградной позы в пробах со зрительным контролем. Разброс колебаний ЦД по фронтальной оси уменьшился на 19,8 % ( $p > 0,05$ ), площадь эллипса статокинезиограммы после стимуляции уменьшилась на 25,2 % ( $p > 0,05$ ). Изменения остальных параметров находились в диапазоне от 1,6 до 8,9 %. При использовании этой частоты стимулов незначительно увеличились только колебания центра давления по сагиттальной оси – на 1,5 % ( $p > 0,05$ ). В пробах со зрительной депривацией стимуляция с частотой 5 Гц положительно влияла на меньшее число исследуемых показателей. Уменьшение разброса колебаний в пробе с закрытыми глазами происходило как по фронтальной, так и по сагиттальной осям – на 20,6 и 7,5 % соответственно. Но при этом увеличились угловая и линейная скорости колебаний ЦД. В пробе

«Мишень» после стимуляции 5 Гц статистически значимых изменений статокинезиограммы не выявлено. Разброс колебаний ЦД по осям движения после применения стимуляции незначительно увеличился по фронтальной оси на 6 % ( $p > 0,05$ ) и сагиттальной оси – на 2 % ( $p > 0,05$ ), а скорость колебаний ЦД уменьшилась на 10 % ( $p > 0,05$ ).

Стимуляция с частотой импульсов 15 Гц не оказывала значительного влияния на стабилографические показатели в пробе с открытыми глазами. Тенденция к уменьшению проявлялась только в разбросе колебаний по фронтальной оси (на 4,7 % ( $p > 0,05$ )) и средней угловой скорости колебаний ЦД (на 18,5 % ( $p > 0,05$ )). В пробе без зрительного контроля такая частота стимуляции способствовала уменьшению разброса колебаний по фронтальной и сагиттальной осям на 5,4 и 15,9 % ( $p > 0,05$ ) соответственно. Уменьшение линейной скорости и длины траектории колебаний было зарегистрировано только по фронтальной оси. Положительное влияние электрическая стимуляция с частотой 15 Гц оказала на качество вертикальной устойчивости в пробе с биологической обратной связью (тест «Мишень»). Все параметры статокинезиограммы были меньше, чем в контрольной пробе. Достоверно уменьшился разброс колебаний по сагиттальной оси – на 14,7 % ( $p < 0,05$ ), длина траектории колебаний ЦД по фронтальной оси – на 30,2 % ( $p < 0,05$ ), средняя линейная скорость колебаний ЦД по фронтальной оси – на 30,0 % ( $p < 0,05$ ).

Аналогичные по характеру изменения происходили в параметрах статокинезиограммы при применении стимуляции с частотой 30 Гц. Повышение качества вертикальной устойчивости в большей степени проявлялось в пробе «Мишень» и выражалось в уменьшении разброса колебаний ЦД по фронтальной оси по сравнению с фоном на 27,6 % ( $p < 0,05$ ), длины траектории и линейной скорости колебаний на 35 % ( $p < 0,05$ ). Изменения остальных характеристик статокинезиограммы находились на уровне тенденции и понизились в диапазоне от 4,2 до 24,2 %.

Таким образом, электрическая стимуляция с частотой 5 Гц способствовала повышению качества вертикальной устойчивости

футболистов в пробе со зрительным контролем, а стимуляция с частотой 15 и 30 Гц в большей степени влияла на способность поддержания вертикальной позы с произвольной её регуляцией в условиях биологической обратной связи.

У стрелков из лука проводилось исследование влияния стимуляции с частотой 5 и 30 Гц на стабилографические показатели при выполнении выстрела (табл. 1). ЧЭССМ при каждой выбранной частоте оказала положительное влияние на координационные способности лучников. Необходимо отметить, что увеличение устойчивости вертикальной позы после стимуляции 5 и 30 Гц сопровождалось тенденцией к увеличению средней угловой скорости.

После стимуляции 5 Гц наблюдалось снижение длины траектории центра давления по фронтальной и сагиттальной осям на 29,3 % ( $p < 0,05$ ) и 26,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Площадь эллипса уменьшилась на 25,2 % ( $p < 0,05$ ). Остальные параметры статокинезиограммы после стимуляции также снизились, но не достигали статистически значимого уровня.

После чрескожной электрической стимуляции с частотой стимула 30 Гц также наблюдалось уменьшение показателей статокинезиограммы практически по всем характеристикам за исключением средней угловой скорости. После стимуляции с частотой 30 Гц сократилась длина траектории ЦД по фронтальной и сагиттальной осям на 34,2 % ( $p < 0,05$ ) и 37,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, разброс по сагиттальной оси уменьшился на 25,3 % ( $p < 0,05$ ), а разброс по фронтальной – на 1,8 % ( $p > 0,05$ ). Площадь эллипса уменьшилась на 25,3 % ( $p < 0,05$ ).

После стимуляции 5 Гц наблюдалось снижение длины траектории центра давления по фронтальной и сагиттальной осям на 29,3 % ( $p < 0,05$ ) и 26,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Площадь эллипса уменьшилась на 25,2 % ( $p < 0,05$ ). Остальные параметры статокинезиограммы после стимуляции также снизились, но не достигали статистически значимого уровня.

После чрескожной электрической стимуляции с частотой стимула 30 Гц также на-

блюдалось уменьшение показателей статокинезиограммы практически по всем характеристикам за исключением средней угловой скорости. После стимуляции с частотой 30 Гц сократилась длина траектории ЦД по фронтальной и сагиттальной осям на 34,2 ( $p < 0,05$ ) и 37,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, разброс по сагиттальной оси уменьшился на 25,3 % ( $p < 0,05$ ), а разброс по фронтали – на 1,8 %

( $p > 0,05$ ). Площадь эллипса уменьшилась на 25,3 % ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты позволяют говорить о положительном влиянии ЧЭССМ на вертикальную устойчивость при выполнении точностной двигательной деятельности. Необходимо отметить более выраженный эффект после стимуляции с частотой 30 Гц по сравнению со стимуляцией 5 Гц.

Таблица 1

**Показатели статокинезиограммы у спортсменов-лучников при выполнении выстрела до и после ЧЭССМ ( $M \pm m$ )**

Показатели статокинезиограммы	Контроль	Стимуляция 3 мин, 5 Гц	Стимуляция 3 мин, 30 Гц
Разброс по фронтальной оси, мм	3,65±0,28	3,30±0,45	3,58±0,60
Разброс по сагиттальной оси, мм	3,49±0,22	2,87±0,27*	2,74±0,35*
Площадь эллипса, мм <sup>2</sup>	142,85±19,54	106,81±35,97*	106,71±28,06*
Длина траектории ЦД по фронтальной оси, мм	65,47±8,47	46,28±7,10*	43,08±6,85*
Длина траектории ЦД по сагиттальной оси, мм	62,64±6,47	45,83±5,62*	39,34±4,87*
Средняя угловая скорость, град/с	31,47±1,25	32,58±2,25	32,70±2,66
Средняя линейная скорость по фронтальной оси, мм/с	13,75±1,56	11,03±1,48	13,13±2,74
Средняя линейная скорость по сагиттальной оси, мм/с	13,50±1,59	10,96±1,39	12,15±2,20

**Примечание.** \* – достоверность различий параметров статокинезиограммы по сравнению с контрольной пробой,  $p < 0,05$ .

**Обсуждение.** Удержание вертикальной позы – это результат сложного взаимодействия нескольких видов афферентации: проприоцептивной, вестибулярной и зрительной [10]. Базовые механизмы регуляции позы осуществляются на уровне ствола и спинного мозга. Доказана способность спинальных сетей самостоятельно осуществлять постральный контроль с учетом афферентного входа от опорно-двигательного аппарата в условиях дополнительной тонической стимуляции, заменяющей сигналы из стволовых центров [11]. Сочетание чрескожной электрической стимуляции спинного мозга с локомоторным тренингом у больных детским церебральным параличом сопровождается тенденцией к поддержанию проекции центра масс тела

в сагиттальной плоскости в нормальном положении [12].

В собственных исследованиях изучено влияние электрической стимуляции шейного утолщения спинного мозга на функциональные параметры, отражающие качество постральной устойчивости человека, на примере представителей различных видов спорта. Электрический ток относительно небольшой силы через кожу воздействует на шейное утолщение спинного мозга на уровне С3–С4 позвонков, происходит искусственное раздражение дорсальных корешков, которые связаны с афферентами вестибулярного аппарата человека [13]. Можно предположить, что электрическая стимуляция на уровне С3–С4 шейных позвонков, воздействуя на

центростремительные проводящие пути спинного мозга, отвечающие за функцию равновесия, моделирует сигналы, поступающие от проприорецепторов при произвольной двигательной активности, с чем и связан эффект улучшения постурального контроля после сеанса ЧЭССМ, полученный в собственных исследованиях.

Нейрофизиологические исследования показывают, что эффект от чрескожной электрической стимуляции нервной системы зависит от места воздействия, его продолжительности, силы и частоты [14]. Результаты собственных исследований показывают, что после ЧЭССМ различной частоты происходит улучшение позной устойчивости спортсменов, что проявляется в уменьшении основных стабильнографических показателей статокинезиограммы.

В пилотных исследованиях выявлено снижение практически всех изучаемых параметров статокинезиограммы у спортсменов после трехминутной электрической стимуляции шейного утолщения спинного мозга с частотой стимула 30 Гц. Амплитуда постуральных ответов у стоящих испытуемых снижается при увеличении частоты билатеральной биполярной синусоидальной гальванической стимуляции [15]. При использовании стохастической вестибулярной гальванической стимуляции исключение низких частот также приводит к уменьшению колебаний тела [16].

В исследованиях по влиянию ЧЭССМ на люмбальный отдел спинного мозга показана эффективность стимуляции с частотой от 5 до 40 Гц для вызова произвольных локомоций. Стимуляция с частотой 1 Гц вызывала только рефлекторные ответы с мышцами-мишеней и была не способна активировать спинальные нейронные сети для запуска локомоций [17]. Эти данные соотносятся с результатами наших исследований, в которых на стимуляцию 1 Гц наблюдался моторный ответ мышц шеи, а эффект на поддержание вертикальной устойчивости спортсменов в разной степени оказывался при частоте импульсации 5, 15 и 30 Гц. В работах по изучению гальванической стимуляции также зарегистрированы отклонения от общего паттер-

на деактивации разных областей мозга при стимуляции с частотой 1 и 2 Гц. При стимуляции с частотой 5 Гц вместо деактивации соматосенсорной коры имела место ее активация [18]. Увеличение частоты стимуляции люмбального отдела спинного мозга более 40 Гц приводило к уменьшению активности тонических скелетных мышц голени [19]. Вероятно, схожий эффект проявляется и при стимуляции шейного отдела спинного мозга, так как стимуляция с частотой 50 Гц сопровождалась увеличением параметров статокинезиограммы.

При мультисегментарной ЧЭССМ происходит конвергенция нисходящих и восходящих влияний на нейронные сети, ответственные за регуляцию как локомоторных, так и постуральных функций [12]. Селективное воздействие ЧЭССМ на нейрональные структуры спинного мозга также оказывает влияние на постуральный контроль, что отразилось в снижении параметров статокинезиограммы.

Результаты проведенных экспериментов позволили установить изменения ряда функциональных параметров, отражающих состояние центральных уровней моторной системы, под влиянием чрескожного электрического воздействия на спинной мозг. Чрескожная электрическая стимуляция шейного утолщения спинного мозга привела к статистически достоверному изменению стабильнографических параметров, отражающих увеличение постурального контроля. Как возможный вариант объяснения полученных результатов увеличения позной устойчивости, вызываемого ЧЭССМ, также можно рассматривать повышение проводимости через синапсы, увеличение возбудимости афферентного входа, модификацию супраспинальной нейрональной активности, поступающей к нейронам спинного мозга.

**Заключение.** Результаты исследования показали, что чрескожная электрическая стимуляция шейного утолщения спинного мозга может повысить качество постурального контроля у человека как при зрительном контроле, так и в условиях зрительной депривации. Наиболее выраженная положительная динамика вертикальной устойчивости при ис-

пользовании ЧЭССМ проявлялась в пробах с произвольным контролем.

Значительные изменения в показателях статокинезиограммы во время зрительного контроля достигались при стимуляции спинного мозга с частотой 5 Гц. Существенные уменьшения колебаний центра давления и скоростей колебаний в пробе с биологически об-

ратной связью регистрировались после применения стимуляции с частотой 15 и 30 Гц. Положительное влияние электрической стимуляции на моторные функции раскрывает перспективы использования различных режимов электрического воздействия в процессе развития и совершенствования качества вертикальной устойчивости у спортсменов.

## Литература

1. Терехов А.В. Математическое моделирование регулирования вертикальной позы человека: автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. М.; 2007. 24.
2. Казенников О.В., Левик Ю.С. Исследование возбудимости моторной коры в задаче удержания груза. Физиология человека. 2009; 35 (5): 71–78.
3. 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.
4. Поварещенкова Ю.А., Лапченков А.В., Михайлова Е.А. Контроль функционального состояния нейромоторного аппарата спортсменов. Теория и практика физической культуры. 2010; 6: 45–47.
5. Гурфинкель В.С., Левик Ю.С., Казенников О.В., Селионов В.А. Существует ли генератор шагательных движений у человека? Физиология человека. 1998; 24 (3): 42–50.
6. 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 multi-site transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in non-injured humans. Neurophysiology. 2015; 113 (3): 834–842.
7. Bogacheva I.N., Musienko P.E., Shcherbakova N.A., Moshonkina T.R., Savokhin A.A., Gerasimenko Yu.P. Analysis of locomotor activity in decerebrate cats using electromagnetic and epidural electrical stimulation of the spinal cord. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2014; 44 (5): 552–559.
8. Щербак 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; 42 (1): 73.
9. Пухов А.М., Иванов С.А., Мачуева Е.Н., Михайлова Е.А., Моисеев С.А. Пластичность моторной системы человека под воздействием локальной физической нагрузки. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017; 1: 114–122.
10. Мельников А.А., Викулов А.Д., Малахов М.В. Функция равновесия у спортсменов-борцов. Ярославль: ЯГПУ; 2016. 150.
11. Мусиенко П.Е., Горский О.В., Килимник В.А., Козловская И.Б., Куртин Г., Эджерстон В.Р., Герасименко Ю.П. Регуляция позы и локомоции у децеребрированных и спинализованных животных. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2013; 99 (3): 392–405.
12. Никитюк И.Е., Мошонкина Т.Р., Герасименко Ю.П., Виссарионов С.В., Баиндурашвили А.Г. Регуляция баланса у детей с тяжелыми формами детского церебрального паралича после локомоторных тренировок в комбинации с электростимуляцией мышц и спинного мозга. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016; 93 (5): 23–27.
13. Гладченко Д.А., Иванов С.М., Мачуева Е.Н., Пухов А.М., Моисеев 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.
14. 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.
15. Latt L.D., Sparto P.J., Furman J.M., Redfern M.S. The steady-state postural response to continuous sinusoidal galvanic vestibular stimulation. Gait Posture. 2003; 18 (2): 64–72.

16. Dakin C.J., Luu B.L., Van den Doel K., Inglis J.T., Blouin J-S. Frequency-specific modulation of vestibular-evoked sway responses in humans. *J. Neurophysiology*. 2010; 103 (2): 1048–1056.
17. Городничев П.М., Пивоварова Е.А., Пухов А.М., Мусеев С.А., Савохин А.А., Мошонкина Т.Р., Щербакова Н.А., Кулимин 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.
18. Stephan T., Deutschlander A., Nolte A., Schneider E., Wiesmann M., Brandt T., Dieterich M. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies. *J. Neuroimage*. 2005; 26 (3): 721–732.
19. Fabien B. Wagner, Jean-Baptiste Mignardot, Camille G. Le Goff-Mignardot, Grégoire Courtine. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *J. Nature*. 2018; 563 (7729): 65–71.

## EFFECT OF SPINAL CORD ELECTROSTIMULATION ON HUMAN VERTICAL STABILITY

P.V. Ivanov, E.A. Mikhailova, A.M. Pukhov

*Velikie Luki State Academy of Physical Culture and Sport, Velikie Luki, Russia*

e-mail: alexander-m-p@yandex.ru

*Vertical stability training and postural control improvement are important tasks of physical rehabilitation, occupational physiology and sport physiology.*

*The objective of the research is to study the effect of a single-shot transcutaneous electrical stimulation of the cervical spinal cord thickening on human vertical stability.*

*Materials and Methods. The study involved 14 adult healthy male subjects aged 18–26. The trial subjects underwent a single-shot transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord at the C3–C4 cervical vertebra level, pulse-recurrence rate was 1, 5, 15, 30 and 50 Hz, the procedure lasted 3 and 10 min. The authors evaluated vertical stability of the trial subjects while they were performing various motor tasks before and after the electrical stimulation. Biofeedback computer stabiloanalyzer was used to complete the task.*

*Results. Percutaneous electrical stimulation of the cervical spinal cord thickening led to a statistically significant change in stabilographic parameters, which reflect an increase in postural control. Stimulation at a frequency of 5, 15 and 30 Hz was followed by high efficiency of postural stability arbitrary control. In tests with open and closed eyes, the greatest positive effect was achieved after 5 and 30 Hz frequency stimulation. When performing precision-directed motor activity, a more prominent effect was achieved after 30 Hz frequency stimulation.*

*Conclusion. The data obtained indicate the possibility to improve vertical posture regulation by means of transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord and using this methodological approach in sports.*

**Keywords:** *transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord, coordination abilities, stabilography.*

### References

1. Terekhov A.V. *Matematicheskoe modelirovanie regulirovaniya vertikal'noy pozy cheloveka* [Mathematical modeling of the human vertical posture regulation]: avtoref. dis. ... kand. fiz.-mat. nauk. Moscow; 2007. 24 (in Russian).
2. Kazennikov O.V., Levik Yu.S. *Issledovanie vozбудimosti motornoy kory v zadache uderzhaniya gruzha* [Study of motor cortex excitability in the load holding task]. *Fiziologiya cheloveka*. 2009; 35 (5): 71–78 (in Russian).
3. Yakupov R.N., Kotova E.Yu., Balykin Yu.M., Mashin V.V., Balykin M.V., Gerasimenko Yu.P. *Vliyanie chreskoznoy elektrostimulyatsii spinного mozga i mekhanoterapii na vozбудimost' spinal'nykh neyronnykh setey i lokomotornye funktsii patsientov s narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya* [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-biologicheskii zhurnal*. 2016; 4: 121–128 (in Russian).
4. Povareshchenkova Yu.A., Lapchenkov A.V., Mikhaylova E.A. *Kontrol' funktsional'nogo sostoyaniya neyromotornogo apparata sportsmenov* [Control of functional state of neuromotor apparatus in athletes]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2010; 6: 45–47 (in Russian).

5. Gurfinkel' V.S., Levik Yu.S., Kazennikov O.V., Selionov V.A. Sushchestvuet li generator shagatel'nykh dvizheniy u cheloveka [Is there a generator of pacing movements in humans]? *Fiziologiya cheloveka*. 1998; 24 (3): 42–50 (in Russian).
6. 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 multi-site transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in non-injured humans. *Neurophysiology*. 2015; 113 (3): 834–842.
7. Bogacheva I.N., Musienko P.E., Shcherbakova N.A., Moshonkina T.R., Savokhin A.A., Gerasimenko Yu.P. Analysis of locomotor activity in decerebrate cats using electromagnetic and epidural electrical stimulation of the spinal cord. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2014; 44 (5): 552–559.
8. Shcherbakova N.A., Moshonkina T.R., Savokhin A.A., Selionov V.A., Gorodnichev R.M., Gerasimenko Yu.P. Neinvazivnyy metod upravleniya spinal'nymi lokomotornymi setyami cheloveka [Noninvasive method to control the human spinal locomotor nets]. *Fiziologiya cheloveka*. 2016; 42 (1): 73 (in Russian).
9. Pukhov A.M., Ivanov S.A., Machueva E.N., Mikhaylova E.A., Moiseev S.A. Plastichnost' motornoy sistemy cheloveka pod vozdeystviem lokal'noy fizicheskoy nagruzki [Human motor system plasticity under local physical load]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2017; 1: 114–122 (in Russian).
10. Mel'nikov A.A., Vikulov A.D., Malakhov M.V. *Funktsiya ravnovesiya u sportsmenov-bortsov* [Balance function in wrestlers]. Yaroslavl': YaGPU; 2016. 150 (in Russian).
11. Musienko P.E., Gorskiy O.V., Kilimnik V.A., Kozlovskaya I.B., Kurtin G., Edzherton V.R., Gerasimenko Yu.P. Regulyatsiya pozy i lokomotsii u detsebrerirovannykh i spinalizirovannykh zhivotnykh [Neuronal control of posture and locomotion in decerebrated and spinalized animals]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2013; 99 (3): 392–405 (in Russian).
12. Nikityuk I.E., Moshonkina T.R., Gerasimenko Yu.P., Vissarionov S.V., Baidurashvili A.G. Regulyatsiya balansa u detey s tyazhelymi formami detskogo tserebral'nogo paralicha posle lokomotornykh trenirovok v kombinatsii s elektrostimulyatsiey myshts i spinnogo mozga [Balance regulation in children with severe cerebral palsy after locomotor training in combination with electrical stimulation of leg muscles and spinal cord]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2016; 93 (5): 23–27 (in Russian).
13. 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 chreskozhoynoy elektricheskoy i elektromagnitnoy stimulyatsii razlichnykh segmentov spinnogo mozga [Parameters of human motor responses under transcutaneous electrical and electromagnetic stimulation of various segments of the spinal cord]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2016; 2: 132–140 (in Russian).
14. Yakupov R.N., Balykin Yu.M., Kotova E.Yu., Balykin M.V., Gerasimenko Yu.P. Izmenenie silovykh pokazateley myshts nizhnikh konechnostey pri chreskozhoynoy elektricheskoy stimulyatsii spinnogo mozga [Changes in the force indices of the lower limb muscles during transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2015; 4: 99–103 (In Russian).
15. Latt L.D., Sparto P.J., Furman J.M., Redfern M.S. The steady-state postural response to continuous sinusoidal galvanic vestibular stimulation. *Gait Posture*. 2003; 18 (2): 64–72.
16. Dakin C.J., Luu B.L., Van den Doel K., Inglis J.T., Blouin J-S. Frequency-specific modulation of vestibular-evoked sway responses in humans. *J. Neurophysiology*. 2010; 103 (2): 1048–1056.
17. 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., Edzherton R., Gerasimenko Yu.P. Chreskozhoynaya elektricheskaya stimulyatsiya spinnogo mozga: neinvazivnyy sposob aktivatsii generatorov shagatel'nykh dvizheniy u cheloveka [Transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord: A noninvasive tool for activation of stepping pattern generators in humans]. *Fiziologiya cheloveka*. 2012; 38 (2): 46–56 (in Russian).
18. Stephan T., Deutschlander A., Nolte A., Schneider E., Wiesmann M., Brandt T., Dieterich M. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies. *J. Neuroimage*. 2005; 26 (3): 721–732.
19. Fabien B. Wagner, Jean-Baptiste Mignardot, Camille G. Le Goff-Mignardot, Grégoire Courtine. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *J. Nature*. 2018; 563 (7729): 65–71.

УДК 612.832; 612.833.8; 612.834  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22696

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПЛАСТИЧНОСТИ МОТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЗАНЯТИЯХ РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ СПОРТА

О.В. Ланская, Е.В. Ланская

ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»,  
г. Великие Луки, Россия

e-mail: Lanskaya2012@yandex.ru

*Кортико-спинальный тракт – анатомо-функциональное образование, включающее в себя корковые моторные связи, сегментарные интернейроны и спинальные  $\alpha$ -мотонейроны, контролирующие произвольные движения человека. Взаимодействия между этими структурами сопровождаются функциональными перестройками нейрональных сетей, которые принято называть пластичностью. Нами был использован комплекс экспериментальных методик для изучения на примере видов спорта (пауэрлифтинга, бега на короткие, средние и длинные дистанции, баскетбола) функциональных свойств нейромоторной системы.*

*Цель работы – выявление механизмов пластичности коркового, спинального и периферического уровней моторной системы, сформировавшихся под влиянием многолетней физической активности, направленной на развитие преимущественно либо выносливости, либо скоростно-силовых или силовых качеств.*

*Материалы и методы. Обследованы 12 баскетболистов, 10 пауэрлифтеров, легкоатлеты-бегуны, специализирующиеся в беге на 100 м (10 чел.), 800 м (10 чел.) и 5000 м (8 чел.). Использован широкий арсенал методов: транскраниальная магнитная стимуляция; магнитная и электрическая стимуляция спинного мозга на уровнях С7–Т1, Т11–Т12 и периферических нервов плечевого сплетения и нижних конечностей; регистрация М-ответов мышц.*

*Результаты. Стайеры, выполняющие работу на выносливость в режиме большой мощности, имеют самый высокий уровень возбудимости корковых нейронов, спинальных мотонейронов и периферических нервов по сравнению с остальными группами обследованных спортсменов. Атлетам, занимающимся силовыми и скоростно-силовыми видами спорта, свойственна наибольшая проводящая способность кортико-спинального тракта и аксонов периферических нервов, иннервирующих мышцы-мишени.*

*Выводы. Направленность многолетней физической активности определяет выраженность признаков пластических перестроек на разных уровнях построения движения (кортикальном, спинальном, периферическом).*

**Ключевые слова:** пластичность моторной системы, магнитная и электрическая стимуляция отделов нервной системы, вызванные моторные ответы, виды спорта.

**Введение.** Важнейшим нейрональным путем в моторной системе человека является кортико-спинальный, или пирамидный, тракт – анатомо-функциональное образование, включающее в себя корковые моторные связи, сегментарные интернейроны и спинальные  $\alpha$ -мотонейроны, контролирующие произвольные движения человека. Взаимодействия между этими структурами сопровождаются функциональными перестройками нейрональных сетей, которые принято называть пластичностью [1]. Установлено, что многолетняя специфическая физическая активность

сопровождается характерными изменениями морфологического состояния организма [2] и функционирования моторной системы человека [3]. Ранее проведенные исследования показали, что более выраженное усиление функциональной активности как центральных, так и периферических элементов нейромоторной системы и значительное модулирование рефлексов мышц верхних и нижних конечностей наблюдалось у лыжников-гонщиков, деятельность которых характеризуется большей автономностью, монотонностью, цикличностью и низкой вариативно-

стью движений по сравнению с атлетами, спортивные движения которых сопряжены с ациклическостью, ситуативным характером работы, включением в деятельность постоянно меняющегося набора мышечных групп (баскетболисты) [4]. В результате исследований других авторов [4] обнаружена значительная пластичность структур всех уровней моторной системы, осуществляющих управление движением (кортикального, спинального и периферического), под воздействием локальной физической нагрузки силовой направленности [5].

Для изучения процессов нейрональной пластичности в корковых и спинальных отделах ЦНС и приспособительных механизмов в двигательной системе спортсменов, вызванных различными видами мышечной деятельности, используется большой арсенал методических подходов [3–8]. Несмотря на достаточно широкое распространение методов исследования кортико-спинального тракта, периферических отделов нервной системы и анализа мышечной деятельности, ряд вопросов, касающихся локализации пластических перестроек на кортикальном, спинальном, периферическом нервном и/или мышечном уровнях под влиянием физических нагрузок различной направленности, специфичности функциональных перестроек для определенного вида спортивной деятельности и механизмов, которые могут их обуславливать, остается не до конца изученным.

**Цель исследования.** Выявление механизмов пластичности коркового, спинального и периферического уровней моторной системы, сформировавшихся под влиянием многолетней физической активности, направленной на развитие преимущественно либо выносливости, либо скоростно-силовых или силовых качеств.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на базе НИИ проблем спорта и оздоровительной физической культуры Великолукской государственной академии физической культуры и спорта. В исследовании приняли участие испытуемые мужского пола в возрасте 18–25 лет, имеющие спортивную квалификацию I взрослый разряд, КМС: 12 баскетболистов; 10 пауэрлифтеров; легко-

атлеты-бегуны, специализирующиеся в беге на 100 м (10 чел.), 800 м (10 чел.), 5000 м (8 чел.). Стаж спортивной деятельности – от 7 до 12 лет. Все спортсмены были обследованы на специально-подготовительном этапе подготовительного периода спортивной тренировки. Каждый спортсмен в день его участия в исследовании был освобожден от тренировок. Испытуемые получили подробную информацию по проводимым исследованиям и дали письменное согласие на участие в них в соответствии с Хельсинкской декларацией.

У участников исследования в состоянии мышечного покоя регистрировались вызванные моторные ответы (ВМО) с мышц правых верхней и нижней конечностей (двуглавой и трехглавой мышц плеча, лучевого сгибателя и локтевого разгибателя кисти, короткого сгибателя большого пальца, мышцы, отводящей большой палец кисти, прямой и двуглавой мышц бедра, камбаловидной и передней большеберцовой, короткого сгибателя и короткого разгибателя пальцев стопы) при транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) моторной коры, магнитной стимуляции (МС) и чрескожной электрической стимуляции спинного мозга (ЧЭССМ) на уровнях С7–Т1 и Т11–Т12 позвонков, МС периферических нервов плечевого сплетения в точке Эрба (надключичная область) и нижней конечности (бедренного, больше- и малоберцового, медиального подошвенного), а также моторные ответы (М-ответы) тестируемых мышц при электрической стимуляции (ЭС) вышеперечисленных периферических нервов. ТМС осуществлялась при помощи магнитного стимулятора Magstim Rapid (Magstim Company Ltd, Великобритания) с использованием сдвоенного углового койла с мощностью магнитного поля 1,4 Т. Для МС спинного мозга и периферических нервов использовался плоский одинарный койл диаметром 70 мм с мощностью магнитного поля 2,6 Т. Койл позиционировался вплотную к поверхности кожи на уровнях С7–Т1 и Т11–Т12 позвонков между остистыми отростками. Регистрируемые параметры ВМО: порог (в % и Т), амплитуда (мВ), латентность (мс), длительность (мс), время центрального моторного проведения (ВЦМП) (мс). ВЦМП вычис-

ляется по разности латентностей ВМО при ТМС и МС спинного мозга.

Для отведения и регистрации ВМО при ЧЭССМ и М-ответов в состоянии покоя использовался электрический стимулятор «Нейрософт» (ООО «Нейрософт», Россия, г. Иваново). При ЧЭССМ активный электрод (катод) диаметром 30 мм располагался по средней линии позвоночника на коже на уровне шейного (позвонки С7–Т1) и поясничного утолщений спинного мозга (позвонки Т11–Т12) между остистыми отростками. Индифферентные кожные электроды (аноды) – гибкие пластины прямоугольной формы (45×80 мм) – располагались симметрично на ключицах (при стимуляции на уровне С7–Т1) либо на подвздошных гребнях тазовых костей (при стимуляции на уровне Т11–Т12 позвонков). Для регистрации ВМО и М-ответа наносились прямоугольные электрические стимулы длительностью 1 мс и интенсивностью от 0 до 100 мА. С целью предотвращения следовых эффектов пауза между импульсами составляла не менее 15 с. При регистрации М-ответов активный электрод диаметром 1 см располагался на коже в проекции нерва, пассивный – на противоположной стороне поверхности. Регистрируемые параметры ВМО и М-ответа: порог (мА), амплитуда (мВ), латентность (мс), длительность (мс).

Регистрация мышечных ответов осуществлялась электронейромиографом «НейроМВП-8» (ООО «Нейрософт», Россия, г. Иваново). Отводящие электроды диаметром 0,8 см располагались биполярно в области двигательных точек указанных мышц с межэлектродным расстоянием 2,5 см. Для точного наложения стимулирующих и отводящих электродов при повторных измерениях места их расположения маркировались.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы STATISTICA 10.0. Рассчитывали среднее арифметическое ( $M$ ) и ошибку среднего арифметического ( $m$ ). Для сравнительного анализа использован критерий Kruskal–Wallis ANOVA.

**Результаты и обсуждение.** Результаты исследований с применением методов магнитной и электрической стимуляции нервных

структур показали, что стайеры, выполняющие работу на выносливость в режиме большой мощности, имеют самый высокий уровень возбудимости корковых нейронов, спинальных мотонейронов и периферических нервов по сравнению с остальными группами обследованных спортсменов. Об этом свидетельствует тот факт, что у стайеров регистрировались самые низкие пороги и самая высокая амплитуда мышечных ответов при магнитной и электрической стимуляции нервных структур, а у спринтеров и пауэрлифтеров регистрировались диаметрально противоположные характеристики данных параметров. Диапазон количественных величин этих параметров у баскетболистов и бегунов на средние дистанции был примерно одинаковым и занимал промежуточное положение между группами пауэрлифтеров и спринтеров с одной стороны и группой стайеров – с другой. В табл. 1 и 2 в качестве примера представлены показатели амплитуды ВМО камбаловидной мышцы у представителей различных видов спорта соответственно при магнитной и электрической стимуляции центральных и периферических отделов нервной системы. Похожая картина у спортсменов наблюдалась и в отношении других тестируемых мышц.

На рис. 1 в качестве примера представлены образцы записи ВМО камбаловидной мышцы у спортсменов, полученные при МС моторной коры (А), спинного мозга (Б) и периферических нервов (В). Можно наблюдать, что у стайеров (группа 5) обнаруживается самая высокая вольтажность и выраженная асинхронность активности двигательных единиц (ДЕ), о чем свидетельствует наличие псевдо- и полифаз ВМО. Визуальный анализ оригинальных записей ВМО остальных из ряда тестируемых мышц показал их сходство с образцами записи вызванных ответов камбаловидной мышцы. Асинхронность активности ДЕ может объясняться тем, что для обеспечения длительной, но не очень интенсивной работы отдельные ДЕ сокращаются попеременно (т.е. асинхронно), поддерживая общее напряжение мышцы на заданном уровне и способствуя более медленному развитию утомления. Обнаруженная у стайеров

асинхронность при произвольных одиночных мышечных сокращениях, вероятно, отражает характер временной взаимосвязи активности различных ДЕ при произвольных сокращениях мышц (во время стайерского бега). У пауэрлифтеров и спринтеров (груп-

пы 2 и 3), наоборот, наблюдается самая низкая вольтажность и относительно синхронный режим активации ДЕ. Практически аналогичная картина у обследованных спортсменов наблюдалась и при ЭС спинного мозга и периферических нервов.

Таблица 1

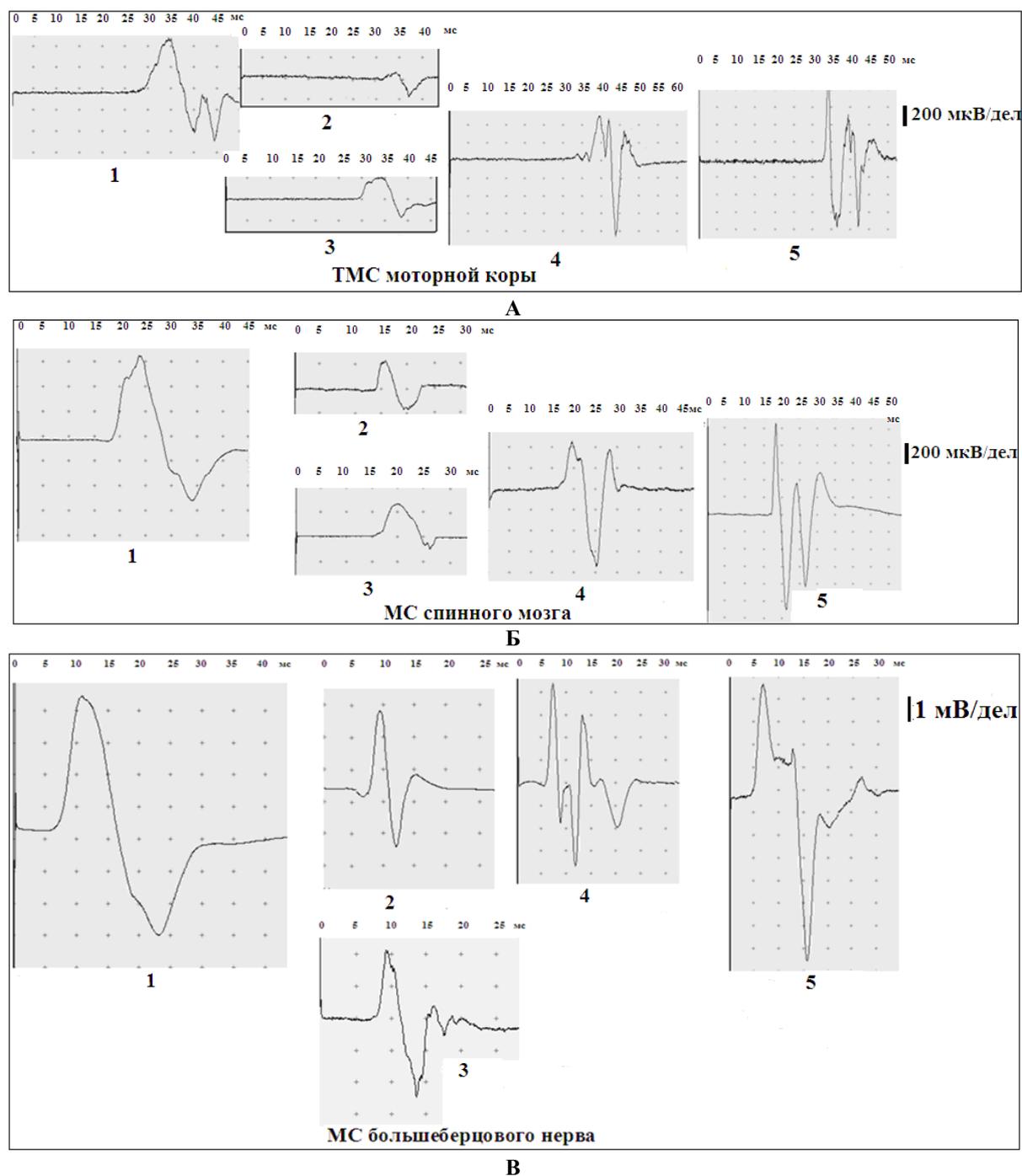
**Показатели амплитуды ВМО камбаловидной мышцы при магнитной стимуляции разных отделов нервной системы у спортсменов, мВ**

Вид воздействия	1. Баскетболисты	2. Пауэрлифтеры	3. Спринтеры	4. Бегуны на средние дистанции	5. Стайеры
ТМС	0,32±0,08	0,12±0,02	0,04±0,01	0,22±0,04	0,49±0,11
Достоверность различий	<b>Kruskal–Wallis test: H (4, N=50)=27,52324; p=0,00001; p<sub>2-3</sub>=0,0002; p<sub>2-5</sub>=0,0005; p<sub>3-4</sub>=0,002; p<sub>3-5</sub>=0,0001; во всех остальных случаях p&gt;0,05</b>				
МС спинного мозга на уровне T11–T12 позвонков	0,33±0,08	0,12±0,03	0,06±0,01	0,34±0,13	0,59±0,08
Достоверность различий	<b>Kruskal–Wallis test: H (4, N=50)=26,68543; p=0,00001; p<sub>1-3</sub>=0,006; p<sub>2-5</sub>=0,002; p<sub>3-5</sub>=0,00005; во всех остальных случаях p&gt;0,05</b>				
МС большеберцового нерва	3,56±0,25	2,85±0,21	2,73±0,21	3,22±0,19	3,84±0,56
Достоверность различий	<b>Kruskal–Wallis test: H (4, N=50)=12,554265; p=0,01093; p<sub>2-5</sub>=0,01; p<sub>3-5</sub>=0,005; во всех остальных случаях p&gt;0,05</b>				

Таблица 2

**Показатели амплитуды вызванных ответов камбаловидной мышцы при электростимуляции спинномозговых и периферических нервных структур у спортсменов различных специализаций, мВ**

Параметры вызванных ответов камбаловидной мышцы	1. Баскетболисты	2. Пауэрлифтеры	3. Спринтеры	4. Бегуны на средние дистанции	5. Стайеры
Амплитуда ВМО при ЧЭССМ на уровне T11–T12 позвонков	4,73±1,21	2,20±0,53	4,33±0,80	5,26±0,99	7,03±0,80
Достоверность различий	<b>Kruskal–Wallis test: H (4, N=50)=12,54080; p=0,0138; p<sub>2-5</sub>=0,005; во всех остальных случаях p&gt;0,05</b>				
Амплитуда М-ответа при ЭС большеберцового нерва	9,30±1,73	8,04±1,74	4,61±0,55	8,15±1,16	9,82±1,28
Достоверность различий	<b>Kruskal–Wallis test: H (4, N=50)=12,31776; p=0,0151; p<sub>3-5</sub>=0,009; во всех остальных случаях p&gt;0,05</b>				



**Рис. 1.** Образцы записи ВМО камбаловидной мышцы у спортсменов при магнитной стимуляции (100 % мощность индукции) различных участков нервной системы

Таким образом, существенные различия в уровне возбудимости центральных и периферических структур нервной системы, участвующих в управлении движениями, между группами спортсменов, выполняющих мощные кратковременные усилия и адаптированных к длительной малоинтенсивной работе, могут быть обусловлены, во-первых, более эффективной синаптической передачей от

кортико-спинальных нервных клеток к  $\alpha$ -мотонейронам и уменьшением тормозного влияния интернейронной сети на нисходящие потоки и возбудимость  $\alpha$ -мотонейронов [9] под влиянием долговременной адаптации к длительной работе на выносливость; во-вторых, координированной активностью нейрональных тормозных механизмов спинного мозга: у стайеров в покое выраженность

пресинаптического торможения [10], аутогенного (нереципрокного) торможения, возвратного торможения  $\alpha$ -мотонейронов [11] меньше, чем у спринтеров (при этом у стайеров также выраженность пресинаптического торможения Ia-афферентов меньше, чем у спортсменов силовой тренировки [11]); в-третьих, соотношением в мышцах спортсменов различных типов ДЕ, отличающихся морфофункциональными характеристиками и, соответственно, уровнем возбудимости их мотонейронов (у тяжелоатлетов и спринтеров преобладают быстрые ДЕ, у стайеров преобладают медленные ДЕ, у игроков и бегунов на средние дистанции наблюдается относительно равномерное распределение быстрых и медленных ДЕ в рабочих мышцах).

Далее нами было установлено, что среди пяти групп спортсменов у стайеров обнаружена самая низкая, а у спринтеров и пауэрлифтеров самая высокая проводящая способность моторной системы. Об этом свидетельствуют количественные характеристики таких параметров мышечных ответов, как латентность, длительность и ВЦМП. Баскетболисты и бегуны на средние дистанции занимали промежуточное положение между группой стайеров с одной стороны и группами пауэрлифтеров и спринтеров – с другой. На примере камбаловидной мышцы (табл. 3–5) видно, что наименьшие показате-

ли латентности и ВЦМП регистрировались у спринтеров и пауэрлифтеров, а самые высокие – у стайеров. В отношении остальных тестируемых мышц наблюдалась практически аналогичная картина.

Существенные различия в уровне проводящей способности моторной системы между спринтерами и пауэрлифтерами с одной стороны и стайерами – с другой могут быть обусловлены, во-первых, определенными различиями в длине туловища и конечностей спортсменов, однако величины латентности, ВЦМП и длительности мышечных ответов у баскетболистов, у которых длина тела составила в среднем  $187,58 \pm 2,71$  см, были меньше, чем у стайеров с длиной тела  $177,23 \pm 3,27$  см (следовательно, обнаруженный факт может зависеть и от других обстоятельств); во-вторых, различным процентом жировой ткани, влияющим на скорость проведения возбуждения у спортсменов, адаптированных к физическим нагрузкам различной направленности; в-третьих, вероятно, что в условиях выбранных видов стимуляции происходит активация корковых нейронов, а затем рекрутирование соответствующих ДЕ, соотношение которых в мышцах у представителей изучаемых видов спорта различное. В свою очередь медленные ДЕ характеризуются низкой скоростью проведения возбуждения по аксону, в отличие от быстрых ДЕ.

Таблица 3

**Показатели латентности ВМО камбаловидной мышцы при магнитной стимуляции разных отделов нервной системы у спортсменов различных специализаций, мс**

Вид воздействия	1. Баскетболисты	2. Пауэрлифтеры	3. Спринтеры	4. Бегуны на средние дистанции	5. Стайеры
ТСМ	31,88±0,26	31,09±0,71	30,97±0,69	31,84±1,07	34,23±0,77
Достоверность различий	<b>Kruskal–Wallis test: H (4, N=50)=14,64372; p=0,0055; p<sub>2-5</sub>=0,02; p<sub>3-5</sub>=0,004; во всех остальных случаях p&gt;0,05</b>				
МС спинного мозга на уровне T11–T12 позвонков	15,88±0,81	15,48±0,35	15,46±0,53	16,32±0,3	16,91±0,62
Достоверность различий	Kruskal–Wallis test: H (4, N=50)=6,349524; p=0,1745; во всех анализируемых случаях p>0,05				
СМ большеберцового нерва	6,95±0,19	6,95±0,14	6,78±0,09	7,01±0,09	7,08±0,25
Достоверность различий	Kruskal–Wallis test: H (4, N=50)=2,386989; p=0,6650; во всех анализируемых случаях p>0,05				

Таблица 4

**Показатели времени центрального моторного проведения ВМО камбаловидной мышцы у спортсменов различных специализаций, мс**

Параметр ВМО	1. Баскетболисты	2. Пауэрлифтеры	3. Спринтеры	4. Бегуны на средние дистанции	5. Стайеры
ВЦМП	15,4±0,93	15,55±0,44	15,35±1,13	15,61±0,61	18,11±0,6
Достоверность различий	<b>Kruskal–Wallis test: H (4, N=50)=11,11943; p=0,0253; p<sub>2-5</sub>=0,04; p<sub>3-5</sub>=0,03; во всех остальных случаях p&gt;0,05</b>				

Таблица 5

**Показатели латентности вызванных ответов камбаловидной мышцы при электростимуляции спинномозговых и периферических нервных структур у спортсменов различных специализаций, мс**

Параметры вызванных ответов камбаловидной мышцы	1. Баскетболисты	2. Пауэрлифтеры	3. Спринтеры	4. Бегуны на средние дистанции	5. Стайеры
Латентность ВМО при ЧЭССМ на уровне T11–T12 позвонков	18,32±0,40	17,66±0,39	16,33±0,55	18,33±0,37	19,01±0,48
Достоверность различий	<b>Kruskal–Wallis test: H (4, N=50)=11,38152; p=0,0238; p<sub>3-5</sub>=0,03; во всех остальных случаях p&gt;0,05</b>				
Латентность М-ответа при ЭС большеберцового нерва	6,76±0,17	6,58±0,08	6,60±0,18	6,78±0,15	7,53±0,39
Достоверность различий	<b>Kruskal–Wallis test: H (4, N=50)=5,307911; p=0,2571; во всех анализируемых случаях p&gt;0,05</b>				

Установлено также, что ЭС спинного мозга и периферических нервов приводит к большей генерализации процессов возбуждения в данных структурах нервной системы в сравнении с МС, о чем свидетельствуют различия в амплитудных характеристиках ответов при разных видах стимуляции (табл. 1–2). При анализе индивидуальных величин обнаружены более значительные различия. Так, например, максимальная амплитуда ВМО камбаловидной мышцы при МС поясничных сегментов у одного из участников исследования (стайера) составила 2 мВ, а при ЭС на этом уровне – 3 мВ. При МС большеберцового нерва – 9 мВ, а при ЭС на этом же уровне – 12,5 мВ. Похожие различия наблюдались

в отношении всех других мышц из ряда тестируемых. Полученные данные можно объяснить тем, что ЭС центральных и периферических нервных структур вызывает активацию большего количества ДЕ, входящих в мотонейронные пулы исследуемых мышц, чем магнитная.

**Заключение.** Направленность многолетней физической активности определяет выраженность признаков пластических перестроек на разных уровнях построения движения (кортикальном, спинальном, периферическом). Наибольшая их выраженность обнаружена у стайеров, пауэрлифтеров и спринтеров по сравнению с баскетболистами и бегунами на средние дистанции.

## Литература

1. *Minassian K., Hofstoetter U.S.* Spinal Cord Stimulation and Augmentative Control Strategies for Leg Movement after Spinal Paralysis in Humans. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2016; 22 (4): 262–270.
2. *Хакимуллина Д.Р., Кашеваров Г.С., Хафизова Г.Н., Габдрахманова Л.Д., Ахметов И.И.* Модельные антропометрические и морфологические характеристики бегунов на различные дистанции. *Наука и спорт: современные тенденции*. 2015; 6 (1): 92–96.
3. *Ланская Е.В., Ланская О.В., Андриянова Е.Ю.* Механизмы нейропластичности кортикоспинального тракта при занятиях спортом. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2016; 1: 127–136.
4. *Андриянова Е.Ю., Ланская О.В.* Механизмы двигательной пластичности спинномозговых нервных цепей на фоне долговременной адаптации к спортивной деятельности. *Физиология человека*. 2014; 40: 73–85.
5. *Пухов А.М., Иванов С.М., Мачуева Е.Н., Михайлова Е.А., Мусеев С.А.* Пластичность моторной системы человека под воздействием локальной физической нагрузки. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017; 1: 114–122.
6. *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 multi-site transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in non-injured humans. *Neurophysiol*. 2015; 113 (3): 834–842.
7. *Vogacheva I.N., Musienko P.E., Shcherbakova N.A., Moshonkina T.R., Savokhin A.A., Gerasimenko Yu.P.* Analysis of locomotor activity in decerebrate cats using electromagnetic and epidural electrical stimulation of the spinal cord. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2014; 44 (5): 552–559.
8. *Городничев Р.М., Беляев А.Г., Шляхтов В.Н.* Магнитная стимуляция мышц как новый метод повышения их силовых возможностей. *Теория и практика физической культуры*. 2015; 6: 8–11.
9. *Gruber M., Linnamo V., Strojnik V.* Excitability at the motoneuron pool and motor cortex is specifically modulated in lengthening compared to isometric contractions. *J. Neurophysiol*. 2009; 101 (4): 2030–2040.
10. *Городничев Р.М., Фомин Р.Н.* Пресинаптическое торможение альфа-мотонейронов спинного мозга человека при адаптации к двигательной деятельности разной направленности. *Физиология человека*. 2007. 2 (33): 98–103.
11. *Earles D.R., Dierking J.T., Robertson C.T.* Pre- and post-synaptic control of motoneuron excitability in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2002; 34 (11): 1766–1772.

## PHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF MOTOR SYSTEM PLASTICITY WHILE DOING SPORTS

**O.V. Lanskaya, E.V. Lanskaya**

*Velikie Luki State Academy of Physical Culture and Sport, Velikie Luki, Russia*

e-mail: Lanskaya2012@yandex.ru

*Corticospinal tract is an anatomical and functional formation, which includes cortical motor connections, segmental interneurons and spinal a-motor neurons that control human voluntary movements. The interaction between these structures is accompanied by functional reorganization of neural network, which is commonly called plasticity. We used a set of experimental methods to study functional properties of the neuromotor system using different kinds of sport as an example (e.g. powerlifting, sprint, middle-distance race, long-distance running, and basketball).*

*The purpose of the paper is to identify the plasticity mechanisms of cortical, spinal and peripheral levels of the motor system, which have been formed under long-term physical activity, aimed at developing either endurance, speed and strength capabilities or strength qualities.*

*Materials and Methods. The authors examined 12 basketball players, 10 powerlifters, track-and-field runners, who specialize in sprint (100 meters; 10 runners), middle-distance race (800 meters; 10 runners) and long-distance running (5000 meters; 8 runners). Various methods have been used: transcranial magnetic stimulation; magnetic and electrical stimulation of the spinal cord at the levels of C7–T1, T11–T12 and peripheral nerves of brachial plexus and lower extremities; registration of muscle M-responses.*

*Results.* Stayers who develop endurance in a high-power mode have the highest level of excitability of cortical neurons, spinal motor neurons and peripheral nerves compared to the other athletes enrolled in the study. Athletes involved in strength sports or speed and strength sports demonstrate the greatest conductive capacity of the corticospinal tract and axons of the peripheral nerves that innervate the target muscles.

*Conclusion.* The long-term physical activity determines the degree of plastic rearrangements at different movement levels (cortical, spinal, peripheral).

**Keywords:** motor system plasticity, magnetic and electrical stimulation of the nervous system, induced motor responses, athletic disciplines.

## References

1. Minassian K., Hofstoetter U.S. Spinal Cord Stimulation and Augmentative Control Strategies for Leg Movement after Spinal Paralysis in Humans. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2016; 22 (4): 262–270.
2. Khakimullina D.R., Kashevarov G.S., Khafizova G.N., Gabdrakhmanova L.D., Akhmetov I.I. Model'nye antropometricheskie i morfologicheskie kharakteristiki begunov na razlichnyye distantsii [Model anthropometric and morphological characteristics of distance runners]. *Nauka i sport: sovremennye tendentsii*. 2015; 6 (1): 92–96 (in Russian).
3. Lanskaya E.V., Lanskaya O.V., Andriyanova E.Yu. Mekhanizmy neyroplastichnosti kortikospinal'nogo trakta pri zanyatiyakh sportom [Mechanisms of corticospinal tract neuroplasticity while doing sports]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2016; 1: 127–136 (in Russian).
4. Andriyanova E.Yu., Lanskaya O.V. Mekhanizmy dvigatel'noy plastichnosti spinnomozgovykh nervnykh tsepey na fone dolgovremennoy adaptatsii k sportivnoy deyatel'nosti [Mechanisms of motor plasticity of spinal nerve chains on the background of long-term adaptation to sports activities]. *Fiziologiya cheloveka*. 2014; 40: 73–85 (in Russian).
5. Pukhov A.M., Ivanov S.M., Machueva E.N., Mikhaylova E.A., Moiseev S.A. Plastichnost' motornoy sistemy cheloveka pod vozdeystviem lokal'noy fizicheskoy nagruzki [Human motor system plasticity under local physical load]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2017; 1: 114–122 (in Russian).
6. 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 multi-site transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in non-injured humans. *Neurophysiol*. 2015; 113 (3): 834–842.
7. Bogacheva I.N., Musienko P.E., Shcherbakova N.A., Moshonkina T.R., Savokhin A.A., Gerasimenko Yu.P. Analysis of locomotor activity in decerebrate cats using electromagnetic and epidural electrical stimulation of the spinal cord. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2014; 44 (5): 552–559.
8. Gorodnichev R.M., Belyaev A.G., Shlyakhtov V.N. Magnitnaya stimulyatsiya myshts kak novyy metod povysheniya ikh silovykh vozmozhnostey [Magnetic muscular stimulation as a new method of increasing their power capabilities]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2015; 6: 8–11 (in Russian).
9. Gruber M., Linnamo V., Strojnik V. Excitability at the motoneuron pool and motor cortex is specifically modulated in lengthening compared to isometric contractions. *J. Neurophysiol*. 2009; 101 (4): 2030–2040.
10. Gorodnichev R.M., Fomin R.N. Presinapticheskoe tormozhenie al'fa-motoneuronov spinnogo mozga cheloveka pri adaptatsii k dvigatel'noy deyatel'nosti raznoy napravlennosti [Presynaptic inhibition of alpha-motor neurons of the human spinal cord during adaptation to multidirectional motor activity]. *Fiziologiya cheloveka*. 2007. 2 (33): 98–103 (in Russian).
11. Earles D.R., Dierking J.T., Robertson C.T. Pre- and post-synaptic control of motoneuron excitability in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2002; 34 (11): 1766–1772.

УДК 612.311  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22697

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ И БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С АНОМАЛИЯМИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ

Е.В. Дорохов, М.Э. Коваленко, И.В. Косолапова, Е.Н. Бондарева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»,  
г. Воронеж, Россия

e-mail: dorofov@mail.ru

*Цель.* Провести сравнительную оценку биоэлектрической активности жевательных и височных мышц и состояния буккального эпителия у детей с различными аномалиями зубочелюстной системы при помощи микроядерного теста. Проследить зависимость между биоэлектрической активностью мышц и видом зубочелюстной аномалии; между биоэлектрической активностью мышц и частотой встречаемости клеток с ядерными аномалиями в буккальном эпителии.

*Материалы и методы.* Обследовано 60 детей со сменным прикусом, имеющих аномалии окклюзии, аномалии зубов, аномалии зубных рядов. Всем пациентам было проведено электромиографическое исследование функционального состояния жевательных и височных мышц, а также определена генетическая стабильность клеток буккального эпителия при помощи микроядерного теста. Сравнительная оценка состояния жевательных и височных мышц осуществлялась с помощью коэффициента асимметрии амплитуды биоэлектрической активности.

*Результаты.* После анализа данных миографии выявлено, что мышечная гиперфункция более всего связана с аномалиями зубных рядов (89 % клинических случаев), в меньшей степени (35 %) – с аномалиями зубов, минимально (33 %) – с аномалиями окклюзии. По результатам микроядерного теста буккального эпителия, проведенного всем пациентам с мышечной гиперфункцией, у 78 % обследуемых наблюдалось увеличение числа ядерных аномалий на стороне гиперфункционирующей мышцы.

*Выводы.* Наибольшее нарушение биоэлектрической активности жевательных и височных мышц наблюдается у пациентов с аномалиями зубных рядов. Результаты микроядерного теста буккального эпителия показали прямую зависимость между частотой встречаемости ядерных аномалий и нарушением функции мышцы; частота ядерных аномалий увеличивается на стороне гиперфункционирующей мышцы.

**Ключевые слова:** аномалии зубочелюстной системы, биоэлектрическая активность мышц, микроядерный тест буккального эпителия.

**Введение.** В настоящее время одним из наиболее активно развивающихся разделов стоматологии является ортодонтия. По данным статистики на 2009 г., распространенность зубочелюстных аномалий в России (анализ О.А. Арсениной) составляет 33,1–95,3 % [1]. По данным ВОЗ (2005 г.), в ортодонтическом лечении в странах Евросоюза нуждается 37–49 %, в США – 35 % населения [2].

Для лечения этих аномалий существует множество стандартных методик. Однако в ряде случаев требуется индивидуальный подход к пациенту. Статистика говорит, что лечение ортодонтических больных более чем в

70 % случаев заканчивается рецидивом после 1,5–2,0 года [3]. Связано это с недостаточным контролем на этапах стоматологического лечения: оно почти всегда заканчивается устранением зубочелюстной аномалии, но приведение других параметров ротовой полости к физиологическим нормам чаще всего не контролируется. Отсутствие данного контроля является одной из основных проблем современной ортодонтии и одной из причин развития рецидивов. Этому немаловажному контролю не уделяется должного внимания. А ведь детальное исследование различных показателей полости рта, их сравнение с физиологическими нормами, наблюдение их

изменения в динамике являются гарантией качественного и успешного лечения [4].

Ортодонтическая коррекция в той или иной мере связана с перестройкой жевательной мускулатуры. Методом оценки её функционального состояния является электромиографическое исследование [5–7]. Однако контроль с его помощью биоэлектрической активности жевательной мускулатуры у лиц с различными аномалиями зубочелюстной системы на настоящий момент не является обязательным этапом лечения [8].

Кроме того, для современной стоматологии не характерно проследить зависимость между различными физиологическими параметрами, а ведь они могут быть тесно связаны. Выявив эту зависимость, мы получим возможность по отклонениям одного параметра предположить отклонения в другом и таким образом облегчить или ускорить диагностику. Поэтому в нашем исследовании мы решили не только изучить связь между биоэлектрической активностью мышц и видом зубочелюстной аномалии, но и проследить, имеется ли зависимость между биоэлектрической активностью мышц и частотой встречаемости клеток с ядерными аномалиями в щёчном эпителии.

**Цель исследования.** Провести сравнительную оценку биоэлектрической активности жевательных и височных мышц, состояния буккального эпителия у детей с различными аномалиями зубочелюстной системы при помощи микроядерного теста. Проследить зависимость между биоэлектрической активностью мышц и видом зубочелюстной аномалии; между биоэлектрической активностью мышц и частотой встречаемости клеток с ядерными аномалиями в буккальном эпителии.

**Материалы и методы.** В качестве испытуемых выступили 60 детей со сменным прикусом в возрасте 6–16 лет, находящихся на ортодонтическом лечении. Все пациенты и их родители были заранее ознакомлены с планом исследования, ими подписано информированное добровольное согласие [9]. Выбор возрастной категории обусловлен возможностью своевременного нивелирования зубочелюстных аномалий и предотвра-

щения осложнений в более зрелом возрасте. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от имеющегося нарушения: пациенты с аномалиями окклюзии, пациенты с аномалиями отдельных зубов, пациенты с аномалиями зубных рядов.

Для оценки жевательной функции применяются статистические и функциональные методы исследования. Статистическая система учета жевательной эффективности по Н.И. Агапову [10] предлагает присвоить каждому зубу свой постоянный жевательный коэффициент, однако этот метод не учитывает состояние мышечно-суставного аппарата и пародонта. Еще одна статистическая система учета – пародонтограмма [11]. По ней условные коэффициенты выводятся на основании гнатодинамометрических данных. Однако эта система оценки состояния пародонта не учитывает состояние зубов и их количество. Применение для оценки жевания функциональных проб имеет ряд преимуществ перед статистическими: они оценивают роль суставного и мышечного аппаратов в процессе жевания, вклад пародонта и зубов, вид прикуса, интенсивность жевания и силу жевательного давления. Иными словами, функциональные пробы дают возможность получить более верное представление о нарушении функции жевания. К ним относится жевательная проба, примененная нами во время исследования.

Пациентам всех трех групп было проведено электромиографическое исследование функционального состояния жевательных и височных мышц при помощи 4-канального прибора «Синапсис» производства компании «Нейротех» (Россия).

Методика проведения жевательной пробы включала в себя пережевывание испытуемым на протяжении 30 с четырех ядер фундука с одномоментной записью электромиограммы. Далее компьютерная программа автоматически обеспечивала преобразование аналогового сигнала в цифровой с последующей его обработкой. Для каждой мышцы программа высчитывала 21 показатель. Сравнительная оценка состояния жевательных и височных мышц осуществлялась с помощью

коэффициента асимметрии амплитуды биоэлектрической активности жевательных и височных мышц [12–14]. Для этого значения амплитуды с левой стороны делились на значения амплитуды с правой стороны. Оптимальные значения коэффициента асимметрии амплитуды биоэлектрической активности жевательных и височных мышц находятся в пределах 0,8–1,2. Это означает, что асимметрия одной из сторон может быть в пределах 20 %. Асимметрия от 0,6 до 0,8 или от 1,2 до 1,4 показывает гиперактивность мышц. Асимметрия значений меньше 0,6 или больше 1,4 трактуется как повышенная гиперактивность мышц [16–17]. Коэффициент удобен тем, что сравнивает мышцы между собой, поэтому позволяет сравнить испытуемых без учета возраста и степени развития мышц.

С помощью сравнения данных, полученных при электромиографии до и после лечения, можно оценить ближайшие и отдаленные результаты лечения. Кроме того, в ретенционном периоде электромиограмма позволяет судить о перестройке жевательных и мимических мышц. Известно, что рецидивы аномалий возникают при недостаточной функциональной перестройке жевательной мускулатуры. Для статистического анализа использовали коэффициент корреляции Пирсона, тест Манна–Уитни.

Для определения генетической стабильности буккального эпителия применялся микроядерный тест. На каждом микропрепарате просматривали не менее 1000 клеток, среди которых определяли количество клеток с различными аберрациями ядра (микроядро, перинуклеарная вакуоль, двойное ядро, протрузия, насечка, кариорексис, кариолизис, кариопикноз). При изготовлении микропрепарата придерживались следующего алгоритма: 1) испытуемый прополаскивает рот водой; 2) стерильным шпателем, предварительно обработанным спиртом, делают соскоб со слизистой щек на уровне линии смыкания зубов; 3) взятый материал наносят на

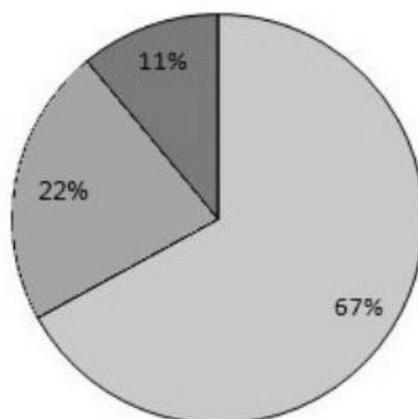
стекло и высушивают на воздухе; 4) мазок окрашивают азур-эозином по Романовскому–Гимзе; 5) проводят анализ 1000 отдельно лежащих клеток с непрерывными краями [15].

Протокол обследования включал вычисление частоты встречаемости клеток с каждым типом нарушений как отношение числа клеток с той или иной аберрацией к общему числу проанализированных клеток (в %), частоты аберраций всех типов как отношение суммы клеток с нарушениями к общему числу проанализированных клеток (в %). Все данные были статистически обработаны с помощью пакета Statistica 7.0. Достоверность определялась параметрическим способом с определением критерия Стьюдента. Достоверными считались результаты, если  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В первой группе пациентов с аномалиями окклюзии гиперактивность одной из мышц была выявлена у 22 % испытуемых, повышенная гиперактивность – у 11 %. Среднее значение коэффициента асимметрии амплитуды биоэлектрической активности височных и жевательных мышц составило соответственно 1,05 и 1,12, что не выходит за пределы нормы. Все нарушения мышечной активности были у пациентов с аномалиями смыкания зубных рядов в боковом участке; у пациентов с аномалиями смыкания зубных рядов во фронтальном участке гиперактивности мышц не выявлено. Это связано с тем, что тонус жевательной мускулатуры и мышечная гиперфункция оказывают влияние прежде всего на формирование аномалий смыкания зубов в боковом отделе (рис. 1).

Во второй группе пациентов с аномалиями отдельных зубов гиперактивность одной из мышц была выявлена у 35 % испытуемых (из них 4 % – пациенты с аномалиями количества зубов и 31 % – с аномалиями положения зубов). Среднее значение коэффициента асимметрии амплитуды биоэлектрической активности височных и жевательных мышц составило соответственно 1,07 и 1,03, что не выходит за пределы нормы (табл. 1, рис. 2).

□ Норма    □ Гиперактивность    ■ Повышенная гиперактивность



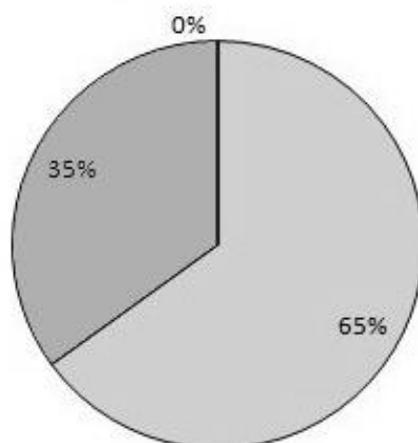
*Рис. 1.* Соотношение пациентов с различными значениями коэффициента асимметрии амплитуд в группе лиц с аномалиями окклюзии

*Таблица 1*

**Количество пациентов с различной степенью активности мышц в группе лиц с аномалиями отдельных зубов, %**

Аномалии количества зубов			Аномалии положения зубов		
Степень активности мышц					
Норма	Гиперактивность	Повышенная гиперактивность	Норма	Гиперактивность	Повышенная гиперактивность
19	4	0	46	31	0

□ Норма    □ Гиперактивность    ■ Повышенная гиперактивность



*Рис. 2.* Соотношение пациентов с различными значениями коэффициента асимметрии амплитуд в группе лиц с аномалиями отдельных зубов

В третьей группе пациентов с аномалиями зубных рядов гиперактивность одной из мышц была выявлена у 89 % испытуемых. Однако средние значения коэффициентов асимметрии амплитуд снова оказались в норме (1,07 и 1,06 соответственно). Очевидна тенденция: при увеличении коэффициента асимметрии амплитуды биоэлектрической активности височных мышц этот коэффициент жевательных мышц уменьшается и наоборот (отрицательная корреляция). Это го-

ворит о том, что даже при гиперфункции одной из мышц мышца-синергист стремится компенсировать нагрузку (рис. 3).

Сравнивая три группы испытуемых между собой, мы приходим к выводу, что мышечная гиперфункция более всего связана с аномалиями зубных рядов (89 % клинических случаев), в меньшей степени (35 %) – с аномалиями зубов, минимально (33 %) – с аномалиями окклюзии (рис. 4).

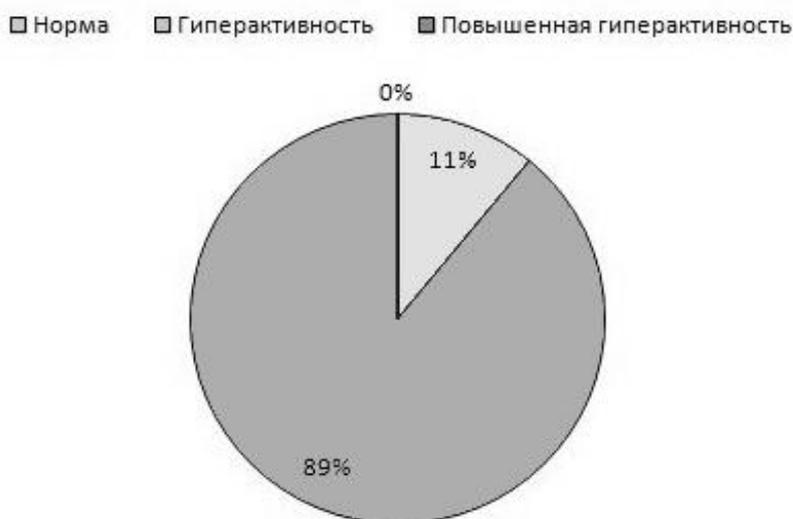


Рис. 3. Соотношение пациентов с различными значениями коэффициента асимметрии амплитуд в группе лиц с аномалиями зубных рядов

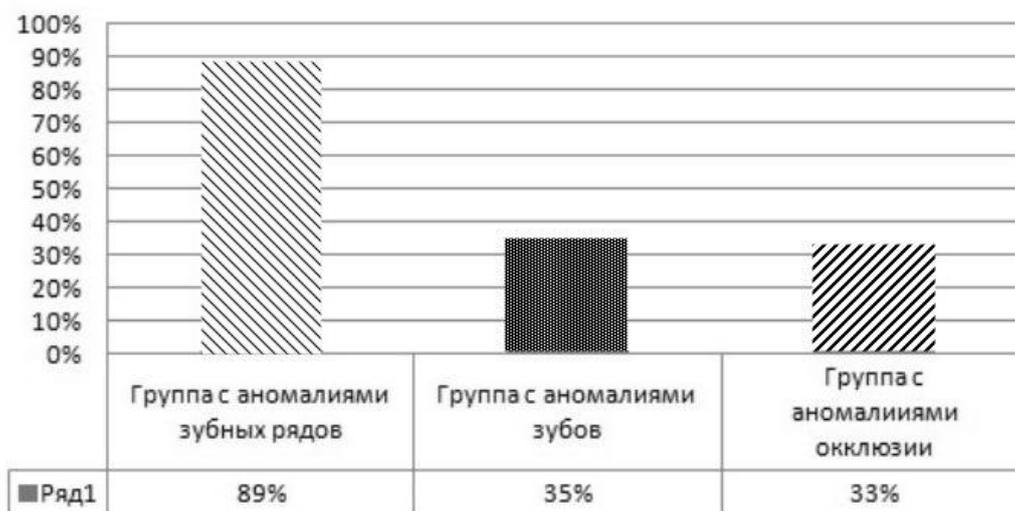


Рис. 4. Количество лиц с мышечной гиперфункцией при различных аномалиях, %

Чтобы проследить зависимость между биоэлектрической активностью мышц и частотой встречаемости клеток с ядерными аномалиями, мы сравнили эти показатели на соответствующих сторонах лица у всех пациентов. Хронический травматический фактор одной из щек у всех испытуемых исключён, другие внешние и внутренние факторы, стимулирующие развитие ядерных аномалий, действуют в равной степени на обе щеки.

Так, у всех пациентов с нормальным значением коэффициента асимметрии амплитуд (напоминаем, что в этом случае асимметрия одной стороны может быть в пределах 20 %) частота встречаемости клеток с ядерными аномалиями составила  $4,04 \pm 0,70$  и  $4,85 \pm 1,10$  ‰ на щеках с меньшей и большей амплитудой биоэлектрической активности мышц соответственно ( $p < 0,05$ ). У пациентов с мышечной гиперактивностью частота встречаемости клеток с ядерными аномалиями на стороне гиперфункционирующей мышцы выше ( $6,24 \pm 0,80$  ‰), чем на противоположной ( $5,02 \pm 0,60$  ‰). У пациентов с повышенной мышечной гиперактивностью частота встречаемости клеток с ядерными аномалиями на стороне гиперфункционирующей мышцы также выше ( $7,01 \pm 0,40$  ‰), чем на противоположной ( $4,81 \pm 0,70$  ‰).

По результатам микроядерного теста буккального эпителия, проведенного всем пациентам с мышечной гиперактивностью и повышенной гиперактивностью, у 78 % обследуемых наблюдалось увеличение числа ядерных аномалий на стороне гиперфункционирующей мышцы. Число микроядерных аномалий на стороне гиперфункционирующей мышцы оказалось достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем на противоположной щеке. Возможно, это показатель того, что гиперфункция жевательных мышц оказывает влияние на буккальный эпителий и количество ядерных аномалий. При оценке вида ядерных аномалий в мазках пациентов первой группы были обнаружены ядерные аномалии следующих типов: микроядро, перинуклеарная вакуоль, двуядерная клетка, кариопикноз; во

второй группе – микроядро, перинуклеарная вакуоль, двуядерная клетка, насечка; в третьей группе – микроядро, двуядерная клетка [18]. Зависимости между количеством, типом ядерных аномалий и видом аномалий зубочелюстной системы не выявлено.

**Заключение.** В результате проведенного электромиографического исследования было установлено, что мышечная гиперфункция более всего связана с аномалиями зубных рядов (89 % клинических случаев), в меньшей степени (35 %) – с аномалиями зубов, минимально (33 %) – с аномалиями окклюзии. Это свидетельствует о необходимости проведения электромиографического исследования на всех этапах ортодонтического лечения для контроля его качества. Особое внимание следует уделить пациентам с аномалиями зубных рядов. Кроме того, электромиография позволяет выявить причину аномалии (если она связана с нарушениями функции мышц челюстно-лицевой области), выбрать конструкцию аппарата, комплекс миогимнастических упражнений и определить длительность ретенционного периода.

Результаты микроядерного теста буккального эпителия показали прямую зависимость между частотой встречаемости ядерных аномалий и нарушением функции мышц: частота ядерных аномалий увеличивается на стороне гиперфункционирующей мышцы. Это доказывает связь данных физиологических параметров между собой и дает возможность в дальнейшем по асимметричным показателям одного предположить отклонение в другом. Данная зависимость может помочь в наблюдении за физиологическими параметрами и в контроле показателей на различных этапах ортодонтического лечения.

Предлагаемые способы диагностики отличаются простотой выполнения, неинвазивностью и безвредностью для пациента, не вызывают дискомфорта и не требуют длительной подготовки врача. Их применение облегчает планирование лечения, контроль его на различных этапах и позволяет исключить рецидивы.

## Литература

1. *Арсенина О.И.* Комплексная диагностика и лечение дистальной окклюзии зубных рядов несъемной ортодонтической техникой. М.; 2009. 219.
2. *Драчев С.Н., Юшманова Т.Н., Ипатов О.Н.* Оценка стоматологического здоровья 12-летних детей, проживающих в районах с разной экологической напряженностью. Экология человека. 2008; 9: 33–36.
3. *Schütz-Fransson U., Lindsten R., Bjerklin K., Bondemark L.* Twelve-year follow-up of mandibular incisor stability: Comparison between two bonded lingual orthodontic retainers. Angle Orthod. 2017; 87 (2): 200–208.
4. *Handa S., Prasad S., Rajashekharappa C.* Oral Health Status of Rural and Urban Population of Gurgaon Block, Gurgaon District Using WHO Assessment Form through Multistage Sampling Technique. J. Clin. Diagn. Res. 2016; 10 (5): 43–51.
5. *Holobar A., Farina D.* Blind Source Identification from the Multichannel Surface Electromyogram. Physiological Measurement. 2014; 35 (7): 143–165.
6. *Ивасенко П.И., Мускевич М.И., Савченко Р.К., Симахов Р.В.* Патология височно-нижнечелюстного сустава: клиника, диагностика и принципы лечения. СПб.: ООО «МЕДИ издательство»; 2007.
7. *Dutra E.H., Rafferty K.L., Herring S.W., Caria P.H.* The Buccinator During Mastication: a Functional and Anatomical Evaluation in Minipigs. Archives of Oral Biology. 2010; 2: 196–201.
8. *Wozniak K., Piątkowska D., Lipski M., Mehr K.* Surface electromyography in orthodontics – a literature review. Medical Science Monitor. 2013; 19: 416–419.
9. *Погодина Т.Г.* К вопросу о добровольном информированном согласии на медицинское вмешательство как неотъемлемом праве пациента. Юридическая наука и практика: вестник Нижегородской академии МВД России. 2015; 2 (30): 90–93.
10. *Наумович Ю.Я., Корнеева А.С.* Анализ применения пробы по Агапову у пациентов с нарушениями прикуса. Медицинский журнал. 2013; 35 (3): 87–90.
11. *Jafer M.* The Periodontal Status and Associated Systemic Health Problems among an Elderly Population Attending the Outpatient Clinics of a Dental School. Contemporary Dental Practice. 2015; 16 (12): 950–955.
12. *Proff P.* Malocclusion, Mastication and the Gastrointestinal System. Journal of Orofacial Orthopedics. 2010; 71 (2): 96–107.
13. *Mancuso D.N., Goiato M.C., Gennari Filho H., Gomes E.A.* Bite force and masticatory efficiency in implant-retained dentures: literature review. Dentistry Today. 2015; 27 (8): 56–58.
14. *Schiffman E.* Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. J. Oral. Facial. Pain. Headache. 2014; 28 (1): 6–27.
15. *Бочков Н.П.* Микроядерный тест буккального эпителия как показатель гомеостаза. Клиническая генетика. 2008; 2: 448.
16. *Liu T., Wang X., Chen J.* Determining chewing efficiency using a solid test food and considering all phases of mastication. Arch. Oral. Biol. 2018; 9: 63–77.
17. *Токаревич И.В., Наумович Ю.Я., Бозуш А.Л.* Методика определения жевательной эффективности с применением разработанной жевательной пробы. Военная медицина. 2011; 2: 106–109.
18. *Нечаева М.С., Токарева Е.С., Архипенко П.П., Булгакова Я.В., Дорохов Е.В.* Влияние суточных биоритмов на генетический гомеостаз школьников. Медицинский академический журнал. 2016; 16 (4): 226–227.

## FUNCTIONAL STATUS OF MASTICATORY MUSCLES AND BUCCAL EPITHELIUM IN CHILDREN WITH DENTITION ANOMALIES

E.V. Dorokhov, M.E. Kovalenko, I.V. Kosolapova, E.N. Bondareva

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

e-mail: dorofov@mail.ru

*Objective.* The aim of the paper is to evaluate and compare the bioelectric activity of masticatory and temporal muscles and buccal epithelium status in children with various dentition anomalies using micronucleus test. It is also necessary to find out the correlation between the bioelectric muscle activity and the type of dentition anomaly; between the bioelectric muscles activity and the number of cells with nuclear abnormalities in the buccal epithelium.

*Materials and Methods.* The authors examined 60 children with transitional dentition, who demonstrated occlusion, teeth and dentition anomalies. All patients underwent an electromyographic study of the functional state of the masticatory and temporal muscles. The genetic stability of the buccal epithelium cells was determined using a micronucleus test. A comparative evaluation of masticatory and temporal muscle status was carried out using the asymmetry coefficient of the bioelectric activity amplitude.

*Results.* The analysis of myography data showed that muscular hyperfunction was mostly associated with dentition anomalies (89 % of clinical cases), to a lesser extent (35 %) it was associated with dental anomalies, and it was seldom (33 %) associated with occlusion anomalies. All patients with muscular hyperfunction underwent micronucleus test of the buccal epithelium. The results demonstrated that 78 % of the trial subjects had an increased number of nuclear abnormalities on the side of the hyperfunctioning muscle.

*Conclusion.* The impairment of the bioelectrical activity of the masticatory and temporal muscles is greater in patients with dentition anomalies. The results of the micronucleus test of the buccal epithelium showed a direct correlation between the frequency of nuclear abnormalities and muscles dysfunction: the frequency of nuclear abnormalities increases on the side of the over-functioning muscle.

**Keywords:** dentition anomalies, muscle bioelectric activity, micronucleus test of the buccal epithelium.

### References

1. Arsenina O.I. *Kompleksnaya diagnostika i lechenie distal'noy okklyuzii zubnykh ryadov nes"emnoy ortodonticheskoy tekhnikoy* [Comprehensive diagnosis and treatment of distal dentition occlusion with fixed orthodontic appliances]. Moscow; 2009. 219 (in Russian).
2. Drachev S.N., Yushmanova T.N., Ipatov O.N. Otsenka stomatologicheskogo zdorov'ya 12-letnikh detey, prozhivayushchikh v rayonakh s raznoy ekologicheskoy napryazhennost'yu [Dental health assessment of 12-year-old children living in areas with different environmental conditions]. *Ekologiya cheloveka*. 2008; 9: 33–36 (in Russian).
3. Schütz-Fransson U., Lindsten R., Bjerklind K., Bondemark L. Twelve-year follow-up of mandibular incisor stability: Comparison between two bonded lingual orthodontic retainers. *Angle Orthod*. 2017; 87 (2): 200–208.
4. Handa S., Prasad S., Rajashekharappa C. Oral Health Status of Rural and Urban Population of Gurgaon Block, Gurgaon District Using WHO Assessment Form through Multistage Sampling Technique. *J. Clin. Diagn. Res*. 2016; 10 (5): 43–51.
5. Holobar A., Farina D. Blind Source Identification from the Multichannel Surface Electromyogram. *Physiological Measurement*. 2014; 35 (7): 143–165.
6. Ivasenko P.I., Miskevich M.I., Savchenko R.K., Simakhov R.V. *Patologiya visochno-nizhnechelyustnogo sustava: klinika, diagnostika i printsipy lecheniya* [Pathology of the temporal and mandibular joint: Clinical picture, diagnosis and treatment]. St. Petersburg: OOO «MEDI izdatel'stvo»; 2007 (in Russian).
7. Dutra E.H., Rafferty K.L., Herring S.W., Caria P.H. The Buccinator During Mastication: a Functional and Anatomical Evaluation in Minipigs. *Archives of Oral Biology*. 2010; 2: 196–201.
8. Wozniak K., Piątkowska D., Lipski M., Mehr K. Surface electromyography in orthodontics – a literature review. *Medical Science Monitor*. 2013; 19: 416–419.

9. Pogodina T.G. K voprosu o dobrovol'nom informirovannom soglasii na meditsinskoe vmeshatel'stvo kak neot'emlemom prave patsienta [Voluntary informed consent to medical intervention as an inalienable right of any patient]. *Yuridicheskaya nauka i praktika: vestnik Nizhegorodskoy akademii MVD Rossii*. 2015; 2 (30): 90–93 (in Russian).
10. Naumovich Yu.Ya., Korneeva A.S. Analiz primeneniya proby po Agapovu u patsientov s narusheniyami prikusa [Analysis of application of Agapov test in patients with malocclusion]. *Meditinskiy zhurnal*. 2013; 35 (3): 87–90 (in Russian).
11. Jafer M. The Periodontal Status and Associated Systemic Health Problems among an Elderly Population Attending the Outpatient Clinics of a Dental School. *Contemporary Dental Practice*. 2015; 16 (12): 950–955.
12. Proff P. Malocclusion, Mastication and the Gastrointestinal System. *Journal of Orofacial Orthopedics*. 2010; 71 (2): 96–107.
13. Mancuso D.N., Goiato M.C., Gennari Filho H., Gomes E.A. Bite force and masticatory efficiency in implant-retained dentures: literature review. *Dentistry Today*. 2015; 27 (8): 56–58.
14. Schiffman E. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J. Oral. Facial. Pain. Headache*. 2014; 28 (1): 6–27.
15. Bochkov N.P. Mikroyadernyy test bukkal'nogo epiteliya kak pokazatel' gomeostaza [Micronucleus test of buccal epithelium as an indicator of homeostasis]. *Klinicheskaya genetika*. 2008; 2: 448 (in Russian).
16. Liu T., Wang X., Chen J. Determining chewing efficiency using a solid test food and considering all phases of mastication. *Arch. Oral. Biol*. 2018; 9: 63–77.
17. Tokarevich I.V., Naumovich Yu.Ya., Bogush A.L. Metodika opredeleniya zhevatel'noy effektivnosti s primeneniem razrabotannoy zhevatel'noy proby [Method of chewing efficacy determination using the developed chewing sample]. *Voennaya meditsina*. 2011; 2: 106–109 (in Russian).
18. Nechaeva M.S., Tokareva E.S., Arkhipenko P.P., Bulgakova Ya.V., Dorokhov E.V. Vliyanie sutochnykh bioritmov na geneticheskiy gomeostaz shkol'nikov [Effects of daily biorhythms on genetic homeostasis of schoolchildren]. *Meditinskiy akademicheskij zhurnal*. 2016; 16 (4): 226–227 (in Russian).

УДК 612.217+612.285.1

DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22698

## ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ГОРМОНА ДЕКСАМЕТАЗОНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ АНЕСТЕЗИРОВАННОЙ КРЫСЫ\*

В.Г. Александров<sup>1,2</sup>, Т.Н. Кокурина<sup>1</sup>, Г.И. Рыбакова<sup>1</sup>, Т.С. Туманова<sup>1,2</sup>,  
Н.П. Александрова<sup>1</sup>, Л.П. Филаретова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»,  
г. Санкт-Петербург, Россия

e-mail: naleks54@yandex.ru

*Известно, что общий адаптационный синдром характеризуется повышением уровня глюкокортикоидных гормонов (ГК) и изменением активности сердечно-сосудистой системы (ССС). Можно предположить, что ГК способны оказывать модулирующее действие на рефлекторные механизмы регуляции кровообращения.*

*Цель работы – изучить динамику действия синтетического ГК дексаметазона (ДМ) на параметры активности ССС и барорефлекса.*

*Материалы и методы. В острых экспериментах на крысах линии Вистар (n=18, масса 300–350 г), анестезированных уретаном (1800 мг/кг, в/б), производили прямую регистрацию давления в бедренной артерии, определяя среднее артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Барорефлекс тестировали путем внутривенного введения раствора фенилэфрина (ФЭ), который вызывал дозозависимое повышение АД и, как следствие, рефлекторное снижение ЧСС. Изменение силы барорефлекса оценивали по изменению коэффициента линейной регрессии (а) в уравнении прямой, аппроксимирующей зависимость между изменениями АД и ЧСС. Значения АД, ЧСС и а определяли до и после однократного введения ДМ (12 мг/кг, n=9) или физраствора (n=9). Для оценки достоверности полученных различий использовали метод ANOVA (p<0,05).*

*Результаты. После введения ДМ происходило достоверное увеличение АД, а величина ЧСС оставалась неизменной; усиливался гипертензивный эффект ФЭ. Через 120 мин после введения ДМ сила барорефлекса увеличивалась более чем в три раза по сравнению с фоновыми значениями. Эти результаты подтверждают известные данные о модулирующем действии ГК на адренэргические механизмы регуляции тонуса кровеносных сосудов. Вместе с тем они доказывают, что повышение системного уровня ГК может усиливать барорефлекс у взрослых нормотензивных животных, оказывая модулирующее действие на процессы рефлекторной регуляции ССС. Этот эффект может быть следствием действия ГК как на барорецепторы, так и на нейроны сосудодвигательного центра.*

**Ключевые слова:** глюкокортикоиды, сердечно-сосудистая система, нервная система, барорефлекс.

**Введение.** Важнейшим физиологическим механизмом, обеспечивающим адаптацию организма к действию экстремальных факторов, является общий адаптационный синдром (ОАС), характеризующийся в первую очередь активацией гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы. Развитие ОАС

сопровождается изменением активности висцеральных систем организма, в т.ч. кардиореспираторной системы. Установлено, что механизм развития ОАС связан с действием глюкокортикоидных гормонов, адаптивных гормонов коры надпочечников. Глюкокортикоидные гормоны широко используются в медицинской практике, главным образом в связи с их противовоспалительным и иммунодепрессивным действием. Однако высокая терапевтическая ценность глюкокортикоид-

\* Работа выполнена при поддержке программы ПРАН П.43 «Фундаментальные основы технологии физиологических адаптаций»: проект 0134-2018-0004.

ных гормонов сопровождается и нежелательными побочными реакциями, например, их выраженным ulcerогенным эффектом.

Глюкокортикоидные гормоны оказывают ярко выраженное действие на сердечно-сосудистую систему. Установлена их важная роль в контроле тонуса гладкой мускулатуры сосудов, которая состоит в усилении вазомоторных реакций на действие катехоламинов [1–4]. Ряд исследований на животных свидетельствует о том, что повышение уровня глюкокортикоидных гормонов на ранней стадии развития может быть причиной гипертонии во взрослом возрасте. Показано, что у крыс введение синтетических глюкокортикоидов в течение последней недели беременности приводит к повышенному кровяному давлению у потомства [5–7].

Вместе с тем известно, что введение синтетического глюкокортикоидного гормона дексаметазона в одной и той же дозе может оказывать как защитное – гастропротективное, так и повреждающее – проulcerогенное – влияние. При этом эффект зависит от продолжительности действия дексаметазона [8, 9].

**Цель исследования.** Изучение динамики действия дексаметазона на параметры активности сердечно-сосудистой системы и барорефлекторный механизм их регуляции.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводились на трахеостомированных крысах-самцах линии Вистар массой от 300 до 350 г, анестезированных уретаном в дозе 1800 мг/кг. Степень наркотизации животных контролировалась по выраженности корнеального и болевого рефлексов. Для поддержания постоянной температуры тела животного на уровне 36,7–37,2 °С использовался термоконтроллер ML295/R с обратной связью от ректального термодатчика.

При подготовке животного к эксперименту производилась катетеризация бедренной артерии и бедренной вены. К артериальному катетеру, заполненному раствором гепарина в концентрации 1500 ЕД/мл, подключался датчик давления, откалиброванный внешним манометром в мм рт. ст. Через венозный катетер вводились растворы дексаметазона (Kрка, Словения) и фенилэфрина.

Для регистрации артериального давления и частоты сердечных сокращений использовался аппаратно-программный комплекс PowerLab 3508 (ADInstruments, Австралия). Сигналы от датчика давления поступали на вход многоканального устройства сбора данных PowerLab 8/35, находящегося под управлением персонального компьютера. Сигналы обрабатывались в режиме реального времени с использованием программной части комплекса – пакета программ LabChart 7.0.

Для тестирования барорефлекса использовался фенилэфрин, который вводился внутривенно в двух дозах: 0,01 и 0,05 мг/кг. Введение фенилэфрина вызывало увеличение артериального давления и, как следствие, рефлекторное снижение частоты сердечных сокращений. Дозозависимый эффект фенилэфрина проявлялся в увеличении среднего артериального давления на  $25 \pm 5$  мм рт. ст. при введении фенилэфрина в дозе 0,01 мг/кг и на  $55 \pm 7$  мм рт. ст. при введении фенилэфрина в дозе 0,05 мг/кг. Соответственно отмечалось рефлекторное снижение частоты сердечных сокращений на  $36 \pm 4$  и  $77 \pm 5$  уд./мин.

Величины наблюдавшихся изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений использовались для оценки силы барорефлекса. Количественная оценка силы барорефлекса производилась путем вычисления с помощью программных средств величины коэффициента линейной регрессии в уравнении прямой, аппроксимирующей зависимость между величинами изменений частоты сердечных сокращений и артериального давления. Чем большие изменения частоты сердечных сокращений вызывает изменение артериального давления, тем больше абсолютная величина коэффициента линейной регрессии, отражающая силу барорефлекса. Фенилэфриновые тесты предъявлялись через каждые 30 мин до и после введения дексаметазона.

В процессе исследования были выполнены две серии экспериментов: контрольные эксперименты и эксперименты с внутривенным введением дексаметазона. Введение дексаметазона производилось сразу после записи фоновых параметров. Сравнения проводились между параметрами, зарегистрирован-

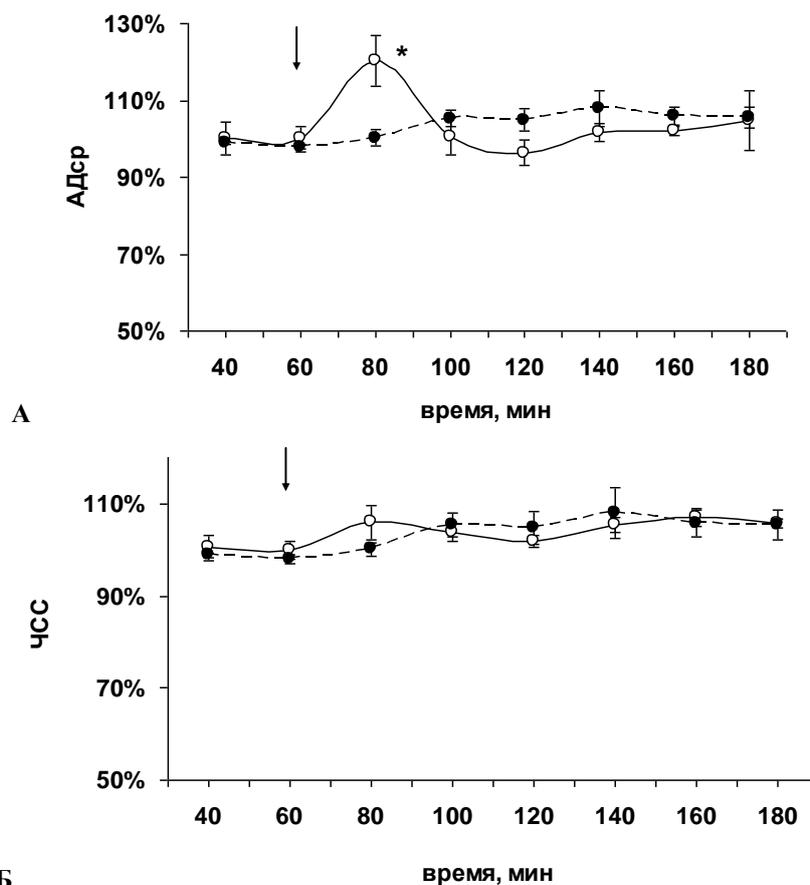
ными до (фон) и после введения дексаметазона. Гормон вводился однократно в дозе 12 мг/кг, так как исследование зависимости быстрого эффекта дексаметазона от дозы показало отсутствие влияния гормона на параметры сердечно-сосудистой системы при введении меньших доз. Контрольной группе животных вводился физиологический раствор.

Для статистической обработки данных был использован пакет MS Excel. С помощью опции «описательная статистика» рассчитывалась ошибка среднего и средняя величина регистрируемых параметров. Для оценки достоверности полученных различий использовался однофакторный дисперсионный анализ. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Работа проведена на животных из ЦКП «Биоколлекция» ИФ РАН.

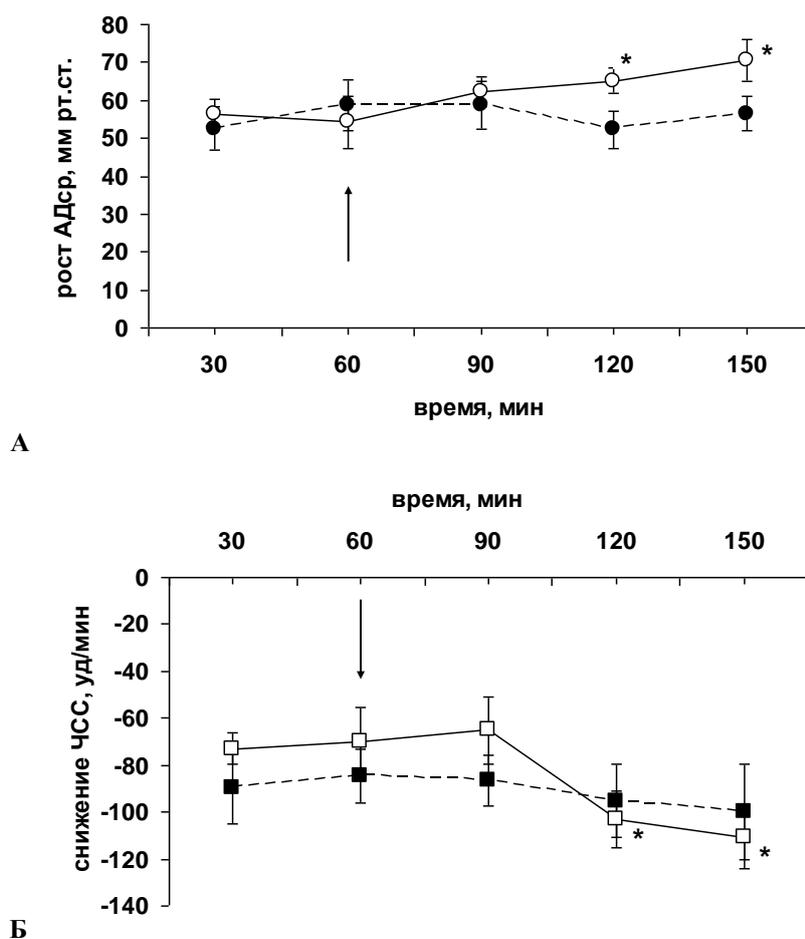
**Результаты и обсуждение.** Проведение контрольных серий экспериментов показало, что в данных экспериментальных условиях показатели, характеризующие состояние системы кровообращения, оставались стабильными в течение всего эксперимента, продолжительность которого составляла более 3 ч: величина среднего артериального давления равнялась  $73 \pm 3$  мм рт. ст., частота сердечных сокращений –  $373 \pm 13$  уд./мин.

Через 20 мин после введения дексаметазона наблюдалось достоверное повышение среднего артериального давления по сравнению с фоновой величиной ( $p < 0,05$ ). Однако уже через 40 мин после введения гормона величина артериального давления снижалась до исходного, фоновового уровня (рис. 1, А). Достоверных изменений частоты сердечных сокращений после введения дексаметазона не обнаружено (рис. 1, Б).



**Рис. 1.** Влияние внутривенного введения дексаметазона на среднее артериальное давление (А) и частоту сердечных сокращений (Б).

**Примечание.** По осям ординат – величина учитываемого параметра, выраженная в % к его величине на 60-й мин регистрации, непосредственно перед введением дексаметазона. По осям абсцисс – время от начала регистрации параметров. Стрелки – момент внутривенного введения дексаметазона; звездочки – достоверные изменения параметров после введения дексаметазона при  $p < 0,05$



**Рис. 2.** Влияние дексаметазона на изменения артериального давления (А)

и частоты сердечных сокращений (Б), вызванные внутривенным введением фенилэфрина (0,05 мг/кг).

**Примечание.** По осям ординат – величина параметра, по оси абсцисс – время от начала регистрации. Светлые значки – введение раствора дексаметазона, темные – введение физиологического раствора. Стрелки – момент внутривенного введения растворов; звездочки – достоверные изменения параметров при  $p < 0,05$

Введение дексаметазона оказывало также краткосрочное влияние на результаты фенилэфриновых тестов (рис. 2, 3). Через 60 мин после введения дексаметазона гипертензивный эффект фенилэфрина усиливался: введение фенилэфрина вызывало больший подъем давления и, соответственно, в большей степени снижало ЧСС. Так, при введении фенилэфрина в дозе 0,05 мг/кг среднее артериальное давление возрастало на  $65 \pm 3$  мм рт. ст., а частота сердечных сокращений снижалась на  $115 \pm 5$  уд./мин, тогда как до введения дексаметазона артериальное давление увеличивалось при введении фенилэфрина только на  $50 \pm 5$  мм рт. ст., а частота сердечных сокращений снижалась на  $70 \pm 8$  уд./мин (рис. 2).

Построение линий аппроксимации, отражающих зависимость изменения частоты

сердечных сокращений от изменения величины артериального давления, показало, что после введения дексаметазона наблюдается изменение угла их наклона, он становится более крутым. Установлено достоверное увеличение абсолютной величины коэффициента линейной регрессии после введения дексаметазона (рис. 3), что указывает на усиление барорефлекса.

В настоящее время хорошо известно, что эффекты глюкокортикоидных гормонов имеют разное временное течение в зависимости от того, какой механизм они запускают. В данном исследовании изучался кратковременный эффект синтетического глюкокортикоидного гормона дексаметазона на сердечно-сосудистую систему. Результаты нашего исследования указывают на то, что внутри-

венное введение гормона вызывает подъем артериального давления, увеличение чувствительности сосудов к фенилэфрину и усиление барорефлекса.

Как известно, фенилэфрин активирует  $\alpha$ -адренорецепторы периферических сосудов, что способствует их сужению и возрастанию артериального давления. Поэтому быстрое изменение чувствительности сосудов к фенилэфрину, которое наблюдалось в наших экспериментах, указывает на то, что дексаметазон, взаимодействуя с глюкокортикоидными рецепторами гладкомышечных клеток сосудов, запускает процессы, модулирующие активность  $\alpha$ -адренорецепторов. Это предположение подтверждается экспериментами, проведенными *in vitro*, в которых было показано, что дексаметазон оказывает быстрый усиливающий эффект на сокращение гладкомышечных клеток сосудов, вызванное действием норэпинефрина, причем этот эффект опосредован специфическими негеномными механизмами [10]. Показано также, что механизмами, опосредующими действие глюко-

кортикоидных гормонов на гладкомышечные клетки, могут быть увеличение количества  $\alpha$ -адренорецепторов на клеточной мембране и влияние гормонов на процесс связывания  $\alpha$ -адренорецептора с G-белком [11]. Логично предположить, что эффект увеличения артериального давления и чувствительности сосудов к фенилэфрину, которое наблюдалось в наших экспериментах через несколько минут после внутривенного введения дексаметазона, мог быть опосредован этими механизмами.

Способность глюкокортикоидных гормонов повышать чувствительность гладких мышц сосудов к катехоламинам, увеличивая тем самым артериальное давление, является в настоящее время хорошо известным фактом [1–4]. С этим свойством дексаметазона связано, в частности, его использование как противошокового препарата, позволяющего экстренно поднять артериальное давление. Значительно меньше известно о способности глюкокортикоидных гормонов влиять на рефлекторные механизмы регуляции артериального давления.

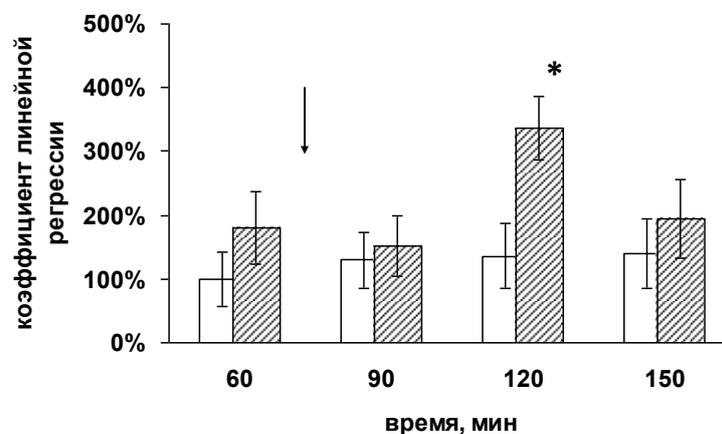


Рис. 3. Влияние дексаметазона на силу барорефлекса.

**Примечание.** По оси абсцисс – время от начала эксперимента; по оси ординат – величина коэффициента линейной регрессии, нормированная по отношению к 30-й мин эксперимента. Светлые столбики – контрольные эксперименты, заштрихованные – эксперименты с введением дексаметазона. Стрелка – момент введения дексаметазона или физиологического раствора. \* – отличия достоверны при  $p \leq 0,01$

Важным механизмом, противодействующим краткосрочным изменениям артериального давления, а по более поздним данным – играющим важную роль и в долгосрочном контроле артериального давления, является барорефлекс [12]. Увеличение артериального давления вызывает раздражение

барорецепторов, расположенных в рефлексогенных зонах дуги аорты и каротидного синуса. Импульсы, идущие от барорецепторов по афферентным адренергическим нервам, поступают в продолговатый мозг к ядру одиночного тракта (*nucleus tractus solitarii*) и ядру блуждающего нерва. Вследствие активации

преганглионарных нейронов, расположенных в дорсальном моторном ядре блуждающего нерва, усиливается тормозное влияние этого нерва на частоту сердечных сокращений. Одновременно активируются вставочные ГАМК-ергические нейроны ядра одиночного тракта, оказывающие тормозные влияния на нейроны сосудодвигательного центра, вследствие чего снижается тонус симпатических кардиостимулирующих нервов и уменьшается частота сердечных сокращений [13, 14]. Таким образом, осуществляется стабилизация величины артериального давления по типу отрицательной обратной связи. Благодаря работе барорефлекса подъем артериального давления вызывает уменьшение частоты и силы сердечных сокращений, что способствует снижению артериального давления.

Результаты наших экспериментов указывают на то, что повышение системного уровня глюкокортикоидных гормонов может изменять силу барорефлекса. Этот факт подтверждается результатами немногочисленных исследований других авторов, в которых показано смещение кривой барорефлекса, связывающей частоту сердечных сокращений с давлением, под действием дексаметазона в сторону более высокого давления, что указывает на ослабление барорефлекса [7, 15]. Однако эти исследования проводились на новорожденных животных, которым вводились глюкокортикоидные гормоны пренатально, на ранней стадии гестации. Кроме того, в одном из исследований животные были спон-

танно гипертензивными, что могло способствовать ослаблению барорефлекса. Результаты нашего исследования указывают на то, что у взрослых нормотензивных животных введение дексаметазона значительно усиливает барорефлекс. Мы предполагаем, что изменение силы барорефлекса может быть следствием влияния дексаметазона как на барорецепторы, так и на нейроны сосудодвигательного центра, так как глюкокортикоидные гормоны обладают способностью модулировать активность ГАМК-рецепторов, повышая их аффинность и усиливая ГАМК-опосредованное торможение в головном мозге [16, 17]. Модуляция активности ГАМК-рецепторов, расположенных на нейронах сосудодвигательного центра, способствует снижению симпатического драйва, поступающего к сердцу, и усилению барорефлекторной реакции на повышение артериального давления.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования позволяют предполагать участие глюкокортикоидных гормонов в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Установлено, что введение дексаметазона вызывает кратковременный подъем величины среднего артериального давления, после которого следует стабилизация давления на прежнем уровне. Одновременно наблюдается усиление артериального барорефлекса, что, по всей вероятности, и способствует быстрой стабилизации артериального давления при краткосрочном эффекте дексаметазона.

## Литература

1. *Rascher W., Dietz R., Schömig A., Burkart G., Gross F.* Reversal of corticosterone-induced supersensitivity of vascular smooth muscle to noradrenaline by arachidonic acid and prostacyclin. *Eur. J. Pharmacol.* 1980; 68 (3): 267–273.
2. *Duchatsch F., Constantino P.B., Herrera N.A., Fabrício M.F., Tardelli L.P., Martuscelli A.M., Dionísio T.J., Santos C.F., Amaral S.L.* Short-term exposure to dexamethasone promotes autonomic imbalance to the heart before hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2018; 12 (8): 605–613. DOI: 10.1016/j.jash.2018.06.004.
3. *Werumeus Buning J., van Faassen M., Brummelman P.* Effects of Hydrocortisone on the Regulation of Blood Pressure: Results From a Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (10): 3691–3699.
4. *Yang S., Zhang L.* Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2004; 2 (1): 1–12.
5. *O'Regan D., Kenyon C.J., Seckl J.R., Holmes M.C.* Glucocorticoid exposure in late gestation in the rat permanently programs gender-specific differences in adult cardiovascular and metabolic physiology. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287 (5): E863–E870.
6. *Langley-Evans S.C., Welham S.J., Sherman R.C., Jackson A.A.* Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. *Clin. Sci. (Lond.)*. 1996; 91 (5): 607–615.

7. Segar J.L., Roghair R.D., Segar E.M., Bailey M.C., Scholz T.D., Lamb F.S. Early gestation dexamethasone alters baroreflex and vascular responses in newborn lambs before hypertension. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006; 291 (2): R481–R488.
8. Filaretova L., Podvigina T., Bagaeva T., Bobryshev P., Takeuchi K. Gastroprotective role of glucocorticoid hormones. *J. of Pharmacological Sciences.* 2007; 104 (3): 195–201.
9. Подвигина Т.Т., Морозова О.Ю., Багаева Т.П., Филаретова Л.П. Эффект дексаметазона на образование эрозий в желудке, индуцированных действием идометазина, зависит от продолжительности действия гормона. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2009; 95 (7): 726–735.
10. Zhang T., Shi W.L., Tasker J.G., Zhou J.R., Peng Y.L., Miao C.Y., Yang Y.J., Jiang C.L. Dexamethasone induces rapid promotion of norepinephrine-mediated vascular smooth muscle cell contraction. *Mol. Med. Rep.* 2013; 7 (2): 549–554.
11. Haigh R.M., Jones C.T. Effect of glucocorticoids on  $\alpha$ -adrenergic receptor binding in rat vascular smooth muscle. *J. Molecular Endocrinology.* 1990; 5: 41–48.
12. Lohmeier T.E., Ilescu R. The baroreflex as a long-term controller of arterial pressure. *Physiology (Bethesda).* 2015; 30 (2): 148–158. DOI: 10.1152/physiol.00035.2014.
13. Kubo T., Kihara M. Evidence for gamma-aminobutyric acid receptor-mediated modulation of the aortic baroreceptor reflex in the nucleus tractus solitarii of the rat. *Neurosci. Lett.* 1988; 89 (2): 156–160.
14. Barron K.W., Pavelka S.M., Garrett K.M. Diazepam-sensitive GABA (A) receptors in the NTS participate in cardiovascular control. *Brain Res.* 1997; 773 (1–2): 53–60.
15. Roghair R.D., Volk K.A., Lamb F.S., Segar J.L. Impact of maternal dexamethasone on coronary PGE(2) production and prostaglandin-dependent coronary reactivity. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012; 303 (5): R513–R519. DOI: 10.1152/ajpregu.00658.2.
16. Zell V., Hanesch U., Poisbeau P., Anton F., Darbon P. Plasma glucocorticoids differentially modulate phasic and tonic GABA inhibition during early postnatal development in rat spinal lamina II. *Neurosci Lett.* 2014; 578: 39–43. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.06.035.
17. Derbenev A.V., Smith B.N. Dexamethasone rapidly increases GABA release in the dorsal motor nucleus of the vagus via retrograde messenger-mediated enhancement of TRPV1 activity. *PLoS One.* 2013; 8 (7): 1–12.

## EFFECTS OF SYNTHETIC GLUCOCORTICOID DEXAMETHONE HORMONE ON CARDIOVASCULAR SYSTEM OF ANESTHETIC RATS

V.G. Aleksandrov<sup>1,2</sup>, T.N. Kokurina<sup>1</sup>, G.I. Rybakova<sup>1</sup>, T.S. Tumanova<sup>1,2</sup>,  
N.P. Aleksandrova<sup>1</sup>, L.P. Filaretova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia;*

<sup>2</sup>*Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia*

e-mail: naleks54@yandex.ru

*The general adaptation syndrome is characterized by an increase in the level of glucocorticoid (GC) hormones and changes in cardiovascular system activity (CVS). It can be assumed that GC can have modulating effects on the reflex mechanisms of circulatory regulation.*

*The aim of the paper is to study the effects of synthetic dexamethasone (DM) GC on the parameters of CVS activity and baroreflex.*

*Materials and Methods. In acute experiments on Wistar rats (n=18, 300–350 g) anesthetized with urethane (1800 mg/kg, i.p.), the authors directly recorded the pressure in the femoral artery, determined the mean blood pressure (BP) and cardiac rate (CR). Baroreflex was tested by intravenous administration of phenylephrine (PE) solution, which caused a dose-dependent BP increase and, as a result, a reflex CR decrease. The change in the baroreflex force was evaluated by the change in the linear regression coefficient (a) in the straight-line equation, approximating the relationship between BP and CR changes. BP and CR values were determined before and after a single DM (12 mg/kg, n=9) or saline (n=9) injection. To assess the integrity of the results obtained, the ANOVA method was used (p<0.05).*

*Results. After DM administration, a significant BP increase was observed, but the heart rate remained unchanged. PE hypertensive effect increased. 120 minutes after DM administration, the baroreflex force increased more than three times as compared with baseline values. These results confirm the well-known data on GC modulating effect on the adrenergic mechanisms of vascular tone regulation. At the same*

time, they prove that an increase in GC systemic level can enhance the baroreflex in adult normotensive animals, and modulate the processes of CVS reflex regulation. This effect may be a consequence of GC action on both the baroreceptors and vasomotor center neurons.

**Keywords:** glucocorticoids, cardiovascular system, nervous system, baroreflex.

## References

1. Rascher W., Dietz R., Schömig A., Burkart G., Gross F. Reversal of corticosterone-induced supersensitivity of vascular smooth muscle to noradrenaline by arachidonic acid and prostacyclin. *Eur. J. Pharmacol.* 1980; 68 (3): 267–273.
2. Duchatsch F., Constantino P.B., Herrera N.A., Fabrício M.F., Tardelli L.P., Martuscelli A.M., Dionisio T.J., Santos C.F., Amaral S.L. Short-term exposure to dexamethasone promotes autonomic imbalance to the heart before hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2018; 12 (8): 605–613. DOI: 10.1016/j.jash.2018.06.004.
3. Werumeus Buning J., van Faassen M., Brummelman P. Effects of Hydrocortisone on the Regulation of Blood Pressure: Results From a Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (10): 3691–3699.
4. Yang S., Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2004; 2 (1): 1–12.
5. O'Regan D., Kenyon C.J., Seckl J.R., Holmes M.C. Glucocorticoid exposure in late gestation in the rat permanently programs gender-specific differences in adult cardiovascular and metabolic physiology. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287 (5): E863–E870.
6. Langley-Evans S.C., Welham S.J., Sherman R.C., Jackson A.A. Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. *Clin. Sci. (Lond.)* 1996; 91 (5): 607–615.
7. Segar J.L., Roghair R.D., Segar E.M., Bailey M.C., Scholz T.D., Lamb F.S. Early gestation dexamethasone alters baroreflex and vascular responses in newborn lambs before hypertension. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006; 291 (2): R481–R488.
8. Filaretova L., Podvigina T., Bagaeva T., Bobryshev P., Takeuchi K. Gastroprotective role of glucocorticoid hormones. *J. of Pharmacological Sciences.* 2007; 104 (3): 195–201.
9. Podvigina T.T., Morozova O.Yu., Bagaeva T.R., Filaretova L.P. Effekt deksametazona na obrazovanie eroziy v zheludke, indutsirovannykh deystviem idometatsina, zavisit ot prodolzhitel'nosti deystviya gormona [Dependence of dexamethasone effect on indomethacin-induced gastric erosion formation upon duration of the hormonal action]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2009; 95 (7): 726–735 (in Russian).
10. Zhang T., Shi W.L., Tasker J.G., Zhou J.R., Peng Y.L., Miao C.Y., Yang Y.J., Jiang C.L. Dexamethasone induces rapid promotion of norepinephrine-mediated vascular smooth muscle cell contraction. *Mol. Med. Rep.* 2013; 7 (2): 549–554.
11. Haigh R.M., Jones C.T. Effect of glucocorticoids on  $\alpha$ -adrenergic receptor binding in rat vascular smooth muscle. *J. Molecular Endocrinology.* 1990; 5: 41–48.
12. Lohmeier T.E., Iliescu R. The baroreflex as a long-term controller of arterial pressure. *Physiology (Bethesda)*. 2015; 30 (2): 148–158. DOI: 10.1152/physiol.00035.2014.
13. Kubo T., Kihara M. Evidence for gamma-aminobutyric acid receptor-mediated modulation of the aortic baroreceptor reflex in the nucleus tractus solitarii of the rat. *Neurosci Lett.* 1988; 89 (2): 156–160.
14. Barron K.W., Pavelka S.M., Garrett K.M. Diazepam-sensitive GABA (A) receptors in the NTS participate in cardiovascular control. *Brain Res.* 1997; 773 (1–2): 53–60.
15. Roghair R.D., Volk K.A., Lamb F.S., Segar J.L. Impact of maternal dexamethasone on coronary PGE(2) production and prostaglandin-dependent coronary reactivity. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012; 303 (5): R513–R519. DOI: 10.1152/ajpregu.00658.2.
16. Zell V., Hanesch U., Poisbeau P., Anton F., Darbon P. Plasma glucocorticoids differentially modulate phasic and tonic GABA inhibition during early postnatal development in rat spinal lamina II. *Neurosci Lett.* 2014; 578: 39–43. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.06.035.
17. Derbenev A.V., Smith B.N. Dexamethasone rapidly increases GABA release in the dorsal motor nucleus of the vagus via retrograde messenger-mediated enhancement of TRPV1 activity. *PLoS One.* 2013; 8 (7): 1–12.

УДК 57.574/577:57.032

DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22699

## ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ $\text{SiO}_2$ , Zn и ZnO ПРИ ДЕЙСТВИИ УФ-СВЕТА\*

Д.Б. Косян<sup>1</sup>, Е.В. Яушева<sup>1</sup>, Е.А. Русакова<sup>1</sup>, О.Ю. Сипайлова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук», г. Оренбург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург, Россия

e-mail: kosyan.diana@mail.ru

*Цель работы – получить информацию о влиянии облучения УФ-светом водных суспензий наночастиц  $\text{SiO}_2$ , Zn, ZnO на морфофункциональные характеристики культивируемых клеток человека и животных.*

*Материалы и методы. Исследовано влияние различного времени экспозиции УФ-облучения (1, 2, 5 мин) на биологическую активность наночастиц (НЧ)  $\text{SiO}_2$ , Zn, ZnO. В качестве объектов исследования использованы перевиваемые культуры Her-2 (клетки карциномы гортани человека) и RD (клетки рабдомиосаркомы человека), полученные из российской коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (г. Санкт-Петербург, Россия). Цитотоксическое действие анализируемых веществ определено с помощью МТТ-теста. Произведен расчет индексов цитотоксичности и жизнеспособности.*

*Результаты. Исследование цитотоксического действия исследуемых нанопрепаратов показало различие данного свойства у наночастиц. Так, клетки рабдомиосаркомы человека более подвержены действию облученных наночастиц Zn и ZnO, чем клетки карциномы гортани человека. Разница в индексе токсичности небольшая и соотносится со всеми временными периодами экспозиции. В случае с НЧ  $\text{SiO}_2$  наблюдается противоположный эффект: облученный УФ-светом препарат вызывает ярко выраженное негативное действие на клетку в сравнении с другими нановеществами. Расчет индекса жизнеспособности позволил выявить зависимость между токсичностью исследуемых веществ и временем облучения наночастиц: чем больше время облучения, тем больше гибель клеток.*

*Выводы. Дополнительные особенности наночастиц, обусловленные действием различных факторов среды, позволяют использовать токсичность субстанции как необходимое оружие в достижении избирательного действия в борьбе с опухолевыми клетками, а цитотоксичность оценивать с учетом избирательного биораспределения.*

**Ключевые слова:** наночастицы, цитотоксичность, культуры клеток, фотоактивное действие.

**Введение.** Внедрение нанотехнологий в различные области науки обусловлено уникальными свойствами наночастиц в отношении биологических объектов. Однако использование нанотехнологий во многих сферах деятельности человека, в т.ч. в медицинской и биологической практике, формирует ряд новых проблем. Несмотря на огромное количество публикаций на тему исследований свойств наночастиц, вопрос о связи изменений их физико-химических параметров и

биологической активности освещен недостаточно [1].

Токсичность наночастиц для живых систем зависит от многих параметров [2, 3]. При этом дополнительное воздействие каким-либо фактором может повышать или понижать негативное действие. Особенно это относится к ряду фотоактивных нанометаллов, активация которых проходит благодаря различным типам излучения. Существуют данные, что негативное действие наночастиц  $\text{TiO}_2$  увеличивается при облучении УФ-светом, при этом в нормальном состоянии данные наночастицы имеют очень низкий коэффициент токсичности.

\* Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых ученых МК-3631.2017.11.

Среди различных способов оценки безопасности наночастиц существенную роль играют методы, основанные на использовании культур клеток. Существует ряд исследований по изучению влияния наночастиц металлов на микроорганизмы, растения, культивируемые клетки и их ДНК [4, 5].

Несмотря на большое количество работ, вопрос о воздействии наночастиц на культивируемые клетки изучен недостаточно, а полученные данные неоднозначны. Ряд исследований доказывает отсутствие цитотоксичности наночастиц *in vitro*, а также их взаимодействия с компонентами культуральной среды [6, 7]. Особый интерес связан с накоплением методического опыта тестирования наночастиц на различных видах клеток, что позволяет установить порог допустимых доз вводимых наночастиц в организм.

Одними из наиболее перспективных являются наночастицы SiO<sub>2</sub>, Zn, ZnO, у которых наблюдается ряд свойств по отношению к опухолевым клеткам. В частности, наночастицы SiO<sub>2</sub> в малых концентрациях способны защищать здоровые клетки от канцерогенов. Кроме того, ввиду низкого значения токсичности они могут использоваться в адресной доставке лекарственных средств.

**Цель исследования.** Получить информацию о влиянии облучения ультрафиолетовым светом водных суспензий наночастиц SiO<sub>2</sub>, Zn, ZnO на морфофункциональные характеристики культивируемых клеток человека и животных.

**Материалы и методы.** В качестве исследуемых наноматериалов были использованы наночастицы SiO<sub>2</sub>, Zn, ZnO, описание которых представлено в табл. 1.

Таблица 1

#### Характеристика используемых веществ

Наименование нанопорошка	Размер, нм	Химический и фазовый состав	Метод получения	Удельная поверхность S <sub>уд</sub> , м <sup>2</sup> /г
SiO <sub>2</sub>	40,9	SiO <sub>2</sub> : 99,8 %; Cl <sub>2</sub> : <0,2 %	Газофазный	55,4
Zn	90	Zn: 90 %, сорбированные газы, ZnO и H <sub>2</sub> O	Электрического взрыва проводника в атмосфере аргона	5,34
ZnO	95	ZnO: 96 %; оксиды и другие металлы: менее 4 %	Плазмохимический	9

Вещества были синтезированы в центре коллективного пользования ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева-КАИ».

Материаловедческая экспертиза включала измерение дзета-потенциала и размеров комплексов наночастиц методом динамического рассеяния света с использованием анализатора наночастиц Photocor Compact («Фотокор», Россия).

Подготовку препарата наночастиц проводили в изотоническом растворе на ультразвуковом диспергаторе (f – 35 кГц, N – 300 Вт, A – 10 мкА) путем диспергирования в течение 30 мин. Размер наночастиц опреде-

ляли с использованием электронного микроскопа JSM-740 IF. Исследовали действие токсических веществ концентраций 0,1 М.

В качестве культур клеток использовали перевиваемые культуры Нер-2 (клетки карциномы гортани человека) и RD (клетки рабдомиосаркомы человека), полученные из российской коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (г. Санкт-Петербург, Россия).

Клетки рассеивали в 96-луночные планшеты в дозе, необходимой для посева (2×10<sup>5</sup> кл/мл) и культивировали в течение 24 ч в среде Игла DMEM с добавлением 1 % глутамина, 10 % эмбриональной телячьей сыворотки и гентамицина (50 мг/л) при 37 °С.

После этого в лунки добавляли наночастицы SiO<sub>2</sub>, Zn, ZnO, предварительно подверженные УФ-облучению (1, 2, 5 мин). Для этого использовали систему УФ-дозирования Bio-Link (Viber) с длиной волны 254 нм. Клетки инкубировали с наночастицами в течение 24 ч, отмывали от среды с наночастицами, инкубировали в ростовой среде 72 ч, после чего проводили оценку жизнеспособности клеток с помощью метода МТТ.

Для этого предварительно среду, содержащую клеточную культуру, удаляли, а в лунки добавляли сначала 200 мкл ростовой среды без сыворотки, а потом 20 мкл готового раствора МТТ (исходная концентрация 5 мг/мл в фосфатном буфере). Далее инкубировали 4 ч при 37 °С. Выпавшие кристаллы формазана растворяли в 100 мкл диметилсульфоксида (ДМСО) в течение 20 мин при 37 °С. Оптическую плотность окрашенных растворов ДМСО измеряли на планшетном ридере PROF Infinite 200 (TECAN, Austria) при длине волны 540 нм.

Опыты проводили с отрицательным (среда), положительным (1 мМ раствор пероксида водорода в фосфатно-солевом буфере) контролями и контролем растворителя.

Оценку результатов метода МТТ осуществляли путем сопоставления оптической плотности в опытных и контрольных лунках. Для этого рассчитывали индекс цитотоксичности (IC) по формуле

$$IC=(K-O)\times 100\%,$$

где K – оптическая плотность в контрольных пробах; O – оптическая плотность в опытных пробах.

Расчет индекса жизнеспособности (CI) проводили по формуле

$$CI=\frac{O\times 100\%}{K}.$$

Все эксперименты выполняли не менее чем в 3 повторностях. Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и Statistica V10 (StatSoft Inc., США), численных и графических методов описательной статистики.

### Результаты и обсуждение

*Результаты материаловедческой экспертизы.* Согласно результатам метода динамического светорассеяния используемые наночастицы различаются между собой по способности формировать агрегаты (табл. 2). Так, наночастицы Zn наиболее часто (66 %) образуют комплексы размером 146±121 нм, в 15 % случаев – 53,9±13,4 нм, в 19 % – более 1500 нм. Похожая картина наблюдается и для наночастиц SiO<sub>2</sub>. Для наночастиц ZnO также характерно формирование крупных агрегатов, основную часть которых составляют образования размером более 1500 нм.

Таблица 2

### Основные физические характеристики препаратов наночастиц

Препарат	Фракции, %	Размер, нм*	Дзета-потенциал, мВ
Zn	15	53,9±3,4	-16,12±0,33
	66	146±121	
	19	>1500	
SiO <sub>2</sub>	23	57±8,5	-25,13±0,33
	72	168±38	
	15	>1500	
ZnO	22	105±0,3	-19,40±0,27
	16	298±34	
	62	>1500	

**Примечание.** \* – данные динамического светорассеяния.

Максимальные значения дзета-потенциала характерны для наночастиц SiO<sub>2</sub>. Данный параметр у наночастиц Zn и ZnO различается незначительно.

*Результаты оценки цитотоксического действия наночастиц SiO<sub>2</sub>, Zn, ZnO.* Исследование цитотоксического действия нанопрепаратов показало различие данного свойства у наночастиц. Поскольку тестирование было проведено по визуальным показателям роста монослоя эукариотических клеток, то разрушение или деструкция слоя клеток и изменение цвета среды явились первыми признаками негативного действия на клетку.

Так, на начальном этапе была проведена оценка воздействия наночастиц SiO<sub>2</sub>, Zn, ZnO, не подверженных УФ-облучению. Установлено отсутствие цитотоксичности, поскольку не наблюдалось деструкции моно-

слоя и изменения цвета питательной среды. Дальнейшее облучение нанопрепаратов УФ-светом с различным временем экспозиции (1, 2, 5 мин) показало различие в полученных результатах. Так, облученные наночастицы Zn вызывали разрушение монослоя клеток RD, однако не оказывали явного действия на клетки Нер-2. Аналогичная картина наблюдалась и при действии облученных наночастиц ZnO. Противоположный эффект показал контакт наночастиц SiO<sub>2</sub> после УФ-облучения: зафиксирована сильная деструкция монослоя клеток Нер-2, однако клетки RD сохранили свою первоначальную целостность.

Подтверждением вышеизложенного являются данные расчета индексов цитотоксичности и жизнеспособности для каждого типа клеток (табл. 3).

Таблица 3

**Расчет индексов цитотоксичности и жизнеспособности клеток, подвергшихся действию УФ-облученных наночастиц SiO<sub>2</sub>, Zn, ZnO**

Наименование наночастиц	Время облучения, мин					
	1		2		5	
	IC, %	CI, %	IC, %	CI, отн. ед.	IC, %	CI, отн. ед.
<b>RD</b>						
Zn	13,6±0,4	173,1±6,8	26,6±2,2	158,1±14,3	53,0±5,4	141,3±9,2
ZnO	9,8±2,8	173,7±5,9	18,4±4,3	168,4±14,3	42,1±9,3	152,4±6,5
SiO <sub>2</sub>	3,1±0,04	190±18,1	6,1±0,1	182,0±10,2	9,1±3,5	174,6±6,7
<b>Нер-2</b>						
Zn	1,2±0,08	196,1±8,2	3,6±0,9	189,2±11,8	6,8±1,5	181,5±13,6
ZnO	0,9±0,03	202,6±21,4	1,1±0,05	200,0±10,9	3,4±0,8	179,4±11,0
SiO <sub>2</sub>	17,7±1,6	261,6±9,7	35,4±4,1	184,5±12,1	70,8±2,5	98,6±8,5

Результаты показывают, что клетки рабдомиосаркомы человека более подвержены действию облученных наночастиц Zn и ZnO, чем клетки карциномы гортани человека. Разница в индексе токсичности небольшая и соотносится со всеми временными периодами экспозиции. В случае с наночастицами SiO<sub>2</sub> наблюдается противоположный эффект, когда облученный УФ-светом препарат вызывает ярко выраженное негативное действие

на клетку в сравнении с другими нановеществами. При этом расчет индекса жизнеспособности позволил установить зависимость между токсичностью исследуемых веществ и временем облучения наночастиц: чем больше время облучения, тем больше гибель клеток.

Действие исследуемых наночастиц можно объяснить наличием фотоактивных свойств, которые обусловлены действием УФ-света. В ряде исследований, проведенных

на модели микроорганизмов, продемонстрировано усиление антибактериального эффекта при дополнительном действии физического фактора. Однако действие на культуру клеток остается невыясненным. Существующие гипотезы возникновения данного эффекта дифференцированности воздействия наночастиц не являются общепринятыми. Вероятно, увеличение цитотоксического действия связано с гиперпродукцией активных форм кислорода при действии УФ-лучей [8–10]. При этом контакт с компонентами питательной среды приводит к сдвигу рН в более щелочную сторону, что является некомфортным для роста опухолевых клеток. При различных уровнях кислотности среды ионы металлов могут принимать различные степени окисления, в результате чего, возможно, увеличивается генерация активных форм кислорода, которые и вызывают гибель клеток.

Следует отметить, что культуры опухолевых клеток имеют различие в биологических свойствах. Так, опухолевые клетки способны терять чувствительность не только к физиологическим регулирующим воздействиям, но и к тормозящим рост факторам, с которыми нормальные предшественники опухолевых клеток не сталкивались. Примером является приобретение клетками соединительной ткани нечувствительности к угнетающему рост действию канцерогенных полициклических углеводородов. Это может служить дополнительным звеном для объяс-

нения природы дифференциальной активности наночастиц и чувствительности клеток к токсикантам.

Лекарственные препараты на основе наночастиц активно вводятся в практику лечения ряда опухолевых заболеваний. В частности, для точечной доставки противоопухолевых препаратов используются углеродные нанотрубки благодаря их способности проходить через биологические мембраны и проникать через гематоэнцефалический барьер [11–18]. В настоящее время особую популярность получила методика лечения онкологических заболеваний, основанная на использовании наночастиц, нагретых излучением ИК-лазера, в частности наночастиц драгоценных металлов. Так, в работе R. Namid представлено использование радиочастотного излучения (РЧ) совместно с наночастицами золота, а также золото-золото-сульфидными (ЗЗС) наночастицами и показано, что уменьшение роста злокачественных опухолей значительно в случае использования высокочастотного излучения с ЗЗС по сравнению только с РЧ [19].

**Заключение.** Таким образом, изучение дополнительных особенностей наночастиц, обусловленных действием различных факторов среды, позволит использовать токсичность субстанции как необходимое оружие в достижении избирательного действия в борьбе с опухолевыми клетками, а цитотоксичность оценивать с учетом избирательного биораспределения.

## Литература

1. Abbas F., Jan T., Iqbal J., Haider Naqvi M.S. Fe doping induced enhancement in room temperature ferromagnetism and selective cytotoxicity of CeO<sub>2</sub> nanoparticles. *Current Applied Physics*. 2015; 15 (11): 1428–1434.
2. De Stefano D., Carnuccio R., Maiuri M.C. Nanomaterials toxicity and cell death modalities. *Journal of drug delivery*. 2012; 167896: 1–10.
3. Суетина И.А., Мезенцева М.В., Гущина Е.А., Лисицин Ф.А., Руссу Л.И., Лопатина О.А., Фирсова Е.Л., Тайсон Д.Ф., Джонсон М.Е., Хинг В., Остроумов С.А. Влияние наночастиц металлов на жизнеспособность и морфофункциональные характеристики культивируемых клеток человека и животных. *Клеточные культуры*. 2016; 32: 43–53.
4. Wei K., Xu X., Pu X., Hou Z., Zhang Q. Cytotoxic effects and the mechanism of three types of magnetic nanoparticles on human hepatoma BEL-7402 cells. *Nanoscale Res. Lett.* 2011; 6: 1–10.
5. Selivanov N.Y., Selivanova O.G., Sokolov O.I., Sokolova M.K., Sokolov A.O., Bogatyrev V.A., Dykman L.A. Effect of gold and silver nanoparticles on the growth of the Arabidopsis thaliana cell suspension culture. *Nanotechnologies in Russia*. 2017; 12 (1–2): 116–124.
6. Monopoli M.P., Aberg C., Salvati A., Dawson K.A. Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials. *Nat. Nanotechnol.* 2012; 7: 779–786.

7. Casals E., Pfaller T., Duschl A., Oostingh G.J., Puntès V. Hardening of the nanoparticleprotein corona in metal (Au, Ag) and oxide (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, CoO, and CeO<sub>2</sub>) nanoparticles. *Small*. 2011; 7 (24): 3479–3486.
8. Wang J., Sun P., Bao Y., Liu J., An L. Cytotoxicity of single-walled carbon nanotubes on PC12 cells. *Toxicol in Vitro*. 2011; 25: 242–250.
9. Щербаков А.Б. Наноматериалы на основе диоксида церия: свойства и перспективы использования в биологии и медицине. *Биотехнология*. 2011; 4 (1): 9–28.
10. Сидоренко Ю.С., Златник Е.Ю., Передеева Л.В., Бородулин В.Б. Противоопухолевое действие наночастиц металлов (экспериментальное исследование). *Известия Самарского научного центра РАН*. 2009; 5 (2): 482–486.
11. Zhou M., Liu S., Jiang Y., Ma H., Shi M., Wang Q., Zhong W., Liao W., Xing, M.M.Q. Doxorubicin-Loaded Single Wall Nanotube Thermo-Sensitive Hydrogel for Gastric Cancer Chemo-Photothermal Therapy. *Adv. Funct. Mater.* 2015; 25: 4730–4739.
12. Schipper M.L., Nakayama-Ratchford N., Davis C.R., Kam N.W., Chu P., Liu Z., Sun X., Dai H., Gambhir S.S. Pilot toxicology study of singlewalled carbon nanotubes in a small sample of mice. *Nat. Nanotechnol.* 2008; 3: 216–221.
13. Liu Z., Sun X., Nakayama N., Dai H. Supramolecular Chemistry on Water-Soluble Carbon Nanotubes for Drug Loading and Delivery. *ACS Nano*. 2007; 1: 50–56.
14. Al Faraj A., Shaik A.S., Ratemi E., Halwani R. Combination of drugconjugated SWCNT nanocarriers for efficient therapy of cancer stem cells in a breast cancer animal model. *Journal of Controlled Release*. 2016; 225: 240–251.
15. Khaydukov E.V., Mironova K.E., Semchishen V.A., Generalova A.N., Nechaev A.V., Khochenkov D.A., Stepanova E.V., Lebedev O.I., Zvyagin A.V., Deyev S.M., Panchenko V.Ya. Riboflavin photoactivation by upconversion nanoparticles for cancer treatment. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35103–35110.
16. Kam N.W.S., O'Connell M., Wisdom J.A., Dai H. Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2005; 102: 11600–11605.
17. Cherukuri P., Gannon C.J., Leeuw T.K., Schmidt H.K., Smalley R.E., Curley S.A., Weisman R.B. Mammalian pharmacokinetics of carbon nanotubes using intrinsic near-infrared fluorescence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103: 18882–18886.
18. Brown S.D., Nativo P., Smith J.A., Stirling D., Edwards P.R., Venugopal B., Flint D.J., Plumb J.A., Graham D., Wheate N.J. Gold nanoparticles for the improved anticancer drug delivery of the active component of oxaliplatin. *Journal of the American Chemical Society*. 2010; 132 (13): 4678–4684.
19. Hamid R., Bahreyni-Toosi S., Meybodi N.T., Esmaily H. Gold-gold sulphidenanoshells as a novel intensifier for antitumor effects of radiofrequency field. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2014; 17: 516–521.

## ESTIMATION OF TOXICITY OF SiO<sub>2</sub>, Zn, and ZnO NANOPARTICLES UNDER UV LIGHT

D.B. Kosyan<sup>1</sup>, E.V. Yausheva<sup>1</sup>, E.A. Rusakova<sup>1</sup>, O.Yu. Sipaylova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia;

<sup>2</sup>Orenburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

e-mail: kosyan.diana@mail.ru

*The aim of the paper is to obtain information on the effect of UV irradiation of aqueous suspensions of SiO<sub>2</sub>, Zn, ZnO nanoparticles on the morphofunctional characteristics of cultured human and animal cells.*

*Materials and Methods. The authors examined the effect of UV irradiation exposure time (1, 2, 5 min) on the biological activity of SiO<sub>2</sub>, Zn, ZnO nanoparticles (NPs). The test objects were transplantable Hep-2 cultures (human laryngeal carcinoma cells) and RD (human rhabdomyosarcoma cells) obtained from the Russian collection of cell cultures, the Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences (St. Petersburg, Russia). MTT-test was used to determine the cytotoxic effect of the analyzed substances. The cytotoxicity and viability indices were also calculated.*

*Results.* The study of the cytotoxic effect of the above-mentioned nanomedicines demonstrated different characteristics in different nanoparticles. Thus, human rhabdomyosarcoma cells are more susceptible to irradiated Zn and ZnO nanoparticles than human laryngeal carcinoma cells. The difference in the toxicity index is small and it correlates with all time periods of exposure. In case of SiO<sub>2</sub> nanoparticles, the opposite effect is observed: medicine irradiated with UV light causes a pronounced negative effect on the cell in comparison with other nanosubstances. The calculation of the viability index made it possible to identify the correlation between the toxicity of the studied substances and the duration of nanoparticle irradiation: the longer the irradiation time, the more cells die.

*Conclusion.* Additional characteristics of nanoparticles, due to various environmental factors, make it possible to use the substance toxicity as a necessary weapon while fighting against tumor cells, and to evaluate cytotoxicity according to selective biodistribution.

**Keywords:** nanoparticles, cytotoxicity, cell cultures, photoactive action.

## References

1. Abbas F., Jan T., Iqbal J., Haider Naqvi M.S. Fe doping induced enhancement in room temperature ferromagnetism and selective cytotoxicity of CeO<sub>2</sub> nanoparticles. *Current Applied Physics*. 2015; 15 (11): 1428–1434.
2. De Stefano D., Carnuccio R., Maiuri M.C. Nanomaterials toxicity and cell death modalities. *Journal of drug delivery*. 2012; 167896: 1–10.
3. Suetina I.A., Mezentseva M.V., Gushchina E.A., Lisitsin F.A., Russu L.I., Lopatina O.A., Firsova E.L., Tayson D.F., Dzhonson M.E., Khing V. Ostroumov S.A. Vliyanie nanochastits metallov na zhiznesposobnost' i morfofunktsional'nye kharakteristiki kul'tiviruemykh kletok cheloveka i zhivotnykh [Effect of metal nanoparticles on viability and morphofunctional characteristics of cultured human and animal cells]. *Kletochnye kul'tury*. 2016; 32: 43–53 (in Russian).
4. Wei K., Xu X., Pu X., Hou Z., Zhang Q. Cytotoxic effects and the mechanism of three types of magnetic nanoparticles on human hepatoma BEL-7402 cells. *Nanoscale Res. Lett.* 2011; 6: 1–10.
5. Selivanov N.Y., Selivanova O.G., Sokolov O.I., Sokolova M.K., Sokolov A.O., Bogatyrev V.A., Dykman L.A. Effect of gold and silver nanoparticles on the growth of the Arabidopsis thaliana cell suspension culture. *Nanotechnologies in Russia*. 2017; 12 (1–2): 116–124.
6. Monopoli M.P., Aberg C., Salvati A., Dawson K.A. Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials. *Nat. Nanotechnol.* 2012; 7: 779–786.
7. Casals E., Pfaller T., Duschl A., Oostingh G.J., Puentes V. Hardening of the nanoparticleprotein corona in metal (Au, Ag) and oxide (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, CoO, and CeO<sub>2</sub>) nanoparticles. *Small*. 2011; 7 (24): 3479–3486.
8. Wang J., Sun P., Bao Y., Liu J., An L. Cytotoxicity of single-walled carbon nanotubes on PC12 cells. *Toxicol in Vitro*. 2011; 25: 242–250.
9. Shcherbakov A.B. Nanomaterialy na osnove dioksida tseriya: svoystva i perspektivy ispol'zovaniya v biologii i meditsine [Cerium dioxide nanomaterials: Properties and prospects in biology and medicine]. *Biotehnologiya*. 2011; 4 (1): 9–28 (in Russian).
10. Sidorenko Yu.S., Zlatnik E.Yu., Peredreeva L.V., Borodulin V.B. Protivopukholevoe deystvie nanochastits metallov (eksperimental'noe issledovanie) [Antitumor effect of metal nanoparticles (experimental study)]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN*. 2009; 5 (2): 482–486 (in Russian).
11. Zhou M., Liu S., Jiang Y., Ma H., Shi M., Wang Q., Zhong W., Liao W., Xing, M.M.Q. Doxorubicin-Loaded Single Wall Nanotube Thermo-Sensitive Hydrogel for Gastric Cancer Chemo-Photothermal Therapy. *Adv. Funct. Mater.* 2015; 25: 4730–4739.
12. Schipper M.L., Nakayama-Ratchford N., Davis C.R., Kam N.W., Chu P., Liu Z., Sun X., Dai H., Gambhir S.S. Pilot toxicology study of singlewalled carbon nanotubes in a small sample of mice. *Nat. Nanotechnol.* 2008; 3: 216–221.
13. Liu Z., Sun X., Nakayama N., Dai H. Supramolecular Chemistry on Water-Soluble Carbon Nanotubes for Drug Loading and Delivery. *ACS Nano*. 2007; 1: 50–56.
14. Al Faraj A., Shaik A.S., Ratemi E., Halwani R. Combination of drugconjugated SWCNT nanocarriers for efficient therapy of cancer stem cells in a breast cancer animal model. *Journal of Controlled Release*. 2016; 225: 240–251.
15. Khaydukov E.V., Mironova K.E., Semchishen V.A., Generalova A.N., Nechaev A.V., Khochenkov D.A., Stepanova E.V., Lebedev O.I., Zvyagin A.V., Deyev S.M., Panchenko V.Ya. Riboflavin photoactivation by upconversion nanoparticles for cancer treatment. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35103–35110.

16. Kam N.W.S., O'Connell M., Wisdom J.A., Dai H. Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102: 11600–11605.
17. Cherukuri P., Gannon C.J., Leeuw T.K., Schmidt H.K., Smalley R.E., Curley S.A., Weisman R.B. Mammalian pharmacokinetics of carbon nanotubes using intrinsic near-infrared fluorescence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103: 18882–18886.
18. Brown S.D., Nativo P., Smith J.A., Stirling D., Edwards P.R., Venugopal B., Flint D.J., Plumb J.A., Graham D., Wheate N.J. Gold nanoparticles for the improved anticancer drug delivery of the active component of oxaliplatin. *Journal of the American Chemical Society*. 2010; 132 (13): 4678–4684.
19. Hamid R., Bahreyni-Toosi S., Meybodi N.T., Esmaily H. Gold-gold sulphideneanoshells as a novel intensifier for antitumor effects of radiofrequency field. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2014; 17: 516–521.

УДК 519.443:[613.648.4+613.37  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22700

## ВЛИЯНИЕ 60-ДНЕВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ И ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ КОСТНОГО МИНЕРАЛА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ КРЫС

И.Г. Степаненко<sup>1</sup>, В.И. Лузин<sup>1</sup>, В.Н. Морозов<sup>2</sup>, Е.Н. Морозова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», г. Луганск, Украина;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

e-mail: vlad\_luzin@i.ua

*Цель исследования – изучить ультраструктуру костного минерала ветви нижней челюсти крыс после 60-дневного введения бензоата натрия и воздействия ионизирующего излучения как в качестве отдельных факторов эксперимента, так и в комбинации, а также установить возможность применения облепихового масла как потенциального корректора.*

*Материалы и методы. Обследовано 240 белых половозрелых крыс-самцов, распределенных на 8 групп: 1-я группа – контрольные животные; 2-я – животные, получавшие внутрижелудочно бензоат натрия 60 дней; 3-я – крысы, получавшие воздействие ионизирующего излучения в суммарной дозе 4 Гр, 4-я – животные, подвергающиеся воздействию обоих факторов эксперимента; 5-я – крысы, получавшие облепиховое масло в дозе 300 мг/сут/кг массы тела, 6–8-я группы – животные, которым на фоне изолированного и комбинированного воздействия данных факторов эксперимента вводилось облепиховое масло в дозе 300 мг/сут/кг массы тела. Ультраструктуру костного минерала нижней челюсти изучали методом рентгеноструктурного анализа.*

*Результаты. В 2-й группе выявлено увеличение размеров элементарных ячеек вдоль осей а и с на 0,11, 0,11, 0,10 и 0,14, 0,16, 0,14 % соответственно, размеров кристаллитов – на 3,56, 3,50 и 4,02 % с 1-х по 15-е сут периода реадaptации и уменьшение коэффициента микротекстурирования на 4,74, 4,81, 4,28 и 3,84 % с 1-х по 30-е сут, что указывает на признаки дестабилизации кристаллической решетки костного минерала. В 3-й и 4-й группах аналогичная динамика изменений размеров элементарных ячеек, кристаллитов и коэффициента микротекстурирования костного минерала сохранялась, однако амплитуда изменений показателей была выше, и они сохранялись дольше в ходе периода реадaptации. Это указывает на более грубые нарушения структуры кристаллической решетки биоминерала. Использование в качестве корректора облепихового масла сопровождалось уменьшением неблагоприятного влияния условий эксперимента на исследуемые параметры ультраструктуры костного минерала ветви нижней челюсти. Восстановление кристаллической решетки биоминерала происходило быстрее в течение всего периода реадaptации, особенно с 7-х по 30-е сут, что в первую очередь было связано с повышением степени упорядоченности кристаллической решетки.*

**Ключевые слова:** крыса, бензоат натрия, ионизирующее излучение, облепиховое масло, нижняя челюсть, костный минерал, ультраструктура

**Введение.** В настоящее время производство продуктов питания нельзя представить без пищевых добавок. В одних случаях они применяются с целью улучшения вкуса, аромата, внешнего вида изготавливаемого продукта, в других – для увеличения сроков хранения [1, 2]. Одной из пищевых добавок, способствующих более длительному хранению

продуктов, является бензоат натрия (Е 211), имеющий высокие консервирующие свойства. Механизм данного свойства заключается в подавлении активности некоторых ферментов микроорганизмов, отвечающих за расщепление жиров и углеводов, а также в угнетении деятельности дрожжевых культур и плесневых грибов [2]. Благодаря антибак-

териальным свойствам бензоат натрия используется при изготовлении гигиенических средств, например гелей, шампуней, зубных паст. Также он широко применяется в табачной промышленности для предотвращения плесневения табака [3]. В составе комбинированных препаратов бензоат натрия используется в медицине в качестве отхаркивающего средства [4].

У отечественных и зарубежных ученых сложились неоднозначные и противоречивые мнения относительно влияния данной пищевой добавки на организм человека [5]. Имеются данные, что у детей, употребляющих продукты питания, содержащие бензоат натрия, наблюдаются нарушения психического развития, отмечается гиперактивность, развивается дефицит внимания, а также происходит снижение интеллекта, что обуславливается генотоксическим и мутагенным действием E 211 [6, 7]. Кроме того, установлено, что использование бензоата натрия приводит к задержке внутриутробного развития плода и плаценты [8, 9], к сенсibilизации организма и развитию аллергических реакций, а также изменению биохимических показателей и форменных элементов крови [10, 11]. В то же время Международная программа по химической безопасности не выявила негативных влияний данного вещества на здоровье человека [12].

В связи с этим дальнейшее изучение воздействия бензоата натрия на организм человека является актуальным и позволит провести его всестороннюю экспериментальную и клиническую оценку в плане его безопасности как пищевой добавки.

В настоящее время организм человека ежедневно подвергается воздействию ионизирующего излучения. Оно по своей природе может быть естественным (наземное и космическое) и искусственным, основными источниками которого являются предприятия атомной энергетики, а также устройства медицинского назначения, использующиеся для диагностики и лечения заболеваний [13].

Нижняя челюсть является единственной подвижной костью черепа. По сравнению с другими костями скелета она характеризуется

особым развитием, макро- и микроскопическим строением, биомеханическими условиями расположения [14]. Отсутствие в доступной литературе данных о морфогенезе нижней челюсти при использовании бензоата натрия и ионизирующего излучения как в качестве отдельных экспериментальных воздействий, так и в сочетании определило выбор данной анатомической структуры в качестве объекта нашего исследования. Общеизвестно, что наиболее ранние структурно-функциональные изменения в органе выявляются на ультрамикроскопическом уровне, поэтому изменения костного минерала нижней челюсти было решено регистрировать именно на этом уровне организации методом рентгеноструктурного анализа. Далее, костная ткань нижней челюсти в половозрелом периоде онтогенеза представляет собой динамическую систему, в которой активно происходят процессы перестройки (ремоделирования) с участием клеток костного дифферона. По мнению авторов, действие факторов эксперимента, в частности мутагенное и генотоксическое, а также инициирование оксидативного стресса могут быть причиной структурно-функциональных изменений клеток – участников процесса ремоделирования и, как следствие, объекта исследования. Выбор второго экспериментального воздействия – ионизирующего излучения – обусловлен тем, что его действие на организм является практически постоянным ввиду естественных и техногенных причин, и вызывает интерес его совместное воздействие с бензоатом натрия.

**Цель исследования.** Изучить ультраструктуру костного минерала ветви нижней челюсти крыс после 60-дневного введения бензоата натрия и воздействия ионизирующего излучения как в качестве отдельных факторов эксперимента, так и в комбинации, а также установить возможность применения облепихового масла как потенциального корректора.

**Материалы и методы.** Для исследования было отобрано 240 белых половозрелых крыс линии Вистар массой тела 180–200 г. Животные были распределены на 8 групп (табл. 1).

Таблица 1

## Распределение экспериментальных животных по группам и срокам исследования, п

№ группы	Название группы	Сроки эксперимента				
		1-е сут	7-е сут	15-е сут	30-е сут	60-е сут
1	Контрольные животные	6	6	6	6	6
2	Группа БН – введение бензоата натрия внутривентрикулярно в дозе 1500 мг/кг (60 дней)	6	6	6	6	6
3	Группа ИИ – воздействие ионизирующего излучения (4 процедуры, суммарная доза – 4 Гр)	6	6	6	6	6
4	Группа БН+ИИ – сочетанное воздействие бензоата натрия и ионизирующего излучения в аналогичных дозах и сроках	6	6	6	6	6
5	Группа ОМ – внутривентрикулярное введение облепихового масла в дозе 300 мг/сут/кг массы тела крысы	6	6	6	6	6
6	Группа БН+ОМ	6	6	6	6	6
7	Группа ИИ+ОМ	6	6	6	6	6
8	Группа БН+ИИ+ОМ	6	6	6	6	6

Дозы вводимых препаратов для крыс рассчитывались с обязательным учетом константы биологической активности [15].

Содержание и манипуляции с животными проводились согласно общепринятым рекомендациям [16].

После завершения воздействия факторов эксперимента лабораторные животные выводились из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом, выделялись и скелетировались нижние челюсти, отделялась ветвь нижней челюсти и исследовались кристаллографические характеристики биоминерала методом рентгеноструктурного анализа.

Исследование костного порошка, полученного в агатовой ступке, проводилось на аппарате ДРОН-2,0 с гониометрической приставкой ГУР-5. Использовалось  $K\alpha$ -излучение меди с длиной волны 0,1542 нм; напряжение и сила анодного тока составляли соответственно 30 кВ и 20 А. Дифрагированные рентгеновские лучи регистрировались в угловом диапазоне от 2 до 37° со скоростью записи 1° в 1 мин [17].

На полученных дифрактограммах исследовались наиболее выраженные дифракцион-

ные пики костного биоминерала, по угловому положению которых рассчитывались размеры блоков когерентного рассеивания (кристаллитов) по уравнению Селякова–Шерера, размеры элементарных ячеек костного минерала и коэффициент микротекстурирования по методу соотношения рефлексов [18].

Для обработки данных рентгеноструктурного анализа использовались лицензионные программы Microsoft Office Excel и STATISTICA 5.11 [19, 20]. Вычислялись среднее арифметическое отклонение, ошибка средней и коэффициент вариации, величина отклонения параметра от контроля в процентах. Для определения соответствия полученных данных нормальному закону распределения использовался критерий Колмогорова–Смирнова [21]. При условии нормального распределения достоверность отклонений полученных результатов от контрольных оценивалась с помощью критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения – критерия Манна–Уитни. Достоверными считались отличия при вероятности ошибки 5 % [19].

**Результаты и обсуждение.** В контрольной группе размеры элементарных ячеек вдоль осей *a* и *c* увеличивались с

$(9,378 \pm 0,003) \cdot 10^{-10}$  до  $(9,389 \pm 0,003) \cdot 10^{-10}$  М и с  $(6,834 \pm 0,003) \cdot 10^{-10}$  до  $(6,843 \pm 0,003) \cdot 10^{-10}$  М с 1-х по 60-е сут наблюдения, а соотношение  $c/a$  находилось в пределах 72,86–72,88 у.е. Размеры блоков когерентного рассеивания костного минерала ветви нижней челюсти возрастали с  $40,96 \pm 0,44$  до  $43,06 \pm 0,44$  нМ, а коэффициент микротекстурирования – с  $0,4074 \pm 0,0049$  до  $0,4154 \pm 0,0039$  у.е.

Полученные результаты подтверждают уже имеющиеся в литературе данные о том, что у половозрелых крыс продолжают процессы роста кристаллитов и формирования кристаллической решетки биоминерала и относительно сбалансированы процессы нуклеации и резорбции [22].

В группе БН на 1-е сут после завершения воздействия размеры элементарных ячеек вдоль осей  $a$  и  $c$  были больше значений контрольной группы на 0,11 и 0,14 %, размеры блоков когерентного рассеивания – на 3,56 %, а коэффициент микротекстурирования – меньше на 4,74 %, что указывает на наличие признаков дестабилизации кристаллической решетки костного минерала.

В ходе периода реадaptации размеры элементарных ячеек биоминерала ветви нижней челюсти вдоль осей  $a$  и  $c$  сохранялись выше значений 1-й группы на 7-е и 15-е сут эксперимента на 0,11 и 0,10 % и на 0,16 и 0,14 % соответственно, а размеры кристаллитов – на 3,50 и 4,02 %. При этом коэффициент микротекстурирования костного биоминерала оставался меньше контрольного с 7-х по 30-е сут наблюдения соответственно на 4,81, 4,28 и 3,84 %. На 60-е сут периода реадaptации достоверные отличия от показателей 1-й группы не регистрировались, что свидетельствует о развивающейся адаптации к данному фактору эксперимента.

В группе ИИ на 1-е сут после завершения воздействия размеры элементарных ячеек костного минерала ветви нижней челюсти вдоль осей  $a$  и  $c$  увеличивались по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы на 0,14 и 0,17 %, размеры кристаллитов – на 4,14 %, а коэффициент микротекстурирования, напротив, уменьшался на 5,14 %.

Аналогичная динамика изменений костного минерала ветви нижней челюсти в груп-

пе ИИ сохранялась до 30-х сут эксперимента. Так, размеры элементарных ячеек вдоль осей  $a$  и  $c$  были больше значений 1-й группы с 7-х по 30-е сут на 0,15, 0,16 и 0,14 % и на 0,20, 0,20 и 0,17 % соответственно, а размеры кристаллитов с 7-х по 60-е сут – на 4,55, 4,45, 4,16 и 3,58 %. Коэффициент микротекстурирования был меньше значений 1-й группы в аналогичные сроки на 5,34, 5,70, 3,81 и 3,67 %.

Большая амплитуда отклонений значений изучаемых параметров в группе ИИ по сравнению с группой БН указывает на более грубые структурные изменения кристаллической решетки костного минерала ветви нижней челюсти в данной группе.

В группе БН+ИИ изменения ультраструктуры биоминерала еще более усугублялись. По данным рентгеноструктурного анализа, с 1-х по 60-е сут периода реадaptации признаки восстановления кристаллической решетки практически не выявлялись. Так, размеры элементарных ячеек вдоль осей  $a$  и  $c$ , а также размеры кристаллитов были больше значений 2-й группы на 0,10, 0,13 и 3,33 %, а коэффициент микротекстурирования – меньше на 6,18 % на 1-е сут после окончания воздействий. Далее размеры элементарных ячеек вдоль осей  $a$  и  $c$ , а также размеры кристаллитов увеличивались по сравнению с данными 2-й группы на 0,10, 0,13, 0,12 и 0,12 %, на 0,12, 0,17, 0,18 и 0,19 % и на 5,31, 5,21, 4,76 и 4,57 % с 7-х по 60-е сут эксперимента. Коэффициент микротекстурирования уменьшался в эти же сроки на 6,10, 5,51, 8,01 и 4,74 % (рис. 1).

Следующие группы данного исследования были выделены для изучения возможностей фармакологической коррекции нарушений ультраструктуры костного минерала ветви нижней челюсти, выявленных в предыдущих группах, при помощи растительного препарата – облепихового масла.

В группе ОМ по данным рентгеноструктурного анализа определена тенденция к восстановлению кристаллографических параметров кристаллической решетки биоминерала ветви нижней челюсти. Размеры кристаллитов были меньше аналогичных значений 1-й группы на 5,18 %, а размеры элемен-

тарных ячеек вдоль оси *c* – на 0,14 % на 1-е сут после завершения воздействия. Аналогичная динамика сохранялась до 30-х сут эксперимента. Так, размеры элементарных ячеек вдоль оси *c* и размеры кристаллитов уменьшались по сравнению с параметрами 1-й группы на 0,10, 0,12 и 0,10 % и на 4,65, 4,11 и 4,73 % с 7-х по 30-е сут, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *c* на 7-е и 15-е сут – на 0,14 и 0,14 %. При этом коэффициент микротекстурирования возрастал на 3,48 % на 7-е сут эксперимента.

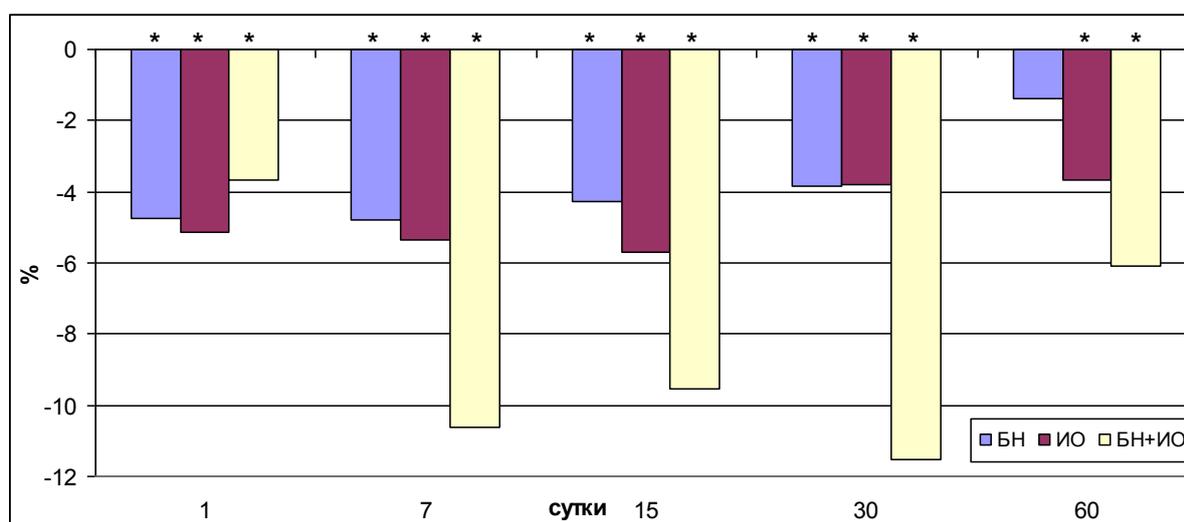
В группе БН+ОМ коэффициент микротекстурирования был больше значений группы БН на 3,96, 3,74, 3,87 и 3,99 %, а размеры кристаллитов – меньше на 3,85, 4,21, 3,98 и 3,08 % с 7-х по 60-е сут эксперимента. Размеры элементарных ячеек костного минерала ветви нижней челюсти вдоль оси *a* были меньше значений 2-й группы на 0,11 и 0,10 % на 7-е и 15-е сут, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *c* – на 0,14 % на 7-е сут.

В группе ИИ+ОМ размеры элементарных ячеек вдоль оси *a* были меньше значений группы ИИ с 1-х по 30-е сут эксперимента на 0,09, 0,11, 0,13 и 0,10 %, вдоль оси *c* с 7-х по

30-е сут – на 0,13, 0,11 и 0,12 %, а размеры кристаллитов с 7-х по 60-е сут – на 3,67, 3,29, 3,54 и 3,50 %. Коэффициент микротекстурирования костного биоминерала ветви нижней челюсти был больше значений 3-й группы на 4,48, 3,04 и 3,32 % с 15-х по 60-е сут эксперимента.

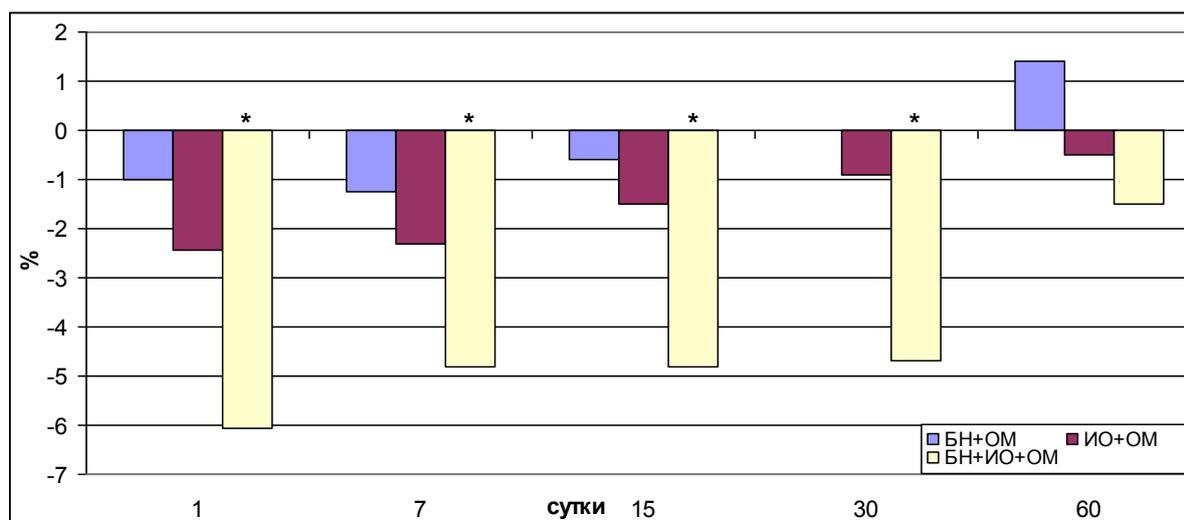
Наконец, в группе БН+ИИ+ОМ на 1-е сут после прекращения воздействия размеры элементарных ячеек вдоль осей *c* и *a*, а также размеры кристаллитов были меньше значений группы БН+ИИ на 0,10, 0,14 и 4,16 % соответственно, а коэффициент микротекстурирования – больше на 5,12 %.

В ходе периода реадaptации коэффициент микротекстурирования увеличивался по сравнению с данными 4-й группы на 6,48, 5,24, 7,73 и 4,93 % с 7-х по 60-е сут эксперимента (рис. 2). Размеры элементарных ячеек вдоль оси *a* были меньше значений 4-й группы на 0,11, 0,12, 0,12 и 0,11 %, размеры элементарных ячеек вдоль оси *c* – на 0,15, 0,15, 0,14 и 0,11 %, а размеры блоков когерентного рассеивания – на 6,04, 5,69, 4,85 и 4,47 % соответственно в аналогичные сроки эксперимента.



**Рис. 1.** Динамика изменений коэффициента микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти половозрелых крыс групп БН, ИИ и БН+ИИ (\* – достоверное отличие от группы одновозрастного контроля).

**Примечание.** Здесь и на рис. 2 ионизирующее излучение обозначено как ИО



**Рис. 2.** Динамика изменений коэффициента микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти половозрелых крыс групп БН+ОМ, ИИ+ОМ и БН+ИИ+ОМ (\* – достоверное отличие от группы одновозрастного контроля)

Основываясь на вышеизложенном, можно сделать заключение, что использование в качестве корректора облепихового масла способствует сглаживанию изменений ультраструктуры костного минерала ветви нижней челюсти во все сроки периода адаптации, максимально выраженному с 7-х по 30-е сут эксперимента. Это проявляется в повышении упорядоченности строения кристаллической решетки биоминерала и уменьшении признаков ее дестабилизации. Корректирующие свойства, по-видимому, связаны с особенностями состава данного препарата. Облепиховое масло содержит множество флавоноидов (кверцетин, рутин, кемпферол и др.), витаминов (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, С, Е и др.), макро- и микроэлементов (Fe, Ca, Mn, Cu и др.), а также аминокислоты и полиненасыщенные жирные кислоты [23–27]. Витамины и микроэлементы, как известно, являются важными кофакторами многих ферментных систем, а флавоноиды обладают антиоксидантными свойствами, чем и можно объяснить уменьшение проявлений оксидативного стресса [28], индуцированного введением бензоата натрия и воздействием ионизирующего излучения, и более быстрое восстановление изучаемых параметров ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти крыс, которым вводилось облепиховое масло.

#### Выводы:

1. Шестидесятидневное внутрижелудочное введение бензоата натрия белым половозрелым крысам сопровождалось дестабилизацией кристаллической решетки биоминерала ветви нижней челюсти. В период реадaptации ультраструктура биоминерала нижней челюсти постепенно восстанавливалась к 60-м сут эксперимента.

2. Четырехкратное воздействие ионизирующего излучения в суммарной дозе 4 Гр приводило к аналогичным по характеру изменениям ультраструктуры биоминерала, однако процессы восстановления по времени протекали медленнее, и достоверные изменения ультраструктуры регистрировались и на 60-е сут периода реадaptации.

3. Сочетанное 60-дневное воздействие бензоата натрия и ионизирующего излучения приводило к более грубым нарушениям ультраструктуры костного минерала ветви нижней челюсти, а восстановление ультраструктуры в период реадaptации практически не регистрировалось.

4. Использование в качестве корректора облепихового масла сопровождалось уменьшением неблагоприятного влияния условий эксперимента на исследуемые параметры ультраструктуры костного минерала ветви нижней челюсти. Восстановление кристал-

лической решетки биоминерала происходило быстрее в течение всего периода адаптации, особенно с 7-х по 30-е сут, что

в первую очередь выражалось в повышении степени упорядоченности кристаллической решетки.

### Литература

1. Сарафанова Л.А. Пищевые добавки: энциклопедия. СПб.: ГИОРД; 2004. 808.
2. Linke B.G.O., Casagrande T.A.C., Cardoso L.A.C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. *African Journal of Biotechnology*. 2018; 17 (10): 306–310.
3. Ikarashi Y., Uchino T., Nishimura T. Analysis of preservatives used in cosmetic products: salicylic acid, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, potassium sorbate, phenoxyethanol, and parabens. *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2010; 128: 85–90.
4. Мартов В.Ю., Окорочков А.Н. Лекарственные средства в практике врача. 2-е изд. М.: Медицинская литература; 2010. 1008.
5. Shahmohammadi M., Javadi M., Nassiri-Asl M. An Overview on the Effects of Sodium Benzoate as a Preservative in Food Products. *Biotechnology and Health Sciences*. 2016; 3 (3): e35084.
6. Pongsavee M. Effect of Sodium Benzoate Preservative on Micronucleus Induction, Chromosome Break, and Ala40Thr Superoxide Dismutase Gene Mutation in Lymphocytes. *BioMed. Research International*. 2015: 1–5.
7. Khoshnoud M.J., Siavashpour A., Bakhshizadeh M., Rashedinia M. Effects of sodium benzoate, a commonly used food preservative, on learning, memory, and oxidative stress in brain of mice. *J. Biochem. Mol. Toxicol*. 2018; 32: e22022.
8. Afshar M., Moallem S.A., Taheri M.H., Shahsavani M., Sukhtanloo F., Salehi F. Effect of long term consumption of sodium benzoate before and during pregnancy on growth indexes of fetal balb/c mice. *Mod. Care J*. 2013; 9 (3): 173–180.
9. Saatci C., Erdem Y., Bayramov R., Akalin H., Tascioglu N., Ozkul Y. Effect of sodium benzoate on DNA breakage, micronucleus formation and mitotic index in peripheral blood of pregnant rats and their newborns. *Biotechnology and biotechnological equipment*. 2016; 30 (6): 1179–1183.
10. Monanu M.O., Uwakwe A.A., Onwubiko D. In vitro effects of sodium benzoate on the activities of aspartate and alanine amino transferases, and alkaline phosphatase from human erythrocytes of different genotypes. *Biokemistri*. 2005; 17 (1): 33–38.
11. Piper J.D., Piper P.W. Benzoate and Sorbate Salts: A Systematic Review of the Potential Hazards of These Invaluable Preservatives and the Expanding Spectrum of Clinical Uses for Sodium Benzoate. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2017; 16 (5).
12. International Programme on Chemical Safety. Concise international chemical assessment document № 26. Benzoic acid and sodium benzoate. Geneva; 2000.
13. Little M.P. Risks associated with ionizing radiation: Environmental pollution and health. *British Medical Bulletin*. 2003; 68 (1): 259–275.
14. Лузин В.И., Морозов В.Н. Современные представления о морфофункциональной организации нижней челюсти крыс. *Український морфологічний альманах*. 2011; 9 (4): 161–166.
15. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности. *Доклады АН СССР*. 1979; 247 (6): 1513–1516.
16. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg; 1986. 52.
17. Миркин Л.И. Рентгеноструктурный анализ. Индексирование рентгенограмм: справочное руководство. М.: Наука; 1981. 496.
18. Михеев В.И. Рентгенометрический определитель минералов. М.: Госгеолтехиздат; 1957. 868.
19. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2000. 320.
20. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 379.
21. Justel A., Pena D., Zamar R. A multivariate Kolmogorov-Smirnov test of goodness of fit. *Statistics and probability letters*. 1997; 35 (3): 251–259.
22. Лузин В.И., Кочубей А.А. Возрастные особенности ультраструктуры биоминералов нижней челюсти белых крыс в условиях тимэктомии. *Український морфологічний альманах*. 2011; 9 (3): 168–170.

23. Горемыкина Н.В., Верещагин А.Л., Кошелев Ю.А. Свойства облепихового масла, полученного ферментативным гидролизом. Ползуновский вестник. 2013; 1: 248–249.
24. Изтлеуов М.К., Изтлеуов Е.М., Исмаилова И.В. Влияние облепихового масла и липоевой кислоты на морфофункциональные показатели репродуктивной системы крыс самцов при хром-индуцированном микроэлементозе. Астраханский медицинский журнал. 2012; 7 (4): 124–126.
25. Olas B., Skalski B., Ulanowska K. The Anticancer Activity of Sea Buckthorn (*Elaeagnus rhamnoides* (L.) A. Nelson). *Frontiers in Pharmacology*. 2018; 9: art. 232.
26. Olas B. The beneficial health aspects of sea buckthorn (*Elaeagnus rhamnoides* (L.) A. Nelson) oil. *Journal of Ethnopharmacology*. 2018; 213: 183–190.
27. Zielińska A., Nowak I. Abundance of active ingredients in sea-buckthorn oil. *Lipids Health Dis*. 2017; 16 (1): 95.
28. Zeb A., Ullah S. Sea buckthorn seed oil protects against the oxidative stress produced by thermally oxidized lipids. *Food Chem*. 2015; 186: 6–12.

## EFFECT OF 60-DAY SODIUM BENZOATE AND IONIZING RADIATION ON ULTRASTRUCTURE OF MANDIBULAR BONE MINERAL IN RAT

I.G. Stepanenko<sup>1</sup>, V.I. Luzin<sup>1</sup>, V.N. Morozov<sup>2</sup>, E.N. Morozova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lugansk State Medical University named after St. Luka, Lugansk, Ukraine;

<sup>2</sup>National Research University "Belgorod State University", Belgorod, Russia

e-mail: vlad\_luzin@i.ua

*The aim of the paper was to study the ultrastructure of the mandibular bone mineral in rats after 60 days of sodium benzoate injection and ionizing radiation, both as individual experimental factors and in combination, and also to examine the effects sea-buckthorn oil as a potential corrector.*

*Materials and Methods.* The authors examined 240 white adult male rats, which were divided into 8 groups: Group 1 – control animals; Group 2 – animals exposed to intragastric sodium benzoate (60 days); Group 3 – rats exposed to ionizing radiation (total dose 4 Gy), Group 4 – animals exposed to both experimental factors; Group 5 – rats treated with sea buckthorn oil (300 mg/day/kg); Groups 6–8 – animals who received sea buckthorn oil (300 mg/day/kg) on the background of isolated and combined experimental effects. The ultrastructure of the mandibular bone mineral was studied by X-ray diffraction method.

*Results.* In Group 2, the authors revealed an increase in the size of the unit cells along the axes *a* and *c* by 0.11, 0.11, 0.10 and 0.14, 0.16, 0.14 %, respectively, an increase of crystallite sizes by 3.56, 3.50 and 4.02 % (1–15 days of the readaptation period) and a decrease in the microtexturing coefficient by 4.74, 4.81, 4.28 and 3.84 % (1–30 days). These factors indicate destabilization of bone mineral crystal lattice. Groups 3 and 4 revealed the same dynamics of changes in unit cell size, crystallites, and microtexturing coefficient of the bone mineral. However, the amplitude of indicator changes was higher, and the effect was longer during the readaptation period. This indicates stronger structural damage of the biomineral crystal lattice. The use of sea buckthorn oil as a corrector resulted in decrease of adverse experimental effects on the ultrastructure of mandibular bone mineral. The recovery of the biomineral crystal lattice was faster during the entire period of readaptation, especially during 7–30 days, which was primarily associated with an increase in the order of the crystal lattice.

**Keywords:** rat, sodium benzoate, ionizing radiation, sea buckthorn oil, mandible, bone mineral, ultrastructure.

### References

1. Sarafanova L.A. *Pishchevye dobavki: entsiklopediya* [Food supplements: Encyclopedia]. St. Petersburg: GIORD; 2004. 808 (in Russian).
2. Linke B.G.O., Casagrande T.A.C., Cardoso L.A.C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. *African Journal of Biotechnology*. 2018; 17 (10): 306–310.
3. Ikarashi Y., Uchino T., Nishimura T. Analysis of preservatives used in cosmetic products: salicylic acid, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, potassium sorbate, phenoxyethanol, and parabens. *Kokuritsu Iyakuin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2010; 128: 85–90.

4. Martov V.Yu., Okorokov A.N. *Lekarstvennyye sredstva v praktike vracha* [Pharmaceuticals in doctor's practice]. 2-e izd. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2010. 1008 (in Russian).
5. Shahmohammadi M., Javadi M., Nassiri-Asl M. An Overview on the Effects of Sodium Benzoate as a Preservative in Food Products. *Biotechnology and Health Sciences*. 2016; 3 (3): e35084.
6. Pongsavee M. *Effect of Sodium Benzoate Preservative on Micronucleus Induction, Chromosome Break, and Ala40Thr Superoxide Dismutase Gene Mutation in Lymphocytes*. *BioMed. Research International*. 2015: 1–5.
7. Khoshnoud M.J., Siavashpour A., Bakhshizadeh M., Rashedinia M. Effects of sodium benzoate, a commonly used food preservative, on learning, memory, and oxidative stress in brain of mice. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2018; 32: e22022.
8. Afshar M., Moallem S.A., Taheri M.H., Shahsavan M., Sukhtanloo F., Salehi F. Effect of long term consumption of sodium benzoate before and during pregnancy on growth indexes of fetal balb/c mice. *Mod. Care J.* 2013; 9 (3): 173–180.
9. Saatci C., Erdem Y., Bayramov R., Akalın H., Tascioglu N., Ozkul Y. Effect of sodium benzoate on DNA breakage, micronucleus formation and mitotic index in peripheral blood of pregnant rats and their newborns. *Biotechnology and biotechnological equipment*. 2016; 30 (6): 1179–1183.
10. Monanu M.O., Uwakwe A.A., Onwubiko D. In vitro effects of sodium benzoate on the activities of aspartate and alanine amino transferases, and alkaline phosphatase from human erythrocytes of different genotypes. *Biokemistri*. 2005; 17 (1): 33–38.
11. Piper J.D., Piper P.W. Benzoate and Sorbate Salts: A Systematic Review of the Potential Hazards of These Invaluable Preservatives and the Expanding Spectrum of Clinical Uses for Sodium Benzoate. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2017; 16 (5).
12. *International Programme on Chemical Safety. Concise international chemical assessment document № 26. Benzoic acid and sodium benzoate*. Geneva; 2000.
13. Little M.P. Risks associated with ionizing radiation: Environmental pollution and health. *British Medical Bulletin*. 2003; 68 (1): 259–275.
14. Luzin V.I., Morozov V.N. Sovremennyye predstavleniya o morfofunktsional'noy organizatsii nizhney chelyusti krysa [Modern ideas about the morphofunctional organization of the rats' mandible]. *Ukrains'kiy morfologichniy al'manakh*. 2011; 9 (4): 161–166 (in Russian).
15. Rybolovlev Yu.R., Rybolovlev R.S. Dozirovanie veshchestv dlya mlekoopitayushchikh po konstante biologicheskoy aktivnosti [Substances dosing for mammals according to the biological activity constant]. *Doklady AN SSSR*. 1979; 247 (6): 1513–1516 (in Russian).
16. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose*: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg; 1986. 52.
17. Mirkin L.I. *Rentgenostrukturnyy analiz. Inditsirovanie rentgenogramm: spravochnoe rukovodstvo* [X-ray analysis. Radiograph Indication: Reference Guide]. Moscow: Nauka; 1981. 496 (in Russian).
18. Mikheev V.I. *Rentgenometricheskii opredelitel' mineralov* [X-ray mineral determinant]. Moscow: Gosgeoltekhizdat; 1957. 868 (in Russian).
19. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Exsel* [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kiev: Morion; 2000. 320 (in Russian).
20. Trukhacheva N.V. *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica* [Mathematical statistics in biomedical research using Statistica software]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 379 (in Russian).
21. Justel A., Pena D., Zamar R. A multivariate Kolmogorov-Smirnov test of goodness of fit. *Statistics and probability letters*. 1997; 35 (3): 251–259.
22. Luzin V.I., Kochubey A.A. Vozrastnye osobennosti ul'trastrukturny biomaterialov nizhney chelyusti belykh krysov v usloviyakh timektomii [Age-specific ultrastructure of mandibular bio-minerals in white rats under thymectomy]. *Ukrains'kiy morfologichniy al'manakh*. 2011; 9 (3): 168–170 (in Russian).
23. Goremykina N.V., Vereshchagin A.L., Koshelev Yu.A. Svoystva oblepikhovogo masla, poluchennogo fermentativnym gidrolizom [Qualities of sea buckthorn oil obtained by enzymatic hydrolysis]. *Polzovnovskiy vestnik*. 2013; 1: 248–249 (in Russian).

24. Iztleuov M.K., Iztleuov E.M., Ismailova I.V. Vliyanie oblepikhovogo masla i lipoevoy kisloty na morfofunktsional'nye pokazateli reproduktivnoy sistemy krysov pri khrom-indutsirovannom mikroelementoze [Influence of sea buckthorn oil and lipoic acid on morphofunctional indicators of reproductive system of male rats with chromium-induced microelementosis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 7 (4): 124–126 (in Russian).
25. Olas B., Skalski B., Ulanowska K. The Anticancer Activity of Sea Buckthorn (*Elaeagnus rhamnoides* (L.) A. Nelson). *Frontiers in Pharmacology*. 2018; 9: art. 232.
26. Olas B. The beneficial health aspects of sea buckthorn (*Elaeagnus rhamnoides* (L.) A. Nelson) oil. *Journal of Ethnopharmacology*. 2018; 213: 183–190.
27. Zielińska A., Nowak I. Abundance of active ingredients in sea-buckthorn oil. *Lipids Health Dis*. 2017; 16 (1): 95.
28. Zeb A., Ullah S. Sea buckthorn seed oil protects against the oxidative stress produced by thermally oxidized lipids. *Food Chem*. 2015; 186: 6–12.

УДК 59.084

DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22701

## ДЕЙСТВИЕ ЭКЗОПОЛИСАХАРИДОВ МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ НА ПРОЦЕСС ЗАЖИВЛЕНИЯ ОЖОГОВ У КРЫС

Н.А. Фокина<sup>1</sup>, Г.Т. Урядова<sup>1</sup>, А.Ю. Тяпкин<sup>1</sup>, Л.Н. Шорина<sup>2</sup>, Л.В. Карпунина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова»,  
г. Саратов, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет  
им. Н.Г. Чернышевского», г. Саратов, Россия

e-mail: fockina.nadejda@yandex.ru

*Цель исследования – изучить влияние экзополисахаридов (ЭПС) молочнокислых бактерий *Lactococcus lactis* B-1662 и *Streptococcus thermophilus* на заживление ожогов у самок белых крыс.*

*Материалы и методы. Использовали ЭПС *Lactococcus lactis* B-1662 и *Streptococcus thermophilus*, 5 % декспантенол. Животные (самки белых крыс), взятые для эксперимента, были разбиты на 5 групп: 1-я группа – без ожога, 2-я группа – с ожогом, 3-я группа – ожог и коммерческий препарат 5 % декспантенол, 4-я группа – ожог и 0,6 % раствор ЭПС *L. lactis* B-1662, 5-я группа – ожог и 0,6 % раствор ЭПС *S. thermophilus*. Ожог моделировали под эфирным наркозом на межлопаточном пространстве крысы дном пробирки, наполненной кипящей водой (2/3 объема) в течение 30 с (ожог степени IIIa). Для определения микрофлоры брали смывы с поверхности ожогов в течение всего эксперимента (28 сут).*

*Результаты. У животных с ожогом (2-я группа) через 10 сут наблюдали сокращение площади корки, а полное заживление ожога и восстановление шерстного покрова происходило через 28 сут. В 3-й группе крыс площадь ожоговой корки начала уменьшаться только с 14-х сут, однако полное восстановление шерстного покрова наблюдали через 25 сут. У крыс 4-й и 5-й групп, леченых ЭПС *L. lactis* B-1662 и *S. thermophilus*, значительное сокращение площади ожога наблюдали уже на 3-и и 1-е сут соответственно с окончательным заживлением к 23-м сут. Изучение микрофлоры показало, что количество мезофильных аэробных и факультативных анаэробных микроорганизмов в 5-й группе крыс, раны которых обрабатывали ЭПС *S. thermophilus*, к моменту заживления раны было в 1,25 раза меньше по сравнению с другими группами крыс. При обработке ран ЭПС *L. lactis* B-1662 и *S. thermophilus* отмечали также значительное уменьшение количества бактерий группы кишечной палочки и стафилококка относительно других групп.*

*Выводы. Таким образом, ЭПС *Lactococcus lactis* B-1662 и *Streptococcus thermophilus* способствуют заживлению ожогов степени IIIa у крыс с полным восстановлением кожно-шерстного покрова, при этом отмечается значительное уменьшение числа бактерий группы кишечной палочки и стафилококков. Наилучший регенерирующий эффект выявлен в отношении ЭПС *S. thermophilus*.*

**Ключевые слова:** молочнокислые бактерии, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, экзополисахариды, крысы, ожог.

**Введение.** В последние годы полисахариды всё шире находят применение в медицине, ветеринарии, фармацевтической, пищевой, химической, текстильной промышленности, при добыче нефти и в ряде других областей народного хозяйства. Среди полисахаридов различного происхождения значительное место занимают экзополисахариды (ЭПС), продуцируемые бактериями. Все это требует от исследователей не только изыскания новых

источников получения, но также и изучения их свойств. В состав многих препаратов, применяемых в медицине и ветеринарии, входят ЭПС различных бактерий [1–3]. Значительное внимание уделяется ЭПС молочнокислых бактерий, поскольку, как известно из литературы, они обладают антимикробными, иммуномодулирующими, ранозаживляющими свойствами [3–6], но эти сведения немногочисленны и касаются в основном лактобацилл [6].

**Цель исследования.** Изучение влияния экзополисахаридов молочнокислых бактерий *Lactococcus lactis* В-1662 и *Streptococcus thermophilus* на процесс заживления ожогов у крыс.

**Материалы и методы.** В работе использовали ЭПС, выделенные нами ранее [7, 8] из культуры *Lactococcus lactis* В-1662, полученной из Всероссийской коллекции микроорганизмов (г. Пушкино), и культуры *Streptococcus thermophilus*, полученной из ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности» (г. Москва), а также коммерческий препарат – 5 % декспантенол в форме крема («Пантодерм», АО «АКРИХИН», Россия).

Исследование проводили на белых беспородных крысах-самках массой 270–300 г, прошедших карантин в течение 14 сут. Крысы находились в виварии при одинаковых условиях содержания и кормления. Экспериментальные исследования выполнены в соответствии с требованиями федерального закона от 01.12.1999 «О защите животных от жестокого обращения» и положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986). За сутки до эксперимента крысы были продепилированы путем выщипывания обозначенной для ожога поверхности. Для проведения эксперимента крысы были разделены на 5 групп (n=6): 1-я группа – животные без ожога; 2-я группа – животные, у которых вызывали ожог; 3-я группа – животные, у которых вызывали ожог и которым после ожога наносили коммерческий препарат – 5 % декспантенол; 4-я группа – животные, которым после ожога наносили 0,6 % раствор ЭПС *L. lactis* В-1662; 5-я группа – животные, которым после ожога наносили 0,6 % раствор ЭПС *S. thermophilus*. Моделирование ожога проводили под эфирным наркозом на межлопаточном пространстве крысы дном пробирки с кипящей водой (2/3 объема) площадью 2×2 см<sup>2</sup> [9] в течение 30 с (ожог степени IIIa). Нанесение 5 % декспантенола и бактериальных ЭПС проводили сразу же после моделирования ожога и далее ежедневно в течение 28 сут эксперимента. О процессе заживления

ожога судили по оценке площади ожога и застывания ран [9], которую проводили на 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21 и 28-е сут. Для определения количества мезофильных аэробных и факультативных анаэробных микроорганизмов (МАФАНМ) в смывах с поверхности ожоговых ран использовали мясо-пептонный агар; для бактерий группы кишечной палочки (БГКП) – среды Кесслер и Эндо; для стафилококков – солевой бульон и желточно-солевой агар. Смывы для определения микрофлоры брали в течение эксперимента также через 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21 и 28 сут.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью методов параметрического и непараметрического анализа с использованием пакетов прикладных программ Statistica 8.0 for Windows (StatSoft-Russia) и Microsoft Office Excel 2007.

**Результаты и обсуждение.** В процессе исследований было показано, что процессы заживления в группах животных существенно отличались (табл. 1). Во 2-й группе животных, у которых вызывали ожог, через 1 сут образовывалась небольшая сухая корка темно-красного цвета с ровными краями. Цвет и форма корки (струпа) оставались неизменными в течение всего эксперимента, отслоения струпа не происходило. На 7-е сут отмечали прорастание шерстки на месте ожога. Через 10 сут наблюдали сокращение площади корки. Полное заживление ожога и восстановление шерстного покрова у крыс этой группы происходило через 28 сут.

При нанесении 5 % декспантенола животным (группа 3) наблюдали идентичную группе 2 картину. Также через сутки образовывалась корка темно-красного цвета с ровными краями, площадь которой начинала уменьшаться с 14-х сут. Отшелушивания корки на протяжении всего эксперимента не происходило. Прорастание шерстки также наблюдали на 7-е сут. Заживление раны происходило к 25-м сут, как видно из табл. 1, а шерстный покров полностью восстанавливался к 28-м сут эксперимента.

При нанесении на ожоговую рану животным ЭПС *L. lactis* В-1662 (группа 4) через 1 сут также наблюдали образование корки красного цвета с ровными краями. Начиная

уже с 1-х сут происходило уменьшение площади ожога (табл. 1). На 5-е сут было замечено прорастание шерсти на поверхности ожога. На 7-е сут наблюдали отшелушивание корки, а на 10-е сут – ее отслоение. На 23-е сут отмечали полное заживление и зарастание шерстью ожоговых ран.

При нанесении ЭПС *S. thermophilus* животным (группа 5) также через сутки наблюдали уменьшение площади раны (табл. 1). Однако, как видно из табл. 1, площадь раны была значительно меньше, чем у животных 4-й группы, раны которых обрабатывали ЭПС *L. lactis*

В-1662. На 5-е сут начиналось более интенсивное прорастание шерсти у крыс по сравнению с животными 4-й группы. Слушивание и отслоение корки наблюдали в то же время, что и у животных 4-й группы, – на 7-е сут. Заживление раны и полное восстановление шерстного покрова наблюдали также на 23-е сут, как и в случае обработки ран ЭПС *L. lactis* В-1662 (4-я группа). Однако было замечено, что в случае обработки ран ЭПС *S. thermophilus* шерстный покров визуально был более густой и равномерный, чем у крыс, раны которых обрабатывали ЭПС *L. lactis* В-1662.

Таблица 1

Влияние экзополисахаридов *L. lactis* В-1662 и *S. thermophilus* на ожоги у крыс

Время, сут	Площадь ожога, см <sup>2</sup>			
	2-я группа, ожог	3-я группа, ожог + 5 % декспантенол	4-я группа, ожог + ЭПС <i>L. lactis</i> В-1662	5-я группа, ожог + ЭПС <i>S. thermophilus</i>
1	2,80±0,10	2,40±0,20	2,20±0,10*	1,50±0,20*
3	3,00±0,30	3,00±0,20	1,50±0,22*	1,50±0,20*
5	2,40±0,20	2,60±0,30	1,50±0,20*	1,20±0,30*
7	2,10±0,22	2,50±0,21	1,25±0,08*	1,10±0,30*
10	0,50±0,12	2,00±0,14*	1,20±0,13*	1,10±0,12*
14	0,40±0,12	0,20±0,08	0,20±0,05	0,20±0,14
21	0,10±0,05	0,08±0,17	0,02±0,05*	0,02±0,05*
23	0,10±0,05	0,10±0,05	-	-
25	0,10±0,05	-	-	-
28	-	-	-	-

Примечание. \* –  $p \leq 0,05$  относительно 2-й группы.

Важным показателем в заживлении ожогов является изменение состава микрофлоры, поскольку основной причиной осложнений ожогов служат инфекции, вызванные чаще всего бактериями группы кишечной палочки, стафилококками и др. [10–13]. В связи с этим значительный интерес представляло исследование микрофлоры (общей обсемененности МАФАНМ, БГКП и стафилококками) смывов с поверхности ран у крыс всех групп.

В процессе исследований выявлено, что значительных изменений микрофлоры при

изучении количества МАФАНМ у животных большинства групп не происходило. Исключение составляли животные 5-й группы, раны которых обрабатывали ЭПС *S. thermophilus*. У них к моменту заживления раны количество МАФАНМ было в 1,25 раза меньше по сравнению с другими группами крыс. Небольшое увеличение количества МАФАНМ наблюдали во 2, 3, 4 и 5-й группах животных (табл. 2) в период с 3-х по 21-е сут. Возможно, это объясняется разгаром инфекционного процесса.

Таблица 2

**Влияние экзополисахаридов *L. lactis* В-1662 и *S. thermophilus* на количество МАФАНМ на поверхности ожогов у крыс, КОЕ/мл**

Время, сут	1-я группа, без ожога (интактная)	2-я группа, ожог	3-я группа, ожог + 5 % декспантенол	4-я группа, ожог + ЭПС <i>L. lactis</i> В-1662	5-я группа, ожог + ЭПС <i>S. thermophilus</i>
1	$(2,5 \pm 0,20) \times 10^5$	$(2,5 \pm 0,21) \times 10^5$	$(3,5 \pm 0,22) \times 10^5*$	$(2,5 \pm 0,29) \times 10^5*$	$(2,5 \pm 0,24) \times 10^5*$
3	$(2,5 \pm 0,21) \times 10^5$	$(3,0 \pm 0,12) \times 10^5$	$(4,5 \pm 0,26) \times 10^5$	$(3,0 \pm 0,16) \times 10^5*$	$(2,5 \pm 0,22) \times 10^5*$
5	$(2,5 \pm 0,21) \times 10^5$	$(4,0 \pm 0,21) \times 10^5*$	$(6,0 \pm 0,33) \times 10^5$	$(4,0 \pm 0,24) \times 10^5*$	$(3,0 \pm 0,29) \times 10^5*$
7	$(2,5 \pm 0,21) \times 10^5$	$(6,0 \pm 0,25) \times 10^5*$	$(7,0 \pm 0,24) \times 10^5*$	$(5,0 \pm 0,21) \times 10^5*$	$(4,0 \pm 0,22) \times 10^5*$
10	$(2,5 \pm 0,21) \times 10^5$	$(5,0 \pm 0,13) \times 10^6*$	$(6,0 \pm 0,21) \times 10^6*$	$(5,0 \pm 0,21) \times 10^5*$	$(4,0 \pm 0,22) \times 10^5*$
14	$(2,5 \pm 0,21) \times 10^5$	$(4,0 \pm 0,17) \times 10^5*$	$(5,0 \pm 0,24) \times 10^5*$	$(5,0 \pm 0,26) \times 10^5*$	$(4,0 \pm 0,37) \times 10^5*$
21	$(2,5 \pm 0,21) \times 10^5$	$(2,5 \pm 0,12) \times 10^5*$	$(4,0 \pm 0,13) \times 10^5$	$(2,5 \pm 0,11) \times 10^5*$	$(2,0 \pm 0,13) \times 10^5*$
28	$(2,5 \pm 0,21) \times 10^5$	$(2,5 \pm 0,21) \times 10^5*$	$(2,5 \pm 0,21) \times 10^5*$	$(2,5 \pm 0,21) \times 10^5*$	$(2,0 \pm 0,21) \times 10^5*$

**Примечание.** \* – различия достоверны ( $p \leq 0,05$ ) относительно 2-й группы.

При определении бактерий группы кишечной палочки, как видно из табл. 3, было обнаружено их уменьшение в группе крыс с ожогом (2-я группа) по сравнению с интактными животными (1-я группа). В 4-й и 5-й группах животных, обработанных ЭПС *L. lactis* В-1662 и *S. thermophilus* соответственно, происходило значительное их уменьшение (табл. 3).

При выявлении стафилококков на поверхности ожогов во 2-й группе животных по сравнению с интактными животными было отмечено небольшое увеличение числа бактерий (табл. 4). В 3-й группе животных количество стафилококков было практически идентично количеству бактерий во 2-й группе, однако достоверно больше, чем у крыс группы 1.

Таблица 3

**Влияние экзополисахаридов *L. lactis* В-1662 и *S. thermophilus* на количество БГКП на поверхности ожогов у крыс, КОЕ/мл**

Время, сут	1-я группа, без ожога (интактная)	2-я группа, ожог	3-я группа, ожог + 5 % декспантенол	4-я группа, ожог + ЭПС <i>L. lactis</i> В-1662	5-я группа, ожог + ЭПС <i>S. thermophilus</i>
1	$(2,0 \pm 0,20) \times 10^3$	$(1,0 \pm 0,20) \times 10^3 \bullet$	$(1,0 \pm 0,20) \times 10^3$	$(1,0 \pm 0,20) \times 10^3$	$(1,0 \pm 0,20) \times 10^3$
3	$(5,0 \pm 0,12) \times 10^3$	$(3,0 \pm 0,12) \times 10^3 \bullet$	$(1,0 \pm 0,26) \times 10^4*$	$(3,0 \pm 0,21) \times 10^3$	$(2,0 \pm 0,22) \times 10^3*$
5	$(5,0 \pm 0,21) \times 10^3$	$(4,0 \pm 0,21) \times 10^3 \bullet$	$(2,0 \pm 0,33) \times 10^4*$	$(3,0 \pm 0,20) \times 10^3*$	$(1,0 \pm 0,29) \times 10^3*$
7	$(1,0 \pm 0,25) \times 10^4$	$(1,0 \pm 0,25) \times 10^4$	$(2,0 \pm 0,24) \times 10^4*$	$(1,0 \pm 0,25) \times 10^3*$	$(1,0 \pm 0,22) \times 10^3*$
10	$(1,0 \pm 0,13) \times 10^4$	$(1,0 \pm 0,13) \times 10^4$	$(1,0 \pm 0,21) \times 10^4$	$(1,0 \pm 0,21) \times 10^3*$	$(1,0 \pm 0,22) \times 10^3*$
14	$(1,0 \pm 0,17) \times 10^4$	$(1,0 \pm 0,17) \times 10^4$	$(1,0 \pm 0,24) \times 10^4$	$(1,0 \pm 0,17) \times 10^3*$	$(1,0 \pm 0,37) \times 10^3*$
21	$(1,0 \pm 0,12) \times 10^4$	$(1,0 \pm 0,20) \times 10^4$	$(1,0 \pm 0,13) \times 10^4$	$(1,0 \pm 0,12) \times 10^3*$	$(1,0 \pm 0,13) \times 10^3*$
28	$(1,0 \pm 0,12) \times 10^4$	$(1,0 \pm 0,12) \times 10^4$	$(1,0 \pm 0,13) \times 10^4$	$(1,0 \pm 0,12) \times 10^3*$	$(1,0 \pm 0,13) \times 10^3*$

**Примечание.** \* –  $p \leq 0,05$  относительно 2-й группы;  $\bullet$  –  $p \leq 0,05$  относительно 1-й группы.

Таблица 4

**Влияние экзополисахаридов *L. lactis* В-1662 и *S. thermophilus* на количество стафилококков на поверхности ожогов у крыс, КОЕ/мл**

Время, сут	1-я группа, без ожога (интактная)	2-я группа, ожог	3-я группа, ожог + 5 % декспантенол	4-я группа, ожог + ЭПС <i>L. lactis</i> В-1662	5-я группа, ожог + ЭПС <i>S. thermophilus</i>
1	$(1,0 \pm 0,20) \times 10^5$	$(1,0 \pm 0,20) \times 10^3 \bullet$	$(1,0 \pm 0,20) \times 10^3$	$(1,0 \pm 0,20) \times 10^3$	$(1,0 \pm 0,22) \times 10^3$
3	$(2,0 \pm 0,12) \times 10^5$	$(2,0 \pm 0,12) \times 10^5 \bullet$	$(3,0 \pm 0,24) \times 10^5 *$	$(2,0 \pm 0,21) \times 10^4 *$	$(2,0 \pm 0,12) \times 10^4 *$
5	$(2,0 \pm 0,21) \times 10^5$	$(3,0 \pm 0,21) \times 10^5 \bullet$	$(4,0 \pm 0,21) \times 10^5 *$	$(4,0 \pm 0,20) \times 10^4 *$	$(3,0 \pm 0,20) \times 10^4 *$
7	$(2,0 \pm 0,25) \times 10^5$	$(5,0 \pm 0,25) \times 10^5 \bullet$	$(6,0 \pm 0,25) \times 10^5 *$	$(4,0 \pm 0,25) \times 10^4 *$	$(2,0 \pm 0,27) \times 10^4 *$
10	$(2,0 \pm 0,13) \times 10^5$	$(4,0 \pm 0,13) \times 10^5 \bullet$	$(5,0 \pm 0,13) \times 10^5 *$	$(2,0 \pm 0,21) \times 10^4 *$	$(1,0 \pm 0,21) \times 10^4 *$
14	$(2,0 \pm 0,17) \times 10^5$	$(3,0 \pm 0,17) \times 10^5 \bullet$	$(4,0 \pm 0,24) \times 10^5 *$	$(1,0 \pm 0,17) \times 10^3 *$	$(1,0 \pm 0,15) \times 10^3 *$
21	$(1,0 \pm 0,12) \times 10^5$	$(2,0 \pm 0,12) \times 10^5 \bullet$	$(3,0 \pm 0,13) \times 10^5 *$	$(1,0 \pm 0,12) \times 10^3 *$	$(1,0 \pm 0,20) \times 10^3 *$
28	$(1,0 \pm 0,12) \times 10^5$	$(2,0 \pm 0,12) \times 10^5 \bullet$	$(2,0 \pm 0,13) \times 10^5 *$	$(1,0 \pm 0,12) \times 10^3 *$	$(1,0 \pm 0,12) \times 10^3 *$

**Примечание.** \* –  $p \leq 0,05$  относительно 2-й группы;  $\bullet$  –  $p \leq 0,05$  относительно 1-й группы.

В группах крыс 4 и 5, обработанных ЭПС *L. lactis* В-1662 и *S. thermophilus*, было обнаружено значительное снижение числа стафилококков по сравнению со 2-й и 3-й группами. Следует отметить, что нагноения ран ни в одной группе крыс не происходило.

**Закключение.** Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что ЭПС *Lactococcus lactis* В-1662 и *Streptococcus thermophilus* способствуют заживлению ожогов степени IIIа у крыс с пол-

ным восстановлением кожно-шерстного покрова, при этом отмечается значительное уменьшение числа бактерий группы кишечной палочки и стафилококков. Наилучший регенерирующий эффект выявлен в отношении ЭПС *S. thermophilus*. Способность исследуемых ЭПС оказывать положительное влияние на заживление ожоговых ран у животных в перспективе может найти применение в медицине и ветеринарной практике.

### Литература

1. Ботвинко И.В. Экзополисахариды бактерий. Успехи микробиологии. 1985; 20: 79–122.
2. Ермольева З.В., Вайсберг Г.Е. Стимуляция неспецифической резистентности организма и бактериальные полисахариды. М.: Медицина; 1976. 184.
3. Ширококов В.П. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Винница: Нова Книга; 2015. 896.
4. Онищенко Г.Г., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С., Поспелова В.В. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии. М.: ГОУ ВУНМЦ Минздрава РФ; 2002. 608.
5. Мизина П.Г. Фитопленки в фармации и медицине. Фармация. 2000; 5–6: 38–40.
6. Правдивцева М.И., Карпунина Л.В., Бухарова Е.Н. Влияние лаксаранов на процесс заживления ран у животных. Аграрная наука в XXI веке: проблемы и перспективы: сб. науч. статей VI Всероссийской науч.-практ. конф. Саратов; 2012: 82–84.
7. Фокина Н.А., Урядова Г.Т., Карпунина Л.В. Влияние условий культивирования на продукцию экзополисахарида *Streptococcus thermophilus*. Известия Саратовского ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2018; 18 (2): 179–181.
8. Фокина Н.А., Урядова Г.Т., Карпунина Л.В. Выделение экзополисахарида из *Lactococcus lactis* при различных условиях культивирования. Аграрный научный журнал. 2016; 12: 40–42.

9. Пономарь Н.С. Влияние препарата ионизированного серебра на репаративную регенерацию кожи и подлежащих тканей при моделировании термических и химических ожогов у крыс. Биомедицина. 2012; 1: 143–148.
10. Вазина И.П., Вазина В.А., Зудина Т.И. Шок и сепсис как причины смерти обожженных. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1988; 140 (6): 58–62.
11. Herruzo-Cabrera R., Garcia-Torres V., Garcia-Caballero J., Fernandez-Arjona M., Mariscal-Sistia-ga F., Rey-Calero J. Intensive decolonization effect on the microbiological flora of burn patients admitted to a burn intensive care unit. Annals of burns and fire disasters. 1997; 10 (3): 146–151.
12. Merrell S.W., Saffle J.R., Larson C.M., Sullivan J.J. The declining incidence of fatal sepsis following thermal injury. The journal of trauma. 1989; 10: 1362–1366.
13. Воробьев А.В., Быков А.С., Пашков Е.П., Рыбакова А.М. Микробиология. М.: Медицина; 2003. 336.

## EFFECT OF EXOPOLYSACCHARIDES OF LACTIC ACID BACTERIA ON BURN HEALING IN RATS

N.A. Fokina<sup>1</sup>, G.T. Uryadova<sup>1</sup>, A.Yu. Tyapkin<sup>1</sup>, L.N. Shorina<sup>2</sup>, L.V. Karpunina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Vavilov Agrarian University, Saratov, Russia;

<sup>2</sup>Saratov State University named after N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russia

e-mail: fockina.nadejda@yandex.ru

*The aim of the paper is to study the effects of exopolysaccharides (EPS) of lactic acid bacteria Lactococcus lactis B-1662 and Streptococcus thermophilus on burn healing in female white rats.*

*Materials and Methods.* We used EPS of Lactococcus lactis B-1662 and Streptococcus thermophilus, 5 % dexpanthenol. Experimental animals (female white rats) were divided into 5 groups: Group 1 – without burns, Group 2 – with burns, Group 3 – burns treated with 5 % dexpanthenol, Group 4 – burns treated with 0.6 % solution of EPS of L. lactis B-1662, Group 5 – burns treated with 0.6 % solution of EPS of S. thermophilus. The 3<sup>rd</sup>-degree burns were simulated under ether anesthesia on the interscapular space with the test glass filled with boiling water (2/3 volume; 30 seconds). To determine the microflora, washings were taken daily from the burn surface during the experiment (28 days).

*Results.* The animals belonging to Group 2 demonstrated the reduction of the crustlike surface of a healing skin lesion in 10 days, but the complete burn healing and restoration of the body hair coat was observed only after 28 days. In rats belonging to Group 3, the reduction of the crustlike surface was marked only in 14 days, however, the complete restoration of the body hair coat was observed after 25 days. In rats belonging to Groups 4 and 5, treated with EPS of L. lactis B-1662 and S. thermophilus, a significant reduction in the burn area was observed as soon as the 3<sup>rd</sup> and the 1<sup>st</sup> days. Complete healing was noticed by the 23<sup>rd</sup> day. The study of microflora showed that the number of mesophilic aerobic and facultative anaerobic microorganisms in Group 5 (the wounds were treated with EPS of S. thermophiles) by the time of wound healing was 1.25 times as small as in other groups of rats. Treating wounds with EPS of L. lactis B-1662 and S. thermophilus also led to a significant decrease in the number of Escherichia coli bacteria and staphylococcus in comparison with other groups.

*Conclusion.* Thus, exopolysaccharides of Lactococcus lactis B-1662 and Streptococcus thermophilus contribute to the 3<sup>rd</sup>-degree burn healing in rats, to complete restoration of cutaneous and body hair coat, and to significant decrease in the number of Escherichia coli and Staphylococcus bacteria. The best regenerating effect was revealed while treating rats with EPS of S. thermophilus.

**Keywords:** lactic acid bacteria, Lactococcus lactis, Streptococcus thermophilus, exopolysaccharides, rats, burns.

### References

1. Botvinko I.V. Ekzopolisakharidy bakteriy [Bacterial exopolysaccharides]. *Uspekhi mikrobiologii*. 1985; 20: 79–122 (in Russian).
2. Ermol'eva Z.V., Vaysberg G.E. *Stimulyatsiya nespetsificheskoy rezistentnosti organizma i bakterial'nye polisakharidy* [Stimulation of non-specific body resistance and bacterial polysaccharides]. Moscow: Meditsina; 1976. 184 (in Russian).
3. Shirobokov V.P. *Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya* [Medical microbiology, virology and immunology]. Vinnitsa: Nova Kniga; 2015. 896 (in Russian).

4. Onishchenko G.G., Aleshkin V.A., Afanas'ev S.S., Pospelova V.V. *Immunobiologicheskie preparaty i perspektivy ikh primeneniya v infektologii* [Immunobiological drugs and prospects for their use in infectiousology]. Moscow: Minzdrav RF; 2002. 608 (in Russian).
5. Mizina P.G. Fitoplenki v farmatsii i meditsine [Phytofilms in pharmacy and medicine]. *Farmatsiya*. 2000; 5–6: 38–40 (in Russian).
6. Pravdivtseva M.I., Karpunina L.V., Bukharova E.H. Vliyanie laksaranov na protsess zazhivleniya ran u zhivotnykh [Laksaran effect on wound healing in animals]. *Agrarnaya nauka v XXI veke: problemy i perspektivy: sb. nauch. statey VI Vserossiyskoy nauch.-prakt. konf.* [Agrarian science in the 21<sup>st</sup> century: Problems and prospects: Proceedings of the 6<sup>th</sup> All-Russian research-to-practice conference]. Saratov; 2012: 82–84 (in Russian).
7. Fokina N.A., Uryadova G.T., Karpunina L.V. Vliyanie usloviy kul'tivirovaniya na produktsiyu ekzopolisakharida *Streptococcus thermophilus* [The effect of cultivation conditions on exopolysaccharide of *Streptococcus thermophilus*]. *Izvestiya Sarat. un-ta. Nov. ser. Ser. Khimiya. Biologiya. Ekologiya*. 2018; 18 (2): 179–181 (in Russian).
8. Fokina N.A., Uryadova G.T., Karpunina L.V. Vydelenie ekzopolisakharida iz *Lactococcus lactis* pri razlichnykh usloviyakh kul'tivirovaniya [Isolation of exopolysaccharide from *Lactococcus lactis* under various culture conditions]. *Agrarnyy nauchnyy zhurnal*. 2016; 12: 40–42 (in Russian).
9. Ponomar' N.S. Vliyanie preparata ionizirovannogo serebra na reparativnuyu regeneratsiyu kozhi i podlezhashchikh tkaney pri modelirovanii termicheskikh i khimicheskikh ozhogov u krysv [Effect of ionized silver on reparative regeneration of the skin and underlying tissues while simulating thermal and chemical burns in rats]. *Biomeditsina*. 2012; 1: 143–148 (in Russian).
10. Vazina I.R., Vazina V.A., Zudina T.I. Shok i sepsis kak prichiny smerti obozhzhennykh [Shock and sepsis as the cause of death in burned individuals]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 1988; 140 (6): 58–62 (in Russian).
11. Herruzo-Cabrera R., Garcia-Torres V., Garcia-Caballero J., Fernandez-Arjona M., Mariscal-Sistiaga F., Rey-Calero J. Intensive decolonization effect on the microbiological flora of burn patients admitted to a burn intensive care unit. *Annals of burns and fire disasters*. 1997; 10 (3): 146–151.
12. Merrell S.W., Saffle J.R., Larson C.M., Sullivan J.J. The declining incidence of fatal sepsis following thermal injury. *The journal of trauma*. 1989; 10: 1362–1366.
13. Vorob'ev A.V., Bykov A.S., Pashkov E.P., Rybakova A.M. *Mikrobiologiya* [Microbiology]. Moscow: Meditsina; 2003. 336 (in Russian).

# ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ

УДК 613.3+614.77

DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22703

## ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ НА ТЕРРИТОРИЯХ ДОБЫЧИ И ТРАНСПОРТА НЕФТИ\*

Р.А. Сулейманов<sup>1</sup>, З.Б. Бактыбаева<sup>1, 2</sup>, Т.К. Валеев<sup>1</sup>,  
Н.Р. Рахматуллин<sup>1</sup>, Д.Е. Иванов<sup>3</sup>, В.Ф. Спирин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»,  
г. Уфа, Россия;

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

<sup>3</sup>ФБУН «Саратовский научно-исследовательский институт сельской гигиены», г. Саратов, Россия

e-mail: baktybaeva@mail.ru

В статье приведены данные научной и аналитической литературы, содержащей сведения по эколого-гигиеническому состоянию объектов окружающей среды нефтедобывающих территорий России, оценке показателей заболеваемости и риска для здоровья населения этих регионов. Поиск литературы проводился по каталогам научно-медицинской библиотеки ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», поисковым системам Интернета, электронным базам данных. Источниками явились периодические издания, монографии, справочники, государственные доклады о состоянии окружающей среды регионов Российской Федерации. В обзоре представлены результаты исследований по загрязнению атмосферного воздуха, почвенного покрова, подземных и поверхностных вод. Показано, что добываемая нефть, ее компоненты, а также токсиканты, образующиеся в процессе добычи, являются потенциальными загрязнителями окружающей среды. Основными причинами эколого-гигиенической опасности объектов нефтедобычи являются несоблюдение экологических и санитарных требований, физический и моральный износ оборудования отрасли и низкая инновационная активность нефтяных компаний. Остаются не до конца решенными проблемы использования попутного нефтяного газа, утилизации отходов бурения и ликвидации шламовых амбаров. Эколого-гигиеническое неблагополучие территорий нефтепромыслов негативно отражается на здоровье населения и формирует дополнительные риски возникновения патологии. В отдельных регионах развитие нефтедобывающей промышленности оказывает положительное влияние на социально-экономические показатели жизни населения. С повышением уровня социальной сферы, в т.ч. уровня медицинского обслуживания, снижаются темпы роста общей заболеваемости. Требуется ускоренное решение вопросов санитарной охраны окружающей среды и более детальная оценка закономерности формирования здоровья населения отдельных нефтедобывающих территорий с последующей разработкой плана мероприятий в области здравоохранения.

**Ключевые слова:** обзор, нефтедобывающие территории, санитарно-гигиеническое состояние, показатели заболеваемости, риски здоровью населения.

\* Исследования проведены при финансовой поддержке гранта РГНФ № 17-16-02010-ОГН «Эколого-гигиеническое обоснование канцерогенных рисков здоровью населения Республики Башкортостан от загрязнения объектов окружающей среды».

Россия занимает одно из первых мест в мире по добыче нефти. Месторождения нефти разбросаны по 16 нефтегазоносным провинциям (Западно-Сибирской, Волго-Уральской, Тимано-Печорской, Прикаспийской, Северо-Кавказской, Лено-Тунгусской, Восточно-Сибирской и др.) и расположены в 40 субъектах Российской Федерации (РФ). Более 65 % нефтяных месторождений сосредоточены в Западной Сибири, 17 % – в Урало-Поволжье [1, 2]. Нефтедобывающая отрасль является одной из самых экологически опасных отраслей хозяйствования. Нефть и процессы ее добычи, подготовки, хранения и транспортировки включают десятки химических веществ, присутствующих одновременно в различных комбинациях между собой и способных проникать во все объекты окружающей среды (атмосферный воздух, почвенный покров, поверхностные и подземные воды), ухудшая санитарно-гигиеническое состояние среды обитания человека [3, 4].

Целью исследования явился обзор научной и аналитической литературы, содержащей данные по эколого-гигиеническому состоянию объектов окружающей среды нефтедобывающих территорий России, оценке показателей заболеваемости и риска для здоровья населения данных регионов. Поиск литературы проводился по каталогам научно-медицинской библиотеки ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», поисковым системам Интернета, электронным базам данных. Источниками явились периодические издания, монографии, справочники, государственные доклады о состоянии окружающей среды регионов РФ.

**Источники загрязнения.** Загрязнение проявляется прежде всего непосредственно вблизи мест нефтепромыслов, т.е. на локальном уровне. Источниками загрязнения являются эксплуатационные, поглотительные и нагнетательные скважины, факелы, сжигающие попутный нефтяной газ, неэкранированные земляные амбары, шламонакопители сточных вод, поврежденные межпромысловые и магистральные трубопроводы, сточные промысловые и хозяйственные воды, аварийные выбросы, транспорт, хозяйственная деятельность (строительство дорог,

вахтовых поселков, инженерных сооружений и т.д.).

Процесс бурения и эксплуатация скважин нередко приводят к нарушению герметичности водоносных горизонтов, изменению их гидродинамического и геохимического режимов. Вследствие этого нефтяные углеводороды и буровые растворы могут проникать в подземные водоносные горизонты, используемые населением для питьевых и бальнеологических целей либо подлежащие использованию в перспективе [5].

Обезвреживание и утилизация отходов бурения не всегда производятся на должном уровне. Отмечается их сбрасывание в водные объекты, на рельеф местности или зарывание в водоохраных зонах под видом переработанных. Неликвидированные шламовые амбары (земляные ямы), используемые для сбора, обезвреживания и захоронения отходов бурения, часто являются источниками загрязнения территории. В период паводков, а также при разрушении обваловок нефть и отходы из земляных ям могут стекать в водоемы. Буровые сточные воды, жидкая фаза бурового шлама и отработанных отходов при недостаточной гидроизоляции дна и стенок амбаров просачиваются в подземные воды. Токсичные вещества из загрязненной почвы и грунтовых вод могут переходить в почвенный раствор и усваиваться растениями, поступая таким образом в пищевые цепи «почва – растение – животное – человек» [6].

Важной проблемой является утилизация попутного нефтяного газа (ПНГ), которая в основном решается путем сжигания газа на факельных установках. Продуктами сгорания или превращения веществ ПНГ являются такие вредные вещества, как сажа, 3,4-бензапирен, аммиак, оксиды азота, диоксид серы, оксид углерода, ароматические и полиароматические углеводороды, диоксины и их аналоги, соли различных металлов (ртути, железа, марганца, цинка, свинца, никеля, алюминия, титана), несгоревшая или горящая капельная нефть и др. При сжигании на факельных установках 65 % продуктов углеводородного загрязнения рассеивается в атмосфере, 20 % – поступает в водные бассейны и 15 % – в почву, нанося существенный вред

здоровью человека [7–9]. Кроме факельных установок, источниками загрязнения атмосферного воздуха являются установки подготовки нефти, дожимные насосные станции, блочные кустовые насосные станции, установки предварительного сброса воды, замерные и сепараторные установки, приустьевые площадки скважин и т.д. Выбросы до 80 % могут состоять из летучих органических соединений, среди которых встречаются высокоопасные вещества: бензол, фенол, формальдегид [10].

Огромные масштабы нефтяного загрязнения территорий связаны с разливами нефти. На месторождениях разливы происходят при вскрытии нефтепродуктивного пласта с утечкой нефти или при фонтанировании скважины. При этом вся прилегающая территория загрязняется пластовыми водами с растворенными углеводородами, нефтью, газоконденсатом [1]. Частой причиной нефтеразливов является разгерметизация нефтепроводов в результате их эксплуатации сверх нормативного срока, недостаточного вложения нефтяными компаниями средств, направляемых на реконструкцию, капитальный ремонт изношенных трубопроводов и строительство новых. Загрязнению нефтью значительных площадей способствует невозможность оперативной ликвидации последствий. В результате аварий в окружающую среду попадает большое количество нефти и химических веществ, используемых в процессе добычи и подготовки нефти к транспортировке: высокоминерализованной воды, поверхностно-активных веществ и добавок к ним, реагентов воздействия на нефтяной пласт, ингибиторов коррозии, сероводорода, полимеров, щелочей, буровых шлаков и многих других. Большинство из этих веществ геохимически активны, очень подвижны, нередко токсичны. Особую опасность представляют места пересечения трубопроводов с водными объектами. К концу XX столетия на территории России насчитывалось более 6000 таких пересечений, зачастую имеющих серьезные отклонения от проектного положения и требующих специального контроля [11–14]. По данным А.Ю. Солодовникова и А.А. Хатту, при авариях около 80 % разлившихся углеводо-

родов поступает в водные объекты и лишь 27 % из них удается нейтрализовать за счет процессов самоочищения [15].

**Уровень загрязнения атмосферного воздуха.** Как показывают исследования, в среднем на одну тонну добытой нефти приходится около 8 кг выбросов вредных веществ, которые локализуются преимущественно в регионах добычи. Например, в Тюменской области к 2011 г. было сожжено порядка 225 млрд м<sup>3</sup> ПНГ, при этом образовалось более 20 млн т вредных загрязняющих веществ. На территории Ямало-Ненецкого автономного округа, по приблизительным подсчетам, в 2012 г. на факелах сожжено 250 млн м<sup>3</sup> ПНГ, что соответствует 875 тыс. т выбросов диоксида углерода (углекислого газа) в атмосферу. Для месторождений с извлекаемыми запасами 15–20 млн т в атмосферу в год поступает суммарно до 330 т монооксида углерода, оксидов азота, диоксида серы, сероводорода, смеси углеводородов и 3,4-бензапирена. В холодный период времени вклад факельных выбросов в загрязнение атмосферного воздуха составляет около 25 %, в теплый период – до 30 %. Оксид углерода (СО) при неполном сгорании нефтяного газа поступает в верхние слои атмосферы, где окисляется до СО<sub>2</sub> и участвует в создании парникового эффекта [9, 16].

По данным Роспотребнадзора по Пермскому краю, в атмосферном воздухе территорий с интенсивной нефтедобычей систематически регистрируются факты нарушения гигиенических нормативов содержания сероводорода, фенола, бензола, этилбензола и формальдегида. В целом доля нестандартных проб в отдельные годы достигает 22 %. Превышения среднесуточных допустимых концентраций свидетельствуют о том, что загрязнение носит длительный, постоянный характер [10]. А.А. Чиркова с соавт. также отмечает на нефтедобывающих территориях края неоднократные превышения максимальных разовых допустимых уровней по фенолу – до 14,3 предельно допустимой концентрации (ПДК), формальдегиду – до 12,8 ПДК, толуолу – до 4,7 ПДК, сероводороду – до 3,8 ПДК, сумме углеводородов – до 2,4 ПДК, бензолу – до 2,0 ПДК и ксилолу – до 1,8 ПДК

[17]. При этом, по мнению С.А. Чайкина, уровень концентраций диоксидов серы и азота, фенолов, ароматических и предельных углеводородов в целом не зависит от географического расположения нефтяного месторождения, длительности эксплуатации и количества источников загрязнения. В результате замеров загрязняющих веществ на нефтедобывающих территориях Пермского края из 7928 определений автором были зафиксированы единичные превышения нормативов качества воздушной среды, свидетельствующие о разовых аварийных выбросах: бензола – 1,5–2,4 ПДК, ксилола – 3,3 ПДК, фенола – 1,2–1,6 ПДК, диоксида азота – 1,1 ПДК [18].

Аналогичные результаты были получены в пределах санитарно-защитных зон объектов нефтедобычи Оренбургской области, где концентрация токсикантов в атмосферном воздухе не превышает ПДК. Экстремальные значения были связаны с возникновением аварийных ситуаций или с неблагоприятными метеорологическими условиями [19].

А.В. Иванов и Е.А. Тафеева приводят сведения о том, что в районах нефтедобычи Республики Татарстан основными загрязняющими атмосферный воздух веществами являлись сернистые соединения (сероводород, диоксид серы) и углеводороды, 90 % выбросов которых давали технологические резервуары. После замены резервуаров на объектах сбора, подготовки нефти и сточных вод, внедрения установок по улавливанию легких фракций углеводородов основные загрязняющие атмосферный воздух вещества формируются за счет деятельности автотранспорта [20].

**Уровень загрязнения почвенного покрова.** Серьезной проблемой стало загрязнение земель нефтью и нефтепродуктами в таких нефтедобывающих районах России, как Западная Сибирь, Среднее и Нижнее Поволжье. В отдельных районах Тюменской и Томской областей концентрации нефтяных углеводородов в почвах превышают фоновые значения в 150–250 раз. В Западной Сибири выявлено свыше 20 тыс. га земли, загрязненной нефтью с толщиной слоя не менее пяти сантиметров [21]. По официальной статистике, на 100 га отводимых под нефтедобычу земель 40 становятся непригодными для использо-

вания по своему назначению. Строительство одной скважины сопровождается деградацией в среднем 2000 м<sup>2</sup> поверхности почвы. Каждый амбар 10–20-летней давности в среднем содержит около 2000 м<sup>3</sup> бурового шлама и 1000 м<sup>3</sup> воды, загрязненной химическими реагентами и нефтью. Самые большие площади нефтяного загрязнения почв связаны с аварийными разливами. На территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (ХМАО-Югры) в системе нефтесбора происходило от 1600 до 2000 аварий в год. В результате одной аварии в среднем выливалось более 3 т нефтесодержащих вод [22]. Согласно «Докладу об экологической ситуации в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре в 2016 году» на нефтепроводах округа произошло 2107 аварий, а по состоянию на 01.01.2017 в «Реестр загрязненных нефтью, нефтепродуктами, подтоварной водой территорий и водных объектов» внесен 14 581 загрязненный нефтью и нефтепродуктами участок общей площадью около 2941 га [23]. Из государственного доклада «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2016 году» следует, что территориальными органами Росприроднадзора в целом по стране было зафиксировано 3048 фактов разлива нефти и ее производных. Наибольшее количество случаев было выявлено в Уральском федеральном округе (88,6 % от всех нефтеразливов). По данным Минэнерго России, на предприятиях топливно-энергетического комплекса в 2016 г. произошло 10 504 порыва нефтепроводов (в 2015 г. – 11 409). Ростехнадзором было зафиксировано 4 аварии (в 2015 г. – 5), сопровождавшихся разливами, при которых наблюдались выбросы нефти в объеме от 12 до 360 т, общая площадь загрязнения составляла от 300 м<sup>2</sup> до 4 га [24].

По данным Р.Ф. Абдрахманова, на нефтепромыслах теряется до 3,5 % добываемой нефти. При аварийных выбросах на почву попадает от 2 до 5 т нефти, от 45 до 16 300 м<sup>3</sup> рассола, загрязняя до 72 тыс. м<sup>2</sup> наземной поверхности в год [25].

На территории Республики Башкортостан (РБ) в 2015 г. при оценке уровня загрязнения почвы при аварийных ситуациях было

выявлено высокое содержание нефтепродуктов (до 6,9 г/кг) и хлорид-иона (до 0,8 %) на месте разливов нефти; очень высокий уровень загрязнения нефтепродуктами при демонтаже (35,9 г/кг) и порыве (69,7 г/кг) нефтепроводов; содержание хлорид-ионов, равное 1,3–1,9 %, на месте отказа узла задвижек водовода низкого давления [26]. И.М. Габбасова приводит данные о том, что на территории республики площадь земель, загрязненных нефтью и нефтепромысловыми сточными водами, составляет несколько десятков тысяч гектар [27].

На территориях нефтепромыслов Оренбургской области в почвенном покрове отмечается большая вариабельность содержания нефтепродуктов и хлорид-иона, возрастающая с увеличением уровня загрязнения. На аварийных участках наблюдаются концентрации, превышающие нормативные в десятки и сотни раз. В подавляющем количестве ежегодно отбираемых проб (95–97 %) содержание нефтепродуктов распределяется в диапазоне значений до 1000 мг/кг, т.е. большинство проб попадает в категорию почв с умеренным углеводородным загрязнением; низким уровнем загрязнения характеризуются от 0,3 до 3,2 % почвенных образцов, средним – от 0,2 до 1,5 %, высоким – от 0,1 до 0,5 %. К очень высокой категории загрязненности почв с концентрациями нефтепродуктов более 5000 мг/кг относятся от 3,0 до 4,5 % почвенных образцов от ежегодных выборок [19].

Оценка состояния почвенного покрова в пределах санитарно-защитных зон установок первичной подготовки нефти на территории Пермского края показала, что концентрации поллютантов сильно варьируют: нефтепродукты – от 0,1 до 36,1 г/кг; бензапирен – от 0,9 до 1109 нг/г. По мнению авторов, высокие показатели характерны для аварийных участков [28].

В Саратовской области почвы на территории нефтедобычи характеризуются превышением гигиенических нормативов по содержанию мышьяка, особенно вблизи нефтедобывающих скважин и на нерекультивированных участках после прорывов нефтепровода. По мнению авторов, повышенные

уровни мышьяка также могут быть обусловлены применением минеральных удобрений и пестицидов. Концентрации таких элементов, как марганец, свинец и ртуть, не превышают допустимых значений [29].

Отмечается, что в почвах, загрязненных нефтью и ее компонентами, происходит уменьшение содержания подвижных форм фосфора и калия [30]. Воздействие нефтяного загрязнения на комплекс почвенных микроорганизмов неоднозначно: с одной стороны, оно стимулирует рост определенных видов, с другой – снижает [31].

Согласно Р.М. Ахметову и соавт., одной из причин техногенной нагрузки на почвы является их загрязнение тяжелыми металлами и радиоактивными элементами. Если учесть, что только на нефтяных месторождениях республик Башкортостан и Татарстан добыто более 3,5 млрд т нефти и около 100 млрд м<sup>3</sup> пластовых вод, в окружающую среду попали десятки тысяч тонн токсичных тяжелых металлов и радиоактивных элементов. Поступление радия, радона и продуктов их распада при добыче нефти превосходит эмиссию радона при сжигании угля в ядерной энергетике. Техногенные радиоактивные загрязнения, связанные с нефтедобычей, проявляются и в других регионах РФ. На площадях в десятки и сотни гектаров мощность дозы гамма-излучения составляет 100–1000 мкР/ч, достигая 3 мР/ч в местах очистки технологического оборудования. Основная масса радиоактивных элементов накапливается в шламонакопителях, нефтешламовых амбарах. Порывы нефтепроводов и водоводов также сопровождаются радиоактивным загрязнением. Согласно прогнозам, при сохранении существующего положения районы нефтедобычи могут стать зонами экологического бедствия [32].

**Уровень загрязнения поверхностных и подземных вод.** Особо острой является проблема загрязнения водисточников питьевого назначения. На некоторых территориях нефтедобычи ХМАО-Югры, где на протяжении более 40 лет эксплуатируются крупные нефтяные месторождения, природный состав пресных подземных вод не позволяет использовать их для питьевого водоснабжения без предварительной водоподготовки. В воде на-

блюдаются повышенные концентрации микрокомпонентов (в т.ч. тяжелых металлов) с органолептическими и санитарно-токсикологическими признаками вредности (II и III классы опасности): хлоридов (2,6–3,9 ПДК), бромидов (1,2–2,2 ПДК), кадмия (1,5–3,0 ПДК), хрома (1,2–2,6 ПДК), свинца (1,2–2,0 ПДК) и нефтепродуктов (1,7–2,4 ПДК). На данной территории 53 % образцов воды не соответствует гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям [33, 34]. Загрязнению подвержены и поверхностные воды. В воде рек северных районов Томской области, прилегающих к районам нефтегазодобычи, отмечается превышение ПДК по нефтепродуктам, фенолу и присутствие сероводорода и метана [35]. В 25 % проб поверхностных вод на территории Уренгойского нефтегазового месторождения установлены повышенные концентрации нефтепродуктов (17,8 ПДК) и фенолов (6,0 ПДК). Превышение ПДК по химическому потреблению кислорода регистрируется в каждой пятой отобранной пробе. В 30 % проб отмечается повышенное содержание цинка (до 10 ПДК), в 45 % – повышенное содержание меди (до 4 ПДК) [36]. Из «Доклада об экологической ситуации в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре в 2017 году» следует, что в 4,3 % проб поверхностных вод зафиксированы превышения нормативов по нефтепродуктам и в основном вблизи давно разрабатываемых месторождений с повышенными показателями аварийности на трубопроводных системах [37]. В бассейн р. Оби в результате аварий ежегодно поступает до 1,5 млн т нефти. Около 1200 ручьев и 250 рек потеряли свое рыбохозяйственное значение [4, 38].

В 2008 г. в проект Программы Организации Объединенных Наций по окружающей среде были внесены такие нефтедобывающие месторождения, как Харьягинское, Торавейское, Верхневозейское, Возейское и Усинское, расположенные в бассейне р. Колвы. Данная территория являлась одной из самых загрязненных нефтепродуктами в России вследствие многократных аварий на технически неисправном магистральном нефтепроводе. Так, в 1994 г. в результате разлива более 100 тыс. т нефти по ручьям стекло в Кол-

ву и в дальнейшем вынеслось в реки Усу, Печору и Печорскую губу. В питьевых артезианских водах содержание нефтепродуктов и хлора периодически поднималось до 2 ПДК, фенолов – до 4–60 ПДК. В воде р. Колвы в течение многих лет фиксировались высокие концентрации меди (5–28 ПДК), железа (5–21 ПДК), фенола (3–12 ПДК), нефтяных углеводородов (10–15 ПДК) [14]. Согласно данным государственного доклада «О состоянии окружающей среды Республики Коми в 2017 году» на данной территории в грунтовых и субнапорных подземных водах наблюдается загрязнение алюминием (4–15 ПДК), железом (3–6 ПДК), кадмием (7 ПДК), а также увеличение уровня солеобразующих компонентов (хлоридов натрия). В 2015 г. содержание солей составляло 3,8–5,6 г/дм<sup>3</sup>, а в 2016 г. достигло 4,5–6,2 г/дм<sup>3</sup> [39].

Недопустимые уровни разовых концентраций по ксилолам (до 14 ПДК), нефтепродуктам (до 13 ПДК), толуолу (до 3 ПДК) регистрируются в поверхностных водах рядом с разрабатываемым Кокуйским нефтяным месторождением (Пермский край). Превышение ПДК по нефтепродуктам отмечается и в питьевых водах расположенного рядом населенного пункта [17]. Среднемноголетнее значение нестандартных проб питьевой воды края по санитарно-химическим показателям составляет 1,9–2,8 %, в то время как на нефтедобывающих территориях – 4,0–26,4 % [10].

Содержание нефтепродуктов в поверхностных водотоках на территориях нефтедобычи Удмуртской Республики достигает 6–8 мг/дм<sup>3</sup> (60–80 ПДК). Периодически наблюдается хлоридное загрязнение, напрямую связанное с разливами соленых вод из водонесущих коммуникаций. В подземных водах загрязнение нефтепродуктами носит площадной характер (до 0,95 мг/дм<sup>3</sup>); также имеет место повышенное содержание хлоридов (до 915 мг/дм<sup>3</sup>) [40]. В подземной воде водозаборов, расположенных на территории нефтяных месторождений республики, наблюдается превышение предельно допустимых норм по содержанию магния (3-й класс опасности), хлоридов (4-й класс опасности), сухого остатка и значению жесткости (5-й класс опасности) [41].

В Оренбургской области большая часть обследованных водных объектов характеризуется стабильным гидрохимическим режимом с удовлетворительным качеством воды, соответствующей нормативным требованиям. Превышение нормативных значений отмечается по хлоридам, сульфатам, минерализации, жесткости, окисляемости (чаще не более чем в 1,5–2,5 раза). Встречаются лишь единичные замеры с повышенным содержанием нефтепродуктов и магния [19, 42].

В Саратовской области в подземных водах, кроме нефтепродуктов, фиксируются повышенные показатели сухого остатка, общей жесткости, хлоридов, сульфатов, соединений азота, брома, железа, марганца, кальция, магния, натрия и калия. Интенсивность загрязнения в отдельных случаях достигает 100–150 ПДК. В поверхностных водах содержание нефтепродуктов фиксируется на уровне 1–7 ПДК [29].

На территориях деятельности нефтегазодобывающих предприятий Республики Татарстан в 1991–2006 гг. процент загрязненных проб поверхностных и подземных вод достигал 40 [43]. По данным Р.М. Курамшиной, для подземных вод в зоне воздействия нефтедобычи характерна высокая (до 5–10 ПДК) концентрация хлорид-ионов, сопряженная с низким содержанием в них нитрат- и сульфат-ионов [44].

В юго-западном регионе Прикаспийской впадины с развитой нефтегазовой структурой при использовании подземного способа утилизации промышленных стоков происходит локальное техногенное загрязнение подземных вод, выражающееся в изменении минерализации и концентрации различных компонентов химического состава, в повышении температуры и газового состава вод. Характерны высокие значения хлорбромного коэффициента – от 600 до 1500 [45].

Проблема обеспечения населения качественной питьевой водой остается острой на протяжении многих лет и в нефтедобывающих районах РБ. Проведенные в течение 1971–2011 гг. гидрогеологические исследования более 200 водопунктов (источники, скважины, колодцы) позволили выявить трансформацию состава подземных вод под

влиянием нефтепромыслового техногенеза. Было установлено, что с первых лет разработки месторождений наблюдается прогрессирующее осолонение пресных вод за счет хлоридов, появления несвойственных микроэлементов (брома, йода, аммония и др.), газов химического и биохимического происхождения ( $H_2S$ ,  $CH_4$ ,  $N_2$  и др.). Как подчеркивают Р.Ф. Абдрахманов и В.Г. Попов, даже небольшого количества рассолов, поступающих в пресные воды, вполне достаточно, чтобы последние стали совершенно непригодными для питьевых целей [46]. Минерализация подземных вод во многих случаях повышается и достигает 5–10 г/л, местами – 40 г/л. На один-три порядка возрастает концентрация микроэлементов (мг/л): брома – 0,5–66,5; йода – 0,7–2,2; бора – 0,5–2,9; стронция – 1,0–8,5; лития – 0,03–0,8. Снижается содержание  $O_2$ : от 8,0–10,0 до 0,1–0,5 г/л. В отдельных водопунктах присутствует  $H_2S$  (до 0,5–3,0 мг/л, местами – до 112,0 мг/л), в связи с чем значение Eh уменьшается до 340,0 мВ, а pH – до 6,2. Отмечается присутствие в подземных водах нефтепродуктов (от 0,1 до 4,5 мг/л, иногда и более). Наблюдается и изменение минерализации и химического состава поверхностных вод. Так, при выходе из Шкаповского нефтяного месторождения минерализация воды р. Ик выше 3,0 г/л, воды р. Манчарка – 6,5 г/л [25, 47].

Анализ зарегистрированных на территории республики разливов нефтяных углеводородов показал, что 70 % из них произошли в непосредственной близости от водных объектов или оказали значительное негативное воздействие на пойменные участки рек [48].

Согласно данным Т.О. Ахметова с соавт., в районе влияния производственных объектов нефтяных месторождений РБ в подземных водах наблюдаются превышения по железу (до 656,6 ПДК), хлоридам (до 99,8 ПДК), нефтепродуктам (до 42,8 ПДК), сульфатам (до 9,7 ПДК) и магнию (до 2,8 ПДК). При этом в некоторых скважинах и колодцах степень загрязнения подземных вод является опасной. Разработка нефтяных месторождений отрицательно сказывается и на качестве воды Нижнекамского водохранилища, являющегося источником питьевого водоснабжения ряда на-

селенных пунктов Республики Татарстан. Характерными загрязнителями воды водохранилища на протяжении многих лет остаются соединения марганца (до 5,8 ПДК), железа (до 2,2 ПДК), нефтепродукты (до 2,4 ПДК), трудноокисляемые органические вещества. Кратность превышения норматива по биологическому потреблению кислорода (БПК<sub>5</sub>) достигает 10,1 ПДК, химическому потреблению кислорода – 5,3 ПДК [49].

**Здоровье населения нефтедобывающих территорий.** Большинство исследователей, изучавших заболеваемость населения, проживающего в районах разработки нефтяных месторождений, считают, что эколого-гигиеническое неблагополучие территории негативно отражается на здоровье. В частности, исследования ученых Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека выявили закономерности и связи между заболеваемостью и показателями водоснабжения населения нефтяных районов Западно-Сибирского нефтегазового комплекса. В дальнейшем при комплексной оценке состояния здоровья населения в районах размещения нефтедобывающих предприятий РБ было установлено, что детская и взрослая заболеваемость в опытном районе по сравнению с контрольными (лесными и сельскохозяйственными) статистически значимо выше. При этом среди взрослого населения – в основном за счет ревматизма, гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического гастрита, а среди детского населения – за счет хронического холецистита и нефрита. Уровень первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями также статистически значимо выше в нефтедобывающих районах [50].

Как отмечает Н.М. Самутин с соавт., в результате существенного превышения предельно допустимых норм по основным видам загрязняющих химических веществ (бензолов, формальдегидов, ацетальдегидов, меди, марганца, свинца, ртути и их соединений) на нефтегазодобывающих территориях ХМАО-Югры повышены средние по стране показатели заболеваемости аллергическими, сердечно-сосудистыми, легочными и онкологическими заболеваниями, выявлены новые

монофакторные и мультифакторные заболевания. Токсические свойства новых химических реагентов вызывают перерождение соматических хронических заболеваний в онкологические [6].

Смертность и уровень злокачественных новообразований выше, чем в среднем по республике, и среди населения юго-востока Республики Татарстан, где сосредоточены месторождения нефти. Анализ более 120 тыс. историй болезни детей, родившихся и проживающих в различных регионах республики, показал тенденцию роста частоты врожденных аномалий в зоне нефтедобычи [51].

В Чеченской Республике среди населения, проживающего в условиях загрязнения почвенного покрова нефтепродуктами, отмечается повышение частоты врожденных морфогенетических нарушений [52].

На нефтедобывающих территориях Пермского края в крови у 90 % обследованных выявлено повышенное содержание бензола, толуола, фенола и формальдегида и тесные устойчивые взаимосвязи данных веществ с рядом клинико-лабораторных показателей. Наибольшие коэффициенты опасности неканцерогенных эффектов формируют углеводороды (критические органы – печень, кровь), формальдегид (органы дыхания, иммунитет), бензол (развитие, кровь, иммунитет, нервная и сердечно-сосудистая системы). Неприемлемым оказался индивидуальный канцерогенный риск [17]. Общая заболеваемость взрослого населения нефтедобывающих районов на 5–6 %, а детского на 8–15 % выше, чем в целом по районам области. У детей достоверно выше уровень болезней крови, кроветворных органов и состояний, вовлекающих иммунный механизм; у взрослого населения – уровень болезней крови и кроветворных органов, а также патология беременности и родов. Кроме этого, выявлены негативные тенденции по классам заболеваний, которые Всемирной организацией здравоохранения отнесены к индикаторным в отношении состояния окружающей среды: новообразованиям и врожденным порокам развития. Показатель распространенности новообразований в нефтедобывающих районах равен  $31,40 \pm 6,89$  ‰, на территориях сравне-

ния –  $23,20 \pm 3,14$  %; частота врожденных пороков развития у детей нефтедобывающих районов выше на 30–50 % [10].

В районах размещения объектов нефтедобычи Оренбургской области показатель смертности равен 1630,9 на 100 тыс. населения, в то время как средний показатель по области – 1461,0 на 100 тыс. населения. Повышены и уровни заболеваемости у детей (болезнями органов пищеварения, эндокринной системы, кожи и подкожной клетчатки), подростков (инфекционными и паразитарными болезнями, анемиями, болезнями крови и кроветворных органов) и взрослых (болезнями эндокринной системы, органов пищеварения). В то же время авторы отмечают отсутствие единого фактора (социального, экологического или иного), воздействующего на население во всех изученных районах. Уровень жизни в районах нефтедобычи несколько выше, чем в муниципальных образованиях, в которых нет предприятий промышленного производства. В связи с этим предполагается, что негативное антропогенное воздействие на окружающую среду и здоровье население предприятий нефтяной отрасли компенсируется экономическими и социальными факторами [53].

В регионах Удмуртии с интенсивной нефтедобычей при повышении уровня выбросов загрязняющих веществ, прежде всего оксида углерода и летучих органических соединений, произошло увеличение доли заболеваемости населения, особенно детского, болезнями органов дыхания [54]. По мнению А.А. Артемьевой и И.Л. Мальковой, на здоровье населения оказывают влияние не площадь месторождений, а характер и интенсивность их эксплуатации, количество скважин в пределах месторождения, протяженность нефтепроводов, порывы нефтепроводов, аварийные выбросы нефти, сброс буровых сточных вод и др. Средний уровень общей заболеваемости в населенных пунктах, расположенных в пределах нефтяных месторождений республики, а также в непосредственной близости от них, варьирует от 3400 до 3900 %; в населенных пунктах, расположенных на удалении от нефтяных месторождений, – от 1200 до 1700 % [40].

Присутствие в составе нефти газовой составляющей, прежде всего сероводорода и ароматических углеводородов, может являться причиной рефлекторных, раздражающих эффектов воздействия и нарушения комфортности проживания населения. Существует и угроза хронических негативных воздействий токсичных веществ [10]. Это подтверждается результатами опытов, когда при хронической интоксикации крыс был выявлен мутагенный эффект летучих фракций нефти, указывающий на реальную эколого-генетическую опасность и повышенный риск для здоровья населения от загрязнения окружающей среды нефтью и нефтепродуктами [55].

**Оценка риска для здоровья населения нефтедобывающих территорий.** Согласно данным исследований, проведенных на нефтедобывающих территориях Пермского края, хроническое загрязнение среды обитания бензолом, формальдегидом, ацетальдегидом, этилбензолом формирует для населения канцерогенный риск на уровне  $4,4 \times 10^{-4}$ , что оценивается как неприемлемый, требующий снижения. Индексы опасности комбинированного многосредового неканцерогенного хронического риска превышают допустимые уровни в отношении системы крови (НИ=13,7), печени (НИ=11,8), органов дыхания (НИ=5,9), иммунитета (НИ=5,9), центральной нервной системы (НИ=4,7), почек (ТНИ=4,3), развития и репродуктивной системы [56].

В нефтедобывающих регионах Республики Татарстан отмечается чрезвычайно высокий (НИ более 10) неканцерогенный риск для здоровья населения, связанный с загрязнением атмосферного воздуха сажей, бензолом, бензином, этилбензолом, формальдегидом. Индивидуальный канцерогенный риск от воздействия бензина оценивается как неприемлемый; от воздействия сажи – предельно допустимый или неприемлемый риск для населения в целом [57].

Анализ канцерогенной и мутагенной опасности на территории Удмуртской Республики, подверженной нефтяному техногенезу, выявил, что наибольшие значения онкологического риска для населения рассчитаны по меланоме (онкологический риск (ОР) – 8,0), злокачественным новообразованиям костей и

мягких тканей (ОР – 7,0), полости рта и глотки (ОР – 5,6), молочной железы (ОР – 4,9), лейкоцитам (ОР – 5,1). В результате суммарного воздействия химических канцерогенов существует вероятность возникновения 373 дополнительных к фоновому случаев онкологических заболеваний. За счет нефтяного техногенеза формируется до 32 % случаев нарушения репродуктивного здоровья [58]. Уровни риска развития неканцерогенных эффектов вследствие загрязнения подземных питьевых вод республики являются допустимыми. Однако прослеживается некоторая зависимость между загрязнением подземных вод нефтепродуктами, повышенной минерализацией вод и уровнями заболеваемости населения болезнями эндокринной и пищеварительной систем, а также зависимость между показателями минерализации и жесткости подземных вод и болезней мочеполовой системы [59]. Уровни риска развития неканцерогенных эффектов от загрязнения атмосферного воздуха в населенных пунктах Удмуртии, расположенных в непосредственной близости от нефтепромысловых объектов, также являются допустимыми, но прослеживается зависимость между загрязнением и увеличением болезней органов дыхания. Отклонения в состоянии здоровья связаны в основном с хроническим действием на организм малых концентраций диоксида азота, сероводорода и углеводов [60].

Согласно нашим расчетам [61], на территориях добычи нефти в РБ обнаруживается высокий уровень органолептического риска по показателям общей жесткости, содержанию хлоридов и сульфатов в питьевой воде. Суммарный индивидуальный канцерогенный риск обоснован на уровнях от  $1,6 \times 10^{-4}$  до  $3,5 \times 10^{-5}$ , что характеризует их как зоны от предельно допустимого до неприемлемого риска для населения. Полученные значения канцерогенного риска обусловлены присутствием в подземных водах таких канцерогенов, как хром, кадмий и пестициды. Результаты оценки неканцерогенного риска, связанного с использованием питьевых вод, свидетельствуют о том, что существует опасность развития патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (НІ – до 5,75), систе-

мы крови (НІ – до 5,8). Основным компонентом, формирующим повышенные риски, являются нитраты (НҚ 0,3–5,7). Проведенные исследования также выявили достаточно высокие (сигнальные) показатели риска развития заболеваний костной системы (НІ – до 0,8), обусловленные присутствием стронция и почек (НІ – до 0,6), связанные с повышенным содержанием в подземных водах кальция и линдана. Значения суммарного индивидуального канцерогенного риска, связанного с использованием питьевых вод, составили от  $3,5 \times 10^{-5}$  до  $1,6 \times 10^{-4}$ , что соответствует верхней границе предельно допустимого риска. Канцерогенный риск в первую очередь обусловлен экспозицией линдана (СR от  $3,4 \times 10^{-5}$  до  $1,2 \times 10^{-4}$ ) и хрома (СR от  $1,5 \times 10^{-5}$  до  $2,9 \times 10^{-5}$ ). Популяционный канцерогенный риск составил 0,8 дополнительного случая злокачественных новообразований. Следует отметить, что загрязнение нитратами и пестицидами (линданом) может быть связано с деятельностью на нефтедобывающих территориях предприятий агропромышленного комплекса.

Таким образом, экологическое неблагополучие территории нефтепромыслов в большинстве случаев негативно отражается на здоровье населения и формирует дополнительные риски возникновения патологии. В то же время следует отметить, что благоприятные экономические и социальные условия способны компенсировать неблагоприятное влияние экологических факторов. Так, в некоторых регионах развитие нефтедобывающей промышленности оказывает положительное влияние на социально-экономические показатели жизни населения: создаются новые рабочие места, повышается уровень доходов работников данной отрасли, развивается инфраструктура населенных пунктов. С повышением уровня развития социальной сферы, в т.ч. уровня медицинского обслуживания населения, снижаются темпы роста уровня общей заболеваемости [62]. По данным А.А. Артемьевой [55], на фоне роста объемов добычи нефти в Удмуртии наблюдался рост финансирования здравоохранения из бюджета республики и добровольного медицинского страхования населения. В свою очередь, на

этом фоне отмечалось увеличение доли аттестованного медицинского персонала. Улучшение социально-экономических показателей жизни населения, в т.ч. повышение уровня здравоохранения и качества медицинского обслуживания, перекрывает фактор ухудшения состояния окружающей среды в формировании показателей состояния здоровья.

Выводы:

1. Добываемая нефть, ее компоненты, а также токсиканты, образующиеся в процессе добычи, являются потенциальными загрязнителями окружающей среды. В отдельных регионах объекты нефтедобычи выступают основными источниками многокомпонентного загрязнения природных сред (атмосферного воздуха, почвенного покрова, поверхностных и подземных вод). На некоторых нефтепромысловых территориях экологическая обстановка осложняется присутствием предприятий других отраслей промышленности.

2. Недостаточное внимание уделяется вопросам утилизации отходов бурения и ликвидации шламовых амбаров, которые кроме широкого спектра загрязнителей минеральной и органической природы содержат и радиоактивные элементы. Остается не до конца решенной проблема использования попутного нефтяного газа.

3. Основными причинами эколого-гигиенической опасности объектов нефтедобычи являются несоблюдение экологических и санитарных требований, физический и моральный износ оборудования отрасли и низкая инновационная активность нефтяных компаний.

4. Эколого-гигиеническое неблагополучие территории нефтепромыслов негативно отражается на здоровье населения и формирует дополнительные риски возникновения патологии.

5. В отдельных регионах развитие нефтедобывающей промышленности оказывает положительное влияние на социально-экономические показатели жизни населения. С повышением уровня социальной сферы, в т.ч. уровня медицинского обслуживания населения, отмечается снижение темпов роста уровня общей заболеваемости.

6. Требуется ускоренное решение вопросов санитарной охраны окружающей среды и оптимизации условий проживания населения нефтедобывающих территорий.

7. Необходима более детальная оценка закономерности формирования здоровья населения отдельных нефтедобывающих территорий с последующей разработкой плана мероприятий в области здравоохранения.

## Литература

1. Воробьев Ю.Л., Акимов В.А., Соколов Ю.И. Предупреждение и ликвидация аварийных разливов нефти и нефтепродуктов. М.: Ин-октаво; 2005. 368.
2. Эдер Л.В., Филимонова И.В., Немов В.Ю., Проворная И.В., Мишенин М.В., Комарова А.В., Ельцов И.Н., Эпов М.И., Буриштейн Л.М., Сенников Н.В., Ершов С.В., Моисеев С.А., Казаненков В.А., Малев-Ланецкий Д.В., Юркевич Н.В. Нефтегазовый комплекс России. Часть 1. Нефтяная промышленность: долгосрочные тенденции и современное состояние. Новосибирск: ИНГТ СО РАН; 2017. 72.
3. Корчина Т.Я., Кушникова Г.И. Эколого-медицинские последствия загрязнения нефтепродуктами геологической среды. Гигиена и санитария. 2008; 4: 24–26.
4. Таргулян О.Ю. Темные страницы «черного золота». Экологические аспекты деятельности нефтяных компаний в России. М.: Гринпис России; 2002. 80.
5. Жолдакова З.И., Беляева Н.И. Опасность загрязнения водных объектов при нефтедобыче. Гигиена и санитария. 2015; 94 (1): 28–31.
6. Самутин Н.М., Воробьев В.О., Буторина Н.Н. Влияние нефтегазовой промышленности на экологическую безопасность и здоровье населения в ХМАО – Югре. Гигиена и санитария. 2013; 5: 34–36.
7. Чижев Б.Е. Лес и нефть Ханты-Мансийского автономного округа. Тюмень; 1998. 144.
8. Юдахин Ф.Н., Губайдуллин М.Г., Коробов В.Б. Экологические проблемы освоения нефтяных месторождений севера Тимано-Печерской провинции. Екатеринбург; 2002. 314.
9. Соловьянов А.А. Сжигание попутного нефтяного газа и окружающая среда. Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе. 2012; 6: 21–28.

10. *Пушкарева М.В., Май И.В., Середин В.В., Лейбович Л.О., Чиркова А.А., Вековщина С.А.* Экологическая оценка среды обитания и состояния здоровья населения на территориях нефтедобычи Пермского края. Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе. 2013; 2: 40–45.
11. *Аренс В.Ж., Саушин А.З., Гридин О.М., Гридин А.О.* Очистка окружающей среды от углеводородных загрязнений. М.: Интебук; 1999. 372.
12. Технологии восстановления почв, загрязненных нефтью и нефтепродуктами: справочник. М.: РЭФИА, НИА-Природа; 2003. 258.
13. Горячие точки Севера России (Мурманская обл., Республика Карелия, Архангельская обл., Ненецкий АО, Республика Коми, Ямало-Ненецкий АО, север Красноярского края, Республика Саха, Чукотский АО). Прибрежные морские импактные районы Российской Арктики: проект ЮНЕП/ГЭФ: Российская Федерация – Поддержка Национального плана действий по защите арктической морской среды. М.; 2008. 157.
14. *Никитина И.Э., Абдрахманов Н.Х., Никитина С.А.* Борьба с нефтяным загрязнением гидросферы сорбентом при авариях на предприятиях нефтедобывающей промышленности и трубопроводного транспорта. Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе. 2015; 6: 14–17.
15. *Солодовников А.Ю., Хатту А.А.* Воздействие нефтегазодобычи на окружающую среду в Тюменской области: роль и значение экологического менеджмента в решении экологических проблем. Региональная экология. 2010; 4 (30): 86–96.
16. *Кирюшин П.А., Книжников А.Ю., Кочи К.В., Пузанова Т.А., Уваров С.А.* Попутный нефтяной газ в России: Сжигать нельзя, перерабатывать! Аналитический доклад об экономических и экологических издержках сжигания попутного нефтяного газа в России. М.: Всемирный фонд дикой природы (WWF); 2013. 88.
17. *Чиркова А.А., Евдошенко В.С., Май И.В.* Оценка и минимизация риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания в зоне влияния объектов нефтедобычи. Здоровье населения и среда обитания. 2012; 5: 17–19.
18. *Чайкин С.А.* Загрязнение атмосферного воздуха на территории природно-техногенных участков нефтяных месторождений Пермского края. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014; 16; 1 (3): 692–694.
19. *Борщук Е.Л., Верещагин А.И., Порваткин Р.Б., Ермуханова Л.С., Боев М.В.* Состояние и динамика изменения факторов среды обитания в районах нефтедобычи Оренбургской области. Здоровье населения и среда обитания. 2013; 11 (248): 19–22.
20. *Иванов А.В., Тафеева Е.А.* Качество атмосферного воздуха в нефтедобывающих районах Республики Татарстан. Казанский медицинский журнал. 2009; 90 (4): 407–409.
21. *Ахмадова Х.Х., Идрисова Э.У., Такаева М.А.* Проблема техногенных залежей в российских регионах. Международный научно-исследовательский журнал. 2013; 8 (15): 69–73.
22. *Соромотин А.В.* Экологические проблемы нефтегазодобычи в Западной Сибири. Вестник Тюменского государственного университета. 2005; 3: 137–145.
23. Доклад об экологической ситуации в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре в 2016 году. Ханты-Мансийск: Служба по контролю и надзору в сфере охраны окружающей среды, объектов животного мира и лесных отношений Ханты-Мансийского автономного округа – Югры; 2017. 205.
24. О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2016 году: государственный доклад. М.: Минприроды России. НИА-Природа; 2017. 760.
25. *Абдрахманов Р.Ф.* Гидрогеоэкология Башкортостана. Уфа: Информреклама; 2005. 344.
26. Доклад об экологической ситуации на территории Республики Башкортостан в 2015 г. Уфа: Министерство природопользования и экологии Республики Башкортостан; 2015. 167.
27. *Габбасова И.М.* Деградация и рекультивация почв Башкортостана. Уфа: Гилем; 2004. 284.
28. *Бузмаков С.А., Кулакова С.А.* Деградация и загрязнение земель на территории нефтяных месторождений. Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе. 2011; 3: 13–21.
29. *Титов В.Н., Ходов Д.А.* Основные экологические проблемы нефтяного комплекса Саратовской области. Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе. 2015; 3: 35–40.
30. *Шамраев А.В., Шорина Т.С.* Влияние нефти и нефтепродуктов на различные компоненты окружающей среды. Вестник Оренбургского государственного университета. 2009; 6: 642–643.
31. *Кожевин П.А.* Биотический компонент качества почвы и проблема устойчивости. Почвоведение. 1997; 11: 1362–1372.

32. *Ахметов Р.М., Хусаинов Ш.М., Лешан И.Ю.* Техногенная деградация почв нефтедобывающих районов Южного Предуралья. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2011; 13; 5 (2): 39–42.
33. *Курчиков А.Р., Вашурина М.В., Козырев В.И.* Проблемы водоснабжения населения Ханты-Мансийского автономного округа питьевой водой в условиях интенсивного нефтегазового освоения. Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе. 2015; 8: 7–13.
34. *Корчина Т.Я., Кушникова Г.И.* Эколого-медицинские последствия загрязнения нефтепродуктами геологической среды. Гигиена и санитария. 2008; 4: 24–26.
35. *Ревич Б.А.* К оценке влияния деятельности ТЭК на качество окружающей среды и здоровье населения. Проблемы прогнозирования. 2010; 4: 87–99.
36. *Торопов Г.В.* Современное состояние окружающей среды на Уренгойской группе месторождений, обусловленное техногенным воздействием в результате разработки и эксплуатации. Нефтегазовое дело. 2016; 14 (1): 264–271.
37. Доклад об экологической ситуации в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре в 2017 году. Ханты-Мансийск: Служба по контролю и надзору в сфере охраны окружающей среды, объектов животного мира и лесных отношений Ханты-Мансийского автономного округа – Югры; 2018. 199.
38. *Гольдберг В.М., Зверев В.П., Арбузов А.И., Казенное С.М.* Техногенное загрязнение природных вод углеводородами и его экологические последствия. М.: Наука; 2001. 125.
39. О состоянии окружающей среды Республики Коми в 2017 году: государственный доклад. Сыктывкар: Министерство природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Коми, ГБУ РК «ТФИ РК»; 2018. 165.
40. *Артёмьева А.А., Малькова И.Л.* Анализ характера влияния нефтедобычи на здоровье населения Удмуртии. Вестник Удмуртского университета. 2006; 11: 3–14.
41. О состоянии и об охране окружающей среды Удмуртской Республики в 2017 г.: государственный доклад. Ижевск: Министерство природных ресурсов и охраны окружающей среды Удмуртской Республики, АУ «Управление охраны окружающей среды и природопользования Минприроды УР»; 2018. 146.
42. *Порваткин Р.Б., Борщук Е.Л., Верещагин А.И., Боев М.В.* Типизация нефтяных месторождений при оценке воздействия на окружающую среду и здоровье населения. Здоровье населения и среда обитания. 2013; 11 (248): 22–24.
43. *Ибрагимов Р.Л., Федотов В.М.* Типизация химического состава подземных и поверхностных вод, испытавших техногенное воздействие на территории нефтедобывающих предприятий Татарстана. Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе. 2006; 10: 7–14.
44. *Курамышина Р.М.* Соотношения концентраций хлоридов, сульфатов и нитратов, наблюдаемые при мониторинге пресных подземных вод Закамья Татарстана. Проблемы региональной экологии. 2006; 6: 116–120.
45. *Ушивцева Л.Ф., Мерчева В.С., Серебрякова О.А., Шарова О.А.* Оценка загрязнения и состояния подземных вод при разведке и разработке месторождений нефти и газа. Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе. 2015; 4: 36–39.
46. *Абдрахманов Р.Ф., Попов В.Г.* Влияние нефтедобывающего техногенеза на литолого-гидрогеохимическое состояние зоны гипергенеза. Вестник Академии наук РБ. 2014; 19 (2): 65–78.
47. *Абдрахманов Р.Ф., Лешан И.Ю., Ахметов Р.М.* Мониторинг подземных вод зоны активного водообмена в нефтедобывающих районах Башкортостана. Вестник Башкирского университета. 2014; 19 (4): 1242–1248.
48. *Галинуров И.Г., Сафаров А.М., Хатмуллина Р.М., Смирнова Т.П.* Техногенные потоки нефтяных углеводородов в поймах рек Республики Башкортостан. Вода: Химия и экология. 2014; 5: 3–11.
49. *Ахметов Т.О., Назаров В.Д., Горячев В.С.* Влияние качества поверхностных вод на гидрохимию донных отложений Нижнекамского водохранилища в зоне влияния Арланского нефтяного месторождения. Башкирский химический журнал. 2013; 20 (4): 119–125.
50. *Карамова Л.М.*, ред. Нефть и здоровье. Ч. 1. Уфа: УфНИИ МТ и ЭЧ; 1993. 408.
51. *Поспелов С.Г., Исмагилов М.Ф., Иванов А.В., Карпунин Е.В.* Корреляционная зависимость врожденных аномалий развития и факторов окружающей среды у детей в отдельных регионах Республики Татарстан. Актуальные экологические проблемы Республики Татарстан: материалы IV республиканской научной конференции. Казань: Новое Знание; 2000: 298.

52. Джамбетова П.М., Молочаева Л.Г., Махтиева А.Б., Сычева Л.П. Анализ врожденных морфогенетических вариантов у детей Чеченской Республики, проживающих в условиях загрязнения окружающей среды нефтепродуктами. Экологическая генетика. 2011; IX (3): 89–94.
53. Борицук Е.Л., Боев М.В., Порваткин Р.Б. Медико-демографическая ситуация и показатели здоровья населения как индикатор устойчивого развития в территориях нефтедобычи. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010; 12; 1 (8): 1921–1923.
54. Артемьева А.А. Динамика показателей состояния здоровья и качества медицинского обслуживания населения в разрезе муниципальных районов Удмуртии с разной степенью нефтедобычи. Вестник Удмуртского университета. 2015; 25 (4): 136–142.
55. Гумарова Ж.Ж., Багалиев А.Б., Ерубаяева К.К., Гумарова Л.Ж. Исследование мутагенного действия нефти при хроническом воздействии на лабораторных животных. Гигиена и санитария. 2012; 4: 69–73.
56. Пушкарева М.В., Лейбович Л.О., Чиркова А.А., Коноплев А.В. Оценка многосредового риска для здоровья населения, проживающего на территориях интенсивной нефтедобычи. Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе. 2015; 1: 27–30.
57. Тафеева Е.А. Выбросы загрязняющих веществ в атмосферный воздух и риск здоровью населения на территории нефтедобывающих районов Республики Татарстан. Современные проблемы науки и образования. 2015; 3. URL: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=34080150> (дата обращения: 27.09.2018).
58. Ситдикова И.Д., Галеев К.А., Иванова М.К., Малеев М.В., Ситдииков А.Р. Опыт оценки канцерогенной и мутагенной опасности территорий нефтяного техногенеза. Практическая медицина. 2012; 2; 8 (64): 161–163.
59. Артемьева А.А. Оценка риска развития неканцерогенных эффектов для здоровья населения, связанного с загрязнением подземных вод в районах нефтедобычи. Вестник Удмуртского университета. 2015; 25 (1): 122–133.
60. Артемьева А.А. Оценка влияния качества атмосферного воздуха на здоровье населения в районах Удмуртии с интенсивной нефтедобычей. Вестник Удмуртского университета. 2014; 3: 125–131.
61. Сулейманов Р.А., Гимранова Г.Г., Давлетнуров Н.Х., Валеев Т.К., Бактыбаева З.Б., Рахматуллин Н.Р., Егорова Н.Н., Даукаев Р.А. Опыт оценки качества среды обитания и здоровья населения на нефтедобывающих территориях. Уральский экологический вестник. 2017; 1: 32–36.
62. Гарифуллина З.А. К вопросу об экономической эффективности государственной политики в сфере экологической нефтяной отрасли России. Нефть, газ и бизнес. 2011; 10: 14–17.

## ENVIRONMENTAL AND HYGIENIC ENVIRONMENTAL CHARACTERISTICS AND PUBLIC HEALTH ON THE TERRITORIES OF CRUDE OIL PRODUCTION AND TRANSPORTATION

R.A. Suleymanov<sup>1</sup>, Z.B. Baktybaeva<sup>1,2</sup>, T.K. Valeev<sup>1</sup>,  
N.R. Rakhmatullin<sup>1</sup>, D.E. Ivanov<sup>3</sup>, V.F. Spirin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Bashkir State University, Ufa, Russia;

<sup>3</sup>Saratov Scientific Research Institute of Rural Hygiene, Saratov, Russia

e-mail: baktybaeva@mail.ru

*The article presents data from scientific and analytical literature containing information on the ecological and hygienic state of environmental objects in the crude oil-producing territories of the Russian Federation, and assessment of morbidity and risk indicators for public health in the regions. The literature for the paper was obtained through the catalogs of the scientific and medical library (Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology), Internet, and electronic databases. The literary sources included periodicals, monographs, reference books, state reports on the environmental state of different regions of the Russian Federation. The review presents the results of studies on air, soil, groundwater and surface water pollution. It is shown that the extracted crude oil, its components, as well as toxicants formed during the extraction process, are potential environmental polluters. The main causes of environ-*

mental and hygienic danger of oil production facilities are non-compliance with environmental and sanitary requirements, physical and moral deterioration of the equipment and low innovative activity of oil companies. The problems of associated gas utilization, drilling waste recycling and sludge pit elimination remain unsolved. Ecological and hygienic pollution of the oil-field territories has a negative impact on the public health and creates additional pathological risks. In some regions, the development of oil industry has a positive effect on the social and economic indicators of public life. With the development of the social sphere, including the level of medical care, the rates of overall morbidity decrease. Thus, it is necessary to solve the problems of sanitary environmental protection and to conduct a more detailed assessment of public health formation in crude oil-producing territories, with a further development of public health protection measures.

**Keywords:** review, oil-producing territories, sanitary and hygienic state, incidence rates, public health risks.

## References

1. Vorob'ev Yu.L., Akimov V.A., Sokolov Yu.I. *Preduprezhdenie i likvidatsiya aviarynykh razlivov nefi i nefteproduktov* [Prevention and elimination of emergency spills of oil and oil products]. Moscow: In-oktavo; 2005. 368 (in Russian).
2. Eder L.V., Filimonova I.V., Nemov V.Yu., Provornaya I.V., Mishenin M.V., Komarova A.V., El'tsov I.N., Eпов M.I., Burshteyn L.M., Sennikov N.V., Ershov S.V., Moiseev S.A., Kazanenkov V.A., Malev-Lanetskiy D.V., Yurkevich N.V. *Neftegazovyy kompleks Rossii. Chast' I. Neftyanaya promyshlennost': dolgosrochnye tendentsii i sovremennoe sostoyanie* [Oil and gas complex of Russia. Part 1. Oil industry: Long-term trends and current status]. Novosibirsk: INGG SO RAN; 2017. 72 (in Russian).
3. Korchina T.Ya., Kushnikova G.I. *Ekologo-meditsinskie posledstviya zagryazneniya nefteproduktami geologicheskoy sredy* [Ecological and medical consequences of geological environmental pollution with crude oil]. *Gigiena i sanitariya*. 2008; 4: 24–26 (in Russian).
4. Targulyan O.Yu. *Temnye stranitsy «chernogo zolota». Ekologicheskie aspekty deyatel'nosti neftnyykh kompaniy v Rossii* [Environmental aspects of oil company activities in Russia]. Moscow: Grinpis Rossii; 2002. 80 (in Russian).
5. Zholdakova Z.I., Belyaeva N.I. *Opasnost' zagryazneniya vodnykh ob'ektov pri neftedobyche* [Risks of water pollution during oil production]. *Gigiena i sanitariya*. 2015; 94 (1): 28–31 (in Russian).
6. Samutin N.M., Vorob'ev V.O., Butorina N.N. *Vliyanie neftegazovoy promyshlennosti na ekologicheskuyu bezopasnost' i zdorov'e naseleniya v KhMAO – Yugre* [Impact of oil and gas industry on environmental safety and public health in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra]. *Gigiena i sanitariya*. 2013; 5: 34–36 (in Russian).
7. Chizhov B.E. *Les i neft' Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga* [Forest and oil of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug]. Tyumen'; 1998. 144 (in Russian).
8. Yudakhin F.N., Gubaydullin M.G., Korobov V.B. *Ekologicheskie problemy osvoeniya neftnyykh mestorozhdeniy severa Timano-Pecherskoy provintsii* [Ecological problems of oil field development in the north of the Timan-Pechersk province]. Ekaterinburg; 2002. 314 (in Russian).
9. Solov'yanov A.A. *Szhiganie poputnogo neftyanogo gaza i okruzhayushchaya sreda* [Associated gas burning and the environment]. *Zashchita okruzhayushchey sredy v neftegazovom komplekse*. 2012; 6: 21–28 (in Russian).
10. Pushkareva M.V., May I.V., Seredin V.V., Leybovich L.O., Chirkova A.A., Vekovshinina S.A. *Ekologicheskaya otsenka sredy obitaniya i sostoyaniya zdorov'ya naseleniya na territoriyakh neftedobychi Permskogo kraya* [Ecological assessment of the habitat and public health status in the oil production territories of Perm Krai]. *Zashchita okruzhayushchey sredy v neftegazovom komplekse*. 2013; 2: 40–45 (in Russian).
11. Arens V.Zh., Saushin A.Z., Gridin O.M., Gridin A.O. *Ochistka okruzhayushchey sredy ot uglevodородnykh zagryazneniy* [Environmental cleaning from hydrocarbon contamination]. Moscow: Intebuk; 1999. 372 (in Russian).
12. *Tekhnologii vosstanovleniya pochv, zagryaznennykh neft'yu i nefteproduktami: cpravochnik* [Technologies for soil recovery contaminated by oil and oil products: Handbook]. Moscow: REFIA, NIA-Priroda; 2003. 258 (in Russian).
13. *Goryachie tochki Severa Rossii (Murmanskaya obl., Respublika Kareliya, Arkhangel'skaya obl., Nenetskiy AO, Respublika Komi, Yamalo-Nenetskiy AO, sever Krasnoyarskogo kraya, Respublika Sakha, Chukotskiy AO). Pribrezhnye morskije impaktnye rayony Rossiyskoy Arktiki: proekt YuNEP/GEF: Ros-*

- siyskaya Federatsiya – Podderzhka Natsional'nogo plana deystviy po zashchite arkticheskoy morskoy sredy* [Hot spots of the North of Russia (Murmansk region, Republic of Karelia, Arkhangelsk region, Nenets Autonomous Okrug, Komi Republic, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, north of Krasnoyarsk Krai, Sakha Republic, Chukotka Autonomous Region). Coastal sea impact areas of the Russian Arctic: UNEP/GEF project: Russian Federation – Support for the National Action Plan for the Protection of the Arctic Marine Environment]. Moscow; 2008. 157 (in Russian).
14. Nikitina I.E., Abdrakhmanov N.Kh., Nikitina S.A. Bor'ba s neftyanym zagryazneniem gidrosfery sorbentom pri avariyaх na predpriyatiyakh nefte dobyvayushchey promyshlennosti i truboprovodnogo transporta [Control over oil contamination of hydrosphere by a sorbent during accidents at oil producing and transportation companies]. *Zashchita okruzhayushchey sredy v neftegazovom komplekse*. 2015; 6: 14–17 (in Russian).
  15. Solodovnikov A.Yu., Khattu A.A. Vozdeystvie neftegazodobychi na okruzhayushchuyu sredu v Tyumenskoy oblasti: rol' i znachenie ekologicheskogo menedzhmenta v reshenii ekologicheskikh problem [Impact of oil and gas production on the environment in the Tyumen region: Role and importance of environmental management in solving environmental problems]. *Regional'naya ekologiya*. 2010; 4 (30): 86–96 (in Russian).
  16. Kiryushin P.A., Knizhnikov A.Yu., Kochi K.V., Puzanova T.A., Uvarov S.A. *Poputnyy neftyanoy gaz v Rossii: Szhigat' nel'zya, pererabatyvat'! Analiticheskiy doklad ob ekonomicheskikh i ekologicheskikh izderzhkakh szhiganiya poputnogo neftyanogo gaza v Rossii* [Associated gas in Russia: Do not burn, refine! Analytical report on the economic and environmental costs of associated gas burning in Russia]. Moscow: Vsemirnyy fond dikoy prirody (WWF); 2013. 88 (in Russian).
  17. Chirkova A.A., Evdoshenko V.S., May I.V. Otsenka i minimizatsiya riska dlya zdorov'ya naseleniya pri vozdeystvii khimicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchikh sredu obitaniya v zone vliyaniya ob'ektov nefte dobychi [Assessment and minimization of risk to public health under influence of chemical environmental pollutants in zone of oil extraction facilities]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2012; 5: 17–19 (in Russian).
  18. Chaykin S.A. Zagryaznenie atmosfernogo vozdukhа na territorii prirodno-tekhnogennykh uchastkov neftnykh mestorozhdeniy Permskogo kraya [Atmospheric air pollution at the territory of natural and technogenic areas of oil fields in Perm Krai]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2014; 16; 1 (3): 692–694 (in Russian).
  19. Borshchuk E.L., Vereshchagin A.I., Porvatkin R.B., Ermukhanova L.S., Boev M.V. Sostoyanie i dinamika izmeneniya faktorov sredy obitaniya v rayonakh nefte dobychi Orenburgskoy oblasti [Condition and dynamics of environmental changes in oil production areas of Orenburg region]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2013; 11 (248): 19–22 (in Russian).
  20. Ivanov A.V., Tafееva E.A. Kachestvo atmosfernogo vozdukhа v nefte dobyvayushchikh rayonakh Respubliki Tatarstan [Quality of atmospheric air in oil-producing areas in the Republic of Tatarstan]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 90 (4): 407–409 (in Russian).
  21. Akhmadova Kh.Kh., Idrisova E.U., Takaeva M.A. Problema tekhnogennykh zalezhey v rossiyskikh regionakh [Problem of technogenic deposits in the Russian Federation]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2013; 8 (15): 69–73 (in Russian).
  22. Soromotin A.V. Ekologicheskie problemy neftegazodobychi v Zapadnoy Sibiri [Environmental problems of oil and gas production in Western Siberia]. *Vestnik Tyumenskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2005; 3: 137–145 (in Russian).
  23. *Doklad ob ekologicheskoy situatsii v Khanty-Mansiyskom avtonomnom okruge – Yugre v 2016 godu* [Report on the environmental situation in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra in 2016]. Khanty-Mansiysk: Sluzhba po kontrolyu i nadzoru v sfere okhrany okruzhayushchey sredy, ob'ektov zhivotnogo mira i lesnykh otnosheniy Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga – Yugry; 2017. 205 (in Russian).
  24. *O sostoyanii i ob okhrane okruzhayushchey sredy Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu: gosudarstvennyy doklad* [Status and environmental protection in the Russian Federation in 2016: State report]. Moscow: Minprirody Rossii. NIA-Priroda; 2017. 760 (in Russian).
  25. Abdrakhmanov R.F. *Gidrogeoeкологиya Bashkortostana* [Hydrogeoecology of Bashkortostan]. Ufa: Informreklama; 2005. 344 (in Russian).

26. *Doklad ob ekologicheskoy situatsii na territorii Respubliki Bashkortostan v 2015 g.* [Report on the environmental situation on the territory of the Republic of Bashkortostan in 2015]. Ufa: Ministerstvo prirodopol'zovaniya i ekologii Respubliki Bashkortostan; 2015. 167 (in Russian).
27. Gabbasova I.M. *Degradatsiya i rekul'tivatsiya pochv Bashkortostana* [Degradation and recultivation of soils in Bashkortostan]. Ufa: Gilem; 2004. 284 (in Russian).
28. Buzmakov S.A., Kulakova S.A. Degradatsiya i zagryaznenie zemel' na territorii neftyanykh mestorozhdeniy [Degradation and pollution of soils on oil field territories]. *Zashchita okruzhayushchey sredy v neftegazovom komplekse*. 2011; 3: 13–21 (in Russian).
29. Titov V.N., Khodov D.A. Osnovnye ekologicheskie problemy neftyanogo kompleksa Saratovskoy oblasti [Main environmental problems of the oil industry in Saratov region]. *Zashchita okruzhayushchey sredy v neftegazovom komplekse*. 2015; 3: 35–40 (in Russian).
30. Shamraev A.V., Shorina T.S. Vliyanie nefi i nefteproduktov na razlichnye komponenty okruzhayushchey sredy [Impact of oil and oil products on various environmental components]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2009; 6: 642–643 (in Russian).
31. Kozhevnikov P.A. Bioticheskiy komponent kachestva pochvy i problema ustoychivosti [Biotic component of soil quality and sustainability problem]. *Pochvovedenie*. 1997; 11: 1362–1372 (in Russian).
32. Akhmetov R.M., Khusainov Sh.M., Leshan I.Yu. Tekhnogennaya degradatsiya pochv neftedobывayushchikh rayonov Yuzhnogo Predural'ya [Technogenic soil degradation in oil-producing areas of the Southern Urals]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2011; 13; 5 (2): 39–42 (in Russian).
33. Kurchikov A.R., Vashurina M.V., Kozyrev V.I. Problemy vodosnabzheniya naseleniya Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga pit'evoy vodoy v usloviyakh intensivnogo neftegazovogo osvoeniya [Problems of drinking water supply to the population of Khanty-Mansi autonomous district under intensive oil and gas exploration]. *Zashchita okruzhayushchey sredy v neftegazovom komplekse*. 2015; 8: 7–13 (in Russian).
34. Korchina T.Ya., Kushnikova G.I. Ekologo-meditsinskie posledstviya zagryazneniya nefteproduktami geologicheskoy sredy [Ecological and medical consequences of geological environment pollution with oil waste products]. *Gigiena i sanitariya*. 2008; 4: 24–26 (in Russian).
35. Revich B.A. K otsenke vliyaniya deyatelnosti TEK na kachestvo okruzhayushchey sredy i zdorov'e naseleniya [Assessment of the effect produced by the fuel and energy complex on the environmental quality and public health]. *Problemy prognozirovaniya*. 2010; 4: 87–99 (in Russian).
36. Toropov G.V. Sovremennoe sostoyanie okruzhayushchey sredy na Urengoyской группе mestorozhdeniy, obuslovlennoe tekhnogennym vozdeystviem v rezul'tate razrabotki i ekspluatatsii [Current state of the environment in the Urengoy group of fields caused by man-made impact as a result of field development and operation]. *Neftegazovoe delo*. 2016; 14 (1): 264–271 (in Russian).
37. *Doklad ob ekologicheskoy situatsii v Khanty-Mansiyskom avtonomnom okruge – Yugre v 2017 godu* [Report on the environmental situation in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra in 2017]. Khanty-Mansiysk: Sluzhba po kontrolyu i nadzoru v sfere okhrany okruzhayushchey sredy, ob"ektov zhivotnogo mira i lesnykh otnosheniy Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga – Yugry; 2018. 199 (in Russian).
38. Gol'dberg V.M., Zverev V.P., Arbuzov A.I., Kazennoe S.M. *Tekhnogennoe zagryaznenie prirodnykh vod uglevodorodami i ego ekologicheskie posledstviya* [Technogenic pollution of natural waters with hydrocarbons and its environmental consequences]. Moscow: Nauka; 2001. 125 (in Russian).
39. *O sostoyanii okruzhayushchey sredy Respubliki Komi v 2017 godu: gosudarstvennyy doklad* [Environmental conditions in the Republic of Komi in 2017: State report]. Syktyvkar: Ministerstvo prirodnykh resursov i okhrany okruzhayushchey sredy Respubliki Komi, GBU RK «TFI RK»; 2018. 165 (in Russian).
40. Artem'eva A.A., Mal'kova I.L. Analiz kharaktera vliyaniya neftedobychi na zdorov'e naseleniya Udmurtii [Analysis of oil production impact on the public health in Udmurtia]. *Vestnik Udmurtskogo universiteta*. 2006; 11: 3–14 (in Russian).
41. *O sostoyanii i ob okhrane okruzhayushchey sredy Udmurtskoy Respubliki v 2017 g.: gosudarstvennyy doklad* [Environmental conditions and environmental protection in the Udmurt Republic in 2017: State report]. Izhevsk: Ministerstvo prirodnykh resursov i okhrany okruzhayushchey sredy Udmurtskoy Respubliki, AU «Upravlenie okhrany okruzhayushchey sredy i prirodopol'zovaniya Minprirody UR»; 2018. 146 (in Russian).

42. Porvatkin R.B., Borshchuk E.L., Vereshchagin A.I., Boev M.V. Tipizatsiya neftyanykh mestorozhdeniy pri otsenke vozdeystviya na okruzhayushchuyu sredu i zdorov'e naseleniya [Typification of oil fields in assessing the impact on the environment and public health]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2013; 11 (248): 22–24 (in Russian).
43. Ibragimov R.L., Fedotov V.M. Tipizatsiya khimicheskogo sostava podzemnykh i poverkhnostnykh vod, ispytavshikh tekhnogennoe vozdeystvie na territorii nefte dobyvayushchikh predpriyatiy Tatarstana [Chemical composition of subsurface and surface waters faced with technogenetical impact in the area of Tatarstan oil-producing enterprises]. *Zashchita okruzhayushchey sredy v neftegazovom komplekse*. 2006; 10: 7–14 (in Russian).
44. Kuramshina R.M. Sootnosheniya kontsentratsiy khloridov, sulfatov i nitratov, nablyudaemye pri monitoringe presnykh podzemnykh vod Zakam'ya Tatarstana [Chlorides, sulfate and nitrate concentration ratio as observed in the monitoring of fresh groundwater in Zakam'ye, Tatarstan]. *Problemy regional'noy ekologii*. 2006; 6: 116–120 (in Russian).
45. Ushvtseva L.F., Mercheva V.S., Serebryakova O.A., Sharova O.A. Otsenka zagryazneniya i sostoyaniya podzemnykh vod pri razvedke i razrabotke mestorozhdeniy nefti i gaza [Contamination and state estimation of underground waters while exploring and developing oil and gas fields]. *Zashchita okruzhayushchey sredy v neftegazovom komplekse*. 2015; 4: 36–39 (in Russian).
46. Abdrakhmanov R.F., Popov V.G. Vliyanie nefte dobyvayushchego tekhnogeneza na litologo-gidrogeokhimicheskoe sostoyanie zony gipergeneza [Influence of oil-producing technogenesis on the lithological and hydrogeochemical state of hypergenesis zone]. *Vestnik Akademii nauk RB*. 2014; 19 (2): 65–78 (in Russian).
47. Abdrakhmanov R.F., Leshan I.Yu., Akhmetov R.M. Monitoring podzemnykh vod zony aktivnogo vodoobmena v nefte dobyvayushchikh rayonakh Bashkortostana [Groundwater monitoring of active water exchange zone in the oil producing region of Bashkortostan]. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*. 2014; 19 (4): 1242–1248 (in Russian).
48. Galinurov I.G., Safarov A.M., Khatmullina R.M., Smirnova T.P. Tekhnogennye potoki neftyanykh uglevodorodov v poymakh rek Respubliki Bashkortostan [Technogenic flows of oil hydrocarbons in Bashkortostan Republic river floodplains]. *Voda: Khimiya i ekologiya*. 2014; 5: 3–11 (in Russian).
49. Akhmetov T.O., Nazarov V.D., Goryachev V.S. Vliyanie kachestva poverkhnostnykh vod na gidrokhimiyu donnykh otlozheniy Nizhnokamskogo vodokhranilishcha v zone vliyaniya Arlanskogo neftyanogo mestorozhdeniya [Influence of surface water quality on ground deposits hydrochemistry of the Lower Kama Reservoir in the zone of Arlansky oil field influence]. *Bashkirskiy khimicheskii zhurnal*. 2013; 20 (4): 119–125 (in Russian).
50. Karamova L.M. *Neft' i zdorov'e* [Oil and health]. Ch. 1. Ufa: UfNII MT i ECh; 1993. 408 (in Russian).
51. Pospelov S.G., Ismagilov M.F., Ivanov A.V., Karpukhin E.V. Korrelyatsionnaya zavisimost' vrozhdennykh anomalii razvitiya i faktorov okruzhayushchey sredy u detey v otdel'nykh regionakh Respubliki Tatarstan [Correlation of congenital developmental anomalies in children and environmental factors in certain regions of the Republic of Tatarstan]. *Aktual'nye ekologicheskie problemy Respubliki Tatarstan: materialy IV respublikanskoy nauchnoy konferentsii* [Actual environmental problems of the Republic of Tatarstan: Proceedings of the 4<sup>th</sup> Republican Scientific Conference]. Kazan': Novoe Znanie; 2000: 298 (in Russian).
52. Dzhambetova P.M., Molochaeva L.G., Makhtieva A.B., Sycheva L.P. Analiz vrozhdennykh morfogeneticheskikh variantov u detey Chechenskoy Respubliki, prozhivayushchikh v usloviyakh zagryazneniya okruzhayushchey sredy nefteproduktami [Analysis of congenital morphogenetic variants in children of the Chechen Republic living in conditions of environmental pollution with oil products]. *Ekologicheskaya genetika*. 2011; IX (3): 89–94 (in Russian).
53. Borshchuk E.L., Boev M.V., Porvatkin R.B. Mediko-demograficheskaya situatsiya i pokazateli zdorov'ya naseleniya kak indikator ustoychivogo razvitiya v territoriyakh nefte dobychi [Medical and demographic situation and public health as an indicator of sustainable development in oil production areas]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2010; 12; 1 (8): 1921–1923 (in Russian).
54. Artem'eva A.A. Dinamika pokazateley sostoyaniya zdorov'ya i kachestva meditsinskogo obsluzhivaniya naseleniya v razreze munitsipal'nykh rayonov Udmurtii s raznoy stepen'yu nefte dobychi [Dynamics of indicators of health status and quality of medical care in the context of municipal districts of Udmurtia]

- with different degree of oil production]. *Vestnik Udmurtskogo universiteta*. 2015; 25 (4): 136–142 (in Russian).
55. Gumarova Zh.Zh., Bagaliev A.B., Erubaeva K.K., Gumarova L.Zh. Issledovanie mutagennogo deistviya nefi pri khronicheskom vozdeystvii na laboratornykh zhivotnykh [Study of oil mutagenic effect in case of chronic exposure to laboratory animals]. *Gigiya i sanitariya*. 2012; 4: 69–73 (in Russian).
56. Pushkareva M.V., Leybovich L.O., Chirkova A.A., Konoplev A.V. Otsenka mnogosredovogo riska dlya zdorov'ya naseleniya, prozhivayushchego na territoriyakh intensivnoy neftedobychi [Multi-environment health risk assessment for the population living in the areas of intensive oil production]. *Zashchita okruzhayushchey sredy v neftegazovom komplekse*. 2015; 1: 27–30 (in Russian).
57. Tafeeva E.A. Vybrozy zagryaznyayushchikh veshchestv v atmosferyy vozdukh i risk zdorov'yu naseleniya na territorii neftedobyvayushchikh rayonov Respubliki Tatarstan [Emissions of pollutants into the air and public health risk in oil-producing areas of the Republic of Tatarstan]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 3. Available at: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=34080150> (accessed: 27.09.2018) (in Russian).
58. Sitdikova I.D., Galeev K.A., Ivanova M.K., Maleev M.V., Sitdikov A.R. Opyt otsenki kantserogennoy i mutagennoy opasnosti territoriy neftyanogo tekhnogeneza [Experience in evaluation of cancerogenic and mutagenic danger of oil technogenesis territories]. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 2; 8 (64): 161–163 (in Russian).
59. Artem'eva A.A. Otsenka riska razvitiya nekantserogennykh effektov dlya zdorov'ya naseleniya, svyazannogo s zagryazneniem podzemnykh vod v rayonakh neftedobychi [Assessment of non-cancer risks to public health associated with groundwater contamination in oil-producing regions]. *Vestnik Udmurtskogo universiteta*. 2015; 25 (1): 122–133 (in Russian).
60. Artem'eva A.A. Otsenka vliyaniya kachestva atmosfernogo vozdukha na zdorov'e naseleniya v rayonakh Udmurtii s intensivnoy neftedobychey [Assessment of air quality impact on public health in the areas of Udmurtia with intensive oil production]. *Vestnik Udmurtskogo universiteta*. 2014; 3: 125–131 (in Russian).
61. Suleymanov R.A., Gimranova G.G., Davletnurov N.Kh., Valeev T.K., Baktybaeva Z.B., Rakhmatullin N.R., Egorova N.N., Daukaev R.A. Opyt otsenki kachestva sredy obitaniya i zdorov'ya naseleniya na neftedobyvayushchikh territoriyakh [Assessment of environmental quality and public health in oil-producing areas]. *Ural'skiy ekologicheskiy vestnik*. 2017; 1: 32–36 (in Russian).
62. Garifullina Z.A. K voprosu ob ekonomicheskoy effektivnosti gosudarstvennoy politiki v sfere ekologicheskoy neftyanoy otrasli Rossii [Economic efficiency of state policy in ecological oil industry in Russia]. *Neft', gaz i biznes*. 2011; 10: 14–17 (in Russian).

УДК 574.24

DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22704

## КАЧЕСТВО РОДНИКОВОЙ ВОДЫ УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Т.А. Нефедьева, Н.В. Благовещенская

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

e-mail: nefedeva.tatjana@mail.ru

*Цель работы – провести физико-химическое исследование родников Ульяновской области, используемых в качестве источников питьевой воды; оценить риск возникновения болезней населения от употребления родниковых вод.*

*Материалы и методы. На базе аккредитованной химико-аналитической лаборатории НИТИ им. С.П. Капицы Ульяновского государственного университета было исследовано 48 родников из разных населенных пунктов Ульяновской области на наличие химических веществ, способных повлиять на здоровье населения (никель, магний, кальций, свинец, медь, хром, цинк, нитраты, железо, кремний, сульфаты, алюминий, марганец, цинк, хлориды). Также оценена общая минерализация, жесткость (общая) и водородный показатель. Вычислен коэффициент опасности загрязнения питьевой воды, который оценивает риск возникновения негативных влияний загрязняющих веществ на здоровье населения. Для анализа было задействовано современное поверенное оборудование, позволяющее получить результат с высокой степенью точности.*

*Результаты. Обнаружено превышение содержания железа и марганца в родниковых водах Мелекесского (железо), Барышского (железо), Сурского (железо и марганец) и Чердаклинского (железо и марганец) районов, что может негативно отразиться на состоянии здоровья (нарушение регуляции обмена железа, болезни кожи и подкожной клетчатки, аллергические реакции, заболевания печени и почек, заболевания органов пищеварения, костной системы). Зафиксировано превышение жесткости (общей), а также норм содержания кальция и кремния в родниках Карсунского, Барышского и Сурского районов, что является одним из факторов возникновения мочекаменной болезни, артритов, полиартритов, накопления солей в организме. Содержание остальных показателей в родниковых водах соответствует требованиям СанПиН.*

*Выводы. Химический состав питьевой воды является фактором, влияющим на развитие патологий населения. Результаты физико-химического анализа воды подземных источников Барышского, Карсунского, Чердаклинского, Сурского и Мелекесского районов показали необходимость систематического комплексного контроля экологического состояния родниковой воды.*

**Ключевые слова:** родник, коэффициент опасности, загрязняющие вещества, качество воды.

**Введение.** Родниковая вода издавна используется населением для питьевых целей благодаря её особым свойствам: свежести, высокой прозрачности, приятному вкусу, отсутствию запаха, прекрасной способности утолять жажду. Все это обусловлено условиями ее образования и природным химическим составом, определяемым наличием растворенных минеральных и органических веществ [1]. К сожалению, не вся родниковая вода на территории Ульяновской области соответствует гигиеническим нормативам. Существует множество факторов, приводящих к ухудшению качества воды и, следовательно, ее негативному влиянию на организм человека.

Согласно исследованиям многих авторов [2–4], железо нередко становится причиной

развития дерматитов, аллергических реакций, заболеваний печени и почек. Установлено, что превышение предельно допустимой концентрации железа в воде способствует увеличению риска инфарктов и повреждения тканей при инсультах. В присутствии кислорода железо проявляет канцерогенные свойства.

Постоянное употребление питьевой воды, в которой содержание марганца выше ПДК, может спровоцировать возникновение серьезных заболеваний костной системы. Марганец накапливается в организме человека, и его почти невозможно вывести, он проникает в каналы нервных клеток и тем самым препятствует прохождению нервных импульсов. Употребленный вместе с водой, он имеет способность проникать в тонкий

кишечник, кости, почки, железы внутренней секреции и даже поражать головной мозг. Кроме того, повышенное содержание марганца в питьевой воде грозит заболеваниями печени [5].

Избыточные дозы кальция могут вызывать гиперкальциемию (увеличение кальция в крови). Продолжительный переизбыток кальция нарушает функционирование мышечных и нервных тканей, увеличивает свертываемость крови и уменьшает усвояемость цинка клетками костной ткани. Высокая жесткость ухудшает органолептические свойства питьевой воды, придавая ей горьковатый вкус, и оказывает отрицательное действие на органы пищеварения. Постоянное употребление воды с повышенной жесткостью приводит к снижению моторики желудка, накоплению солей в организме и в конечном итоге к заболеваниям суставов (артритам, полиартритам), образованию камней в почках, желчном и мочевом пузырях [6, 7].

Высокая концентрация кремния в организме вызывает отложение солей в мочевыводящих путях, суставах и других органах. В результате у людей увеличивается риск отложения камней в почках, чаще развиваются суставные заболевания [8].

Таким образом, определение показателей качества родниковых вод, выявление причин попадания различных поллютантов в эти воды, оценка риска употребления родниковой воды для здоровья населения и разработка рекомендаций по его уменьшению являются чрезвычайно актуальными [9].

Исследования подземных источников проводят в основном государственные органы управления. Отдел водных ресурсов занимается обеспечением подготовки и реализацией мероприятий по рациональному использованию, восстановлению и охране водных объектов, предупреждением и ликвидацией негативного воздействия вод; ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ульяновской области» осуществляет сбор и комплексный анализ воды (физико-химический, органолептический, микробиологический); Федеральная служба по надзору в сфере природопользования (РОСПРИРОДНАДЗОР) каждый год публикует государственный доклад, в котором в

общих чертах описывается экологическая обстановка в Ульяновской области. Печатных работ отдельных авторов по этой проблеме очень мало, одна из них – «Святых ключей чистейшая слеза» А.В. Семенова, О.И. Ипатовой и Н.В. Благовещенской. Данная тема хорошо проработана в Ивановской области автором С.А. Буймовой («Оценка качества родниковых вод Ивановской области и их влияния на здоровье населения»).

Территория Ульяновской области расположена в центральной части Волго-Сурского артезианского бассейна.

Карсунская толща развита на всей площади распространения верхнемеловых отложений. Её выходы на дочетвертичную поверхность прослеживаются по всем водораздельным пространствам. На всей площади толща выдержана по простиранию, сложена преимущественно мелом светло-серым и белым, неравномерно глинистым. По простиранию мел иногда замещается мергелем мелоподобным, редко известняком.

Территория Барышского района сложена в основном мелом, мергелями, опоками и глинами общей мощностью от 25 до 80 м. Воды комплекса напорно-безнапорные, межпластовые. Они являются основным источником водоснабжения населенных пунктов. В основном используются воды родников.

Большую часть территории Сурского района занимает карбонатный разрез толщи. Это мел, мергели мелоподобные и глинистые с редкими прослоями глин известковистых. Прослой глин (мощностью 0,1–0,2 м) довольно редки, светло-серых тонов, сильно известковистые [10].

Территория Чердаклинского района вмещает в себя отложения, представленные торфом темно-коричневато-черного цвета с прослоями гиттия и сапропеля. Степень разложения торфа достигает 70 %. Воды на территории – грунтовые, глубина залегания уровня изменяется от 0,3 до 1,5 м. Питание горизонта осуществляется за счет инфильтрации атмосферных осадков и паводковыми водами. Болотные воды содержат значительные количества органических веществ, что дает возможность предположить их высокую окисляемость [11, 12].

В Мелекесском районе прослеживается базальный горизонт. Он представлен песками с содержанием темноцветных минералов до 15 % [13].

На основании вышеизложенного можно отметить, что по условиям обеспеченности пресными питьевыми водами территория Ульяновской области подразделяется на два неравноценных района: левобережье и правобережье реки Волги. В левобережной части источником хозяйственно-питьевого водоснабжения служат воды аллювиальных отложений. Правобережная часть относится к слабообводненным нижнемеловым и верхнеюрским отложениям (северная часть области, палеодолина реки Свияги), а также верхнемеловым отложениям (южная часть области) [10].

**Цель исследования.** Провести физико-химическое исследование родников Ульяновской области, используемых в качестве источников питьевой воды; оценить риск возникновения болезней населения от употребления родниковой воды.

**Материалы и методы.** Объектом исследования стала родниковая вода, используемая в качестве питьевой.

С целью определения перечня приоритетных для последующих исследований потенциально вредных химических соединений первоначально составляется максимально полный список всех химических веществ, способных воздействовать на человека на исследуемой территории. При анализе перечня необходимо выделить группы веществ, которые предположительно одновременно поступают в организм. Для таких химических соединений необходимо провести сопоставление критических органов и эффектов. Характеристика риска развития неканцерогенных эффектов осуществляется либо путем сравнения фактических уровней экспозиции с безопасными уровнями воздействия (индекс/коэффициент опасности), либо на основе параметров зависимости «концентрация-ответ», полученных в эпидемиологических исследованиях.

Связь между содержанием вредного вещества и вызываемым им неблагоприятным эффектом может быть рассчитана через ко-

эффициент опасности (НQ) – соотношение воздействующей дозы (или концентрации) химического вещества ( $C$ , мг/дм<sup>3</sup>) к его безопасному (референтному) уровню воздействия (ПДК, RfC, мг/дм<sup>3</sup>):

$$HQ=C/RfC \text{ [14].}$$

Были исследованы пробы воды из 48 родников, расположенных в Барышском, Карсунском, Чердаклинском, Мелекесском, Сурском районах. Пробы родниковой воды являлись единичными (разовыми) и были отобраны на протяжении 2015–2016 гг. Образцы отбирались в стерильные стеклянные ёмкости вместимостью 5 дм<sup>3</sup> с плотно притертыми пробками в соответствии с ГОСТ 31862-2012 «Вода питьевая. Отбор проб».

Каждая из проб была проанализирована по 17 показателям качества на соответствие гигиеническим нормативам содержания веществ в питьевой воде. Контроль качества воды позволяет своевременно устанавливать факт его изменения, выявлять и своевременно устранять причины ухудшения свойств воды, исключать неблагоприятное воздействие на здоровье человека. В список химических веществ для анализа входят:

- солевой состав – хлориды, сульфаты, минерализация, жесткость (общая), а также кальций, магний;
- микроэлементы: кремний, медь, нитраты, алюминий;
- тяжелые металлы – хром, марганец, цинк, свинец, железо, никель;
- водородный показатель (рН).

На базе аккредитованной химико-аналитической лаборатории Научно-исследовательского технологического института Ульяновского государственного университета проводились физико-химические исследования воды родников Ульяновской области (табл. 1).

Экспериментальная работа проводилась с использованием аккредитованных методик на сертифицированном оборудовании: анализаторе жидкости (рН-метр-иономер) «Эксперт-001-3 (0.1)», весах электронных лабораторных Acculab ATL-220d4-I, спектрометре эмиссионном с индуктивно-связанной плазмой iCAP-6500 Duo, спектрофотометре «ЮНИКО 2100».

Таблица 1

## Местоположение исследуемых родников

Район	Название родника	Местоположение
Барышский	Светленький	г. Барыш, в 500 м южнее территории АООТ «Автомобилист»
	Макай	г. Барыш, ул. Ленина
	Хабаровский	д. Обуховские Выселки
	Центральный	с. Красная Поляна
	Без названия	с. Новая Ханинеевка
	Центральный родник	д. Мордовская Темрязань, ул. Центральная
	Без названия	с. Румянцево, ул. Чкалова
	Казанской иконы Божьей Матери	монастырь в с. Самородки
	Центральный	с. Красная Зорька
	Без названия	с. Порецкое
	Без названия	д. Екатериновка, ул. Лесная
	Головка	р.п. Жадовка
Чердаклинский	Кизляу	между с. Уразгильдино и с. Андреевка
	Без названия	Чувашский Калмаюр
	Без названия	с. Татарский Калмаюр
Мелекесский	Менгулевский	р.п. Мулловка
	Без названия	с. Лесная Хмелёвка
	Кузьмин родник	с. Терентьевка
	На реке Тия	с. Тиинск
	Рыбацкий	с. Никольское-на-Черемшане
	Без названия	с. Лесная Васильевка
Карсунский	Усадьба Языковых	р.п. Языково
	Никольский колодец	с. Большое Станичное
	Святой	с. Вальдиватское
	Бровки	с. Усть-Урень
	Зареченский	с. Потьма
	Головка	с. Малая Кандарать
	Гремячий Ключ	с. Таволжанка
	Поварня	с. Прислониха
	Попов колодец	с. Белозерье
	Новый Ключ	с. Теньковка
	Без названия	с. Большие Поселки
	Без названия	с. Новопогорелово, ул. Центральная

Район	Название родника	Местоположение
	Тихвинской иконы Божьей Матери	с. Новопогорелово
	Без названия	с. Нагаево
	У реки Барыш	Кадышево
	Без названия	р.п. Карсун
Сурский	Сергия Радонежского	с. Белый Ключ
	Гремячий	пос. Элита
	Власов родник	с. Малый Барышок
	Золотой Ключ	с. Кивать
	Городецкий	д. Городец
	Георгиевский родник (серебряный источник)	р.п. Сурское
	Николая Чудотворца	р.п. Сурское
	Щелкан	р.п. Сурское
	Без названия	р.п. Сурское (в лесу у подножья Никольской горы)
	Студеный	с. Большой Кувай
	Без названия	с. Лава

**Результаты и обсуждение.** Проведенные физико-химические исследования показали, что исследуемая вода во всех источниках соответствует требованиям СанПиН 2.1.4.1175-02 «Гигиенические требования к качеству воды нецентрализованного водоснабжения» (табл. 2) по всем показателям, кроме таких, как железо, марганец, кальций, кремний и общая жесткость. Результаты лабораторных исследований веществ, превышающих уровень ПДК в воде, представлены в табл. 3.

Обнаружено превышение содержания тяжелых металлов в роднике Хабаровском – в 1,67 раза по железу (Барышский район); роднике Щелкан – в 1,3 раза по марганцу; роднике в р.п. Сурское – по марганцу в 8,5; роднике Николая Чудотворца – по железу в 1,4 и по марганцу в 1,5 (Сурский район); роднике на реке Тия – по железу в 1,2 (Мелекесский район); роднике Кизляу – по железу в 4,3 и по марганцу в 1,6; роднике в с. Татарский Калмаюр – по железу в 2,2 и по марганцу в 1,1 раза (Чердаклинский район).

Величина коэффициента опасности загрязнения питьевой воды представлена в табл. 3.

Все величины, превышающие значение 1, обозначают повышенный риск заболеваний.

Таким образом, особую опасность представляют родник Николая Чудотворца, родник Щелкан, родник в р.п. Сурское (Сурский район), родник Кизляу и родник в с. Татарский Калмаюр (Чердаклинский район).

Содержание кремния в источниках всех исследованных районов Ульяновской области, за исключением Чердаклинского и Мелекесского, превышает норму, что обусловлено подстилающими породами водоносных горизонтов (табл. 3).

Превышение уровня кальция и общей жесткости обнаружено в родниковых водах в Карсунском районе – в с. Урено-Карлинское соответственно в 1,3 и 1,1 раза; в р.п. Карсун в 1,3 и 1,3; в Сурском районе – в роднике Щелкан в 2,3 и 1,4.

По данным Министерства здравоохранения, семьи и социального благополучия Ульяновской области за 2015 г., полученным после письменного обращения, на изучаемой территории была обнаружена высокая заболеваемость (в расчете на 1000 чел.) некоторыми видами болезней (рис. 1).

Косвенной причиной развития заболеваний может быть вода, употребляемая в качестве питьевой и хозяйственно-бытовой.

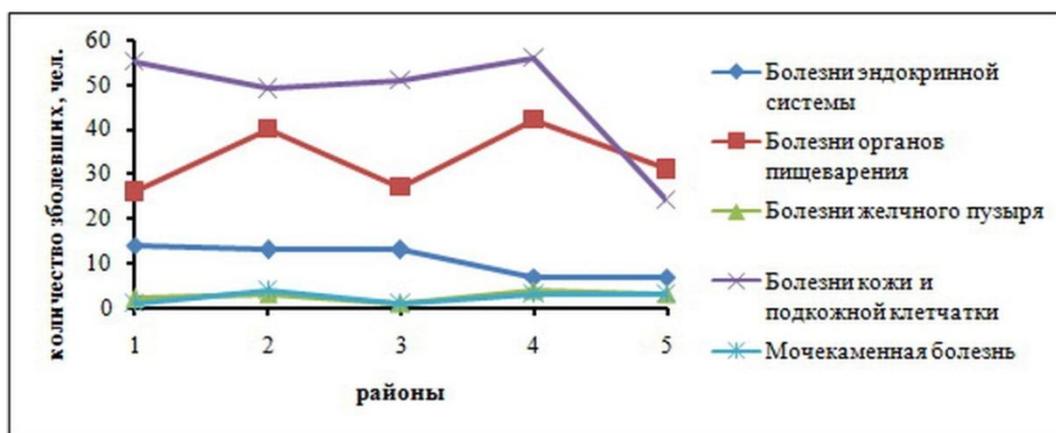


Рис. 1. Особенности заболеваний Ульяновской области:

1 – Сурский район; 2 – Карсунский район; 3 – Барышский район; 4 – Чердаклинский район; 5 – Мелекесский район

**Заключение.** Таким образом, в результате исследования было обнаружено превышение содержания тяжелых металлов, а именно катионов железа и марганца, в роднике Хабаровском (Барышский район); роднике Николая Чудотворца, роднике Щелкан, роднике в р.п. Сурское (Сурский район); роднике Кизляу, роднике в с. Татарский Калмаюр (Чердаклинский район); роднике на реке Тия (Мелекесский район). Превышение содержания кремния обнаружено в Карсунском, Барышском и Сурском районах практически повсеместно. Кроме того, в Карсунском районе имеется превышение содержания кальция и общей жесткости.

Химический состав питьевой воды является фактором, влияющим на риск развития заболеваний у населения. Результаты физико-химического анализа воды подземных источников Барышского, Карсунского, Чердаклинского, Сурского и Мелекесского районов доказали необходимость систематического комплексного контроля экологического состояния родниковой воды. Это позволит осуществлять прогноз экологической обстановки и здоровья населения. Для предупреждения возможных негативных последствий употребления родниковой воды необходимо ознакомить население с результатами исследований, разработать и предложить альтернативные меры водобеспечения и водопотребления.

Таблица 2

Результаты исследования родниковых вод

Район	Название родника	Mg <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Cu <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Al <sup>3+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Cr <sup>3+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Zn <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Pb <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Ni <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Cl <sup>-</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	pH	Минерализация, мг/дм <sup>3</sup>
		ПДК											
		50	1	0,2	0,05	1	0,01	0,02	350	500	45	6–9	
Карсунский	Усадьба Языковых	8,7	0,0008	0,006	0,0012	0,0003	0,0004	0,0025	11,4	39,6	10,2	7,2	414
	Святой	7,4	0,0007	0,005	0,0017	0,0012	0,0002	0,0007	5,6	24,8	7,69	7,4	367
	Бровки	6,9	0,0006	0,007	0,0013	0,0014	0,0001	0,0008	2,1	4,7	8,24	7,2	352
	Зареченский	7,1	0,0005	0,005	0,0010	0,0013	0,0003	0,0007	3,2	7,8	5,22	6,8	368

Район	Название родника	Mg <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Cu <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Al <sup>3+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Cr <sup>3+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Zn <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Pb <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Ni <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Cl, мг/дм <sup>3</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	pH	Минерализация, мг/дм <sup>3</sup>
		ПДК											
		50	1	0,2	0,05	1	0,01	0,02	350	500	45	6-9	1000-1500
Головка	Головка	7,7	0,0009	0,004	0,0016	0,0007	0,0004	0,0005	7,9	5,9	3,11	7,0	430
	Гремячий Ключ	8,0	0,0010	0,009	0,0006	0,0008	0,0002	0,0003	5,0	40,5	2,84	7,0	343
	Поварня	6,8	0,0050	0,006	0,0014	0,0015	0,0004	0,0006	0,4	38,5	1,35	7,2	366
	Попов колодец	13,6	0,0006	0,005	0,0012	0,0017	0,0003	0,0006	16,3	59,6	2,67	7,3	477
	Новый Ключ	6,5	0,0004	0,007	0,0014	0,0013	0,0002	0,0007	7,7	25,5	4,75	6,9	321
	Родник в с. Большие Поселки	6,6	0,0004	0,006	0,0013	0,0003	0,0004	0,0020	2,1	4,7	8,24	7,3	347
	Родник в с. Новопогребово	5,8	0,0009	0,009	0,0015	0,0018	0,0006	0,0004	8,6	22,4	9,12	7,0	256
	Тихвинской иконы Божьей Матери	5,7	0,0008	0,008	0,0013	0,0016	0,0007	0,0004	7,5	21,7	9,18	7,0	234
	Родник в с. Нагаево	4,6	0,0007	0,002	0,0010	0,0011	0,0007	0,0005	6,9	8,10	5,54	7,1	278
	Родник в с. Кадышево	4,4	0,0008	0,007	0,0014	0,0012	0,0003	0,0006	7,3	22,3	6,67	7,1	264
	Родник в с. Урено-Карлинское	20,7	0,033	0,001	0,0009	0,0160	0,0004	0,0007	87,9	36,6	23,8	6,9	670
	Родник в р.п. Карсун	20,0	0,002	0,001	0,0012	0,0031	0,006	0,002	59,6	81,0	44,4	7,0	586
	Барышский	Хабаровский	5,1	0,002	0,005	0,001	0,002	0,005	0,002	0,5	25,0	4,6	6,7
Центральный родник		9,3	0,002	0,001	0,003	0,002	0,005	0,001	0,5	13,1	4,7	7,1	66
Центральный		5,2	0,002	0,006	0,004	0,014	0,006	0,002	6,4	69,6	17,6	6,6	580
Родник в с. Новая Ханинеевка		1,6	0,002	0,005	0,002	0,002	0,003	0,001	3,6	18,2	2,3	6,8	52
Светленький		2,3	0,002	0,001	0,003	0,006	0,004	0,001	7,9	21,3	3,1	6,9	74
Макай		1,9	0,002	0,001	0,002	0,008	0,004	0,002	7,0	20,9	2,6	7,1	63
Родник в с. Румянцево		2,1	0,004	0,001	0,004	0,026	0,007	0,015	0,5	21,5	2,9	6,4	149
Казанской иконы Божьей Матери	5,4	0,005	0,002	0,003	0,030	0,006	0,016	33,3	23,7	3,5	6,1	250	

Район	Название родника	Mg <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Cu <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Al <sup>3+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Cr <sup>3+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Zn <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Pb <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Ni <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Cl, мг/дм <sup>3</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	pH	Минерализация, мг/дм <sup>3</sup>
		ПДК											
		50	1	0,2	0,05	1	0,01	0,02	350	500	45	6-9	1000-1500
	Центральный (с. Красная Зорька)	6,4	0,001	0,003	0,005	0,023	0,006	0,004	21,2	21,6	4,5	6,2	225
	Родник в с. Порецкое	8,5	0,001	0,002	0,002	0,025	0,004	0,001	0,5	25,4	1,7	7,3	320
	Родник в д. Екатериновка	1,9	0,004	0,001	0,002	0,023	0,004	0,001	0,5	18,6	2,9	7,3	144
	Головка (р.п. Жадовка)	9,5	0,003	0,005	0,004	0,052	0,006	0,005	18,4	29,1	3,5	6,6	252
	Сергия Радонежского	6,2	0,0003	0,008	0,0009	0,0003	0,0002	0,002	0,7	4,5	11,5	7,3	340
Сурский	Гремячий	5,9	0,0004	0,004	0,0004	0,0004	0,0001	0,0016	0,6	5,4	0,5	7,2	320
	Власов родник	5,9	0,0003	0,005	0,0004	0,0007	0,0003	0,0055	4,1	6,8	0,5	7	411
	Золотой ключ	5,2	0,0007	0,009	0,0012	0,0005	0,0004	0,0013	3,7	9,3	0,5	6,8	430
	Городецкий	10,7	0,0009	0,006	0,0009	0,0002	0,0005	0,0023	0,9	10,5	0,9	7,1	543
	Георгиевский родник	9,8	0,0010	0,005	0,0008	0,0008	0,0005	0,0041	0,6	7,3	0,6	6,9	448
	Николая Чудотворца	20,6	0,0015	0,008	0,001	0,0007	0,0004	0,0009	4,6	51,1	2,5	7	549
	Щелкан	48,7	0,0010	0,008	0,0005	0,0026	0,0003	0,0026	121	42,9	0,5	7,5	1319
	Родник в р.п. Сурское	18,1	0,0003	0,003	0,0011	0,0015	0,0003	0,0081	0,4	45,3	0,5	6,7	324
	Родник в с. Лава	3,7	0,0011	0,005	0,0005	0,0003	0,0002	0,0014	0,4	0,64	11,3	7,1	300
	Студёный	8,6	0,0013	0,004	0,0006	0,0006	0,0002	0,0007	0,3	0,77	0,8	7,3	390
Чердаклинский	Кизляу	16,6	0,001	0,005	0,004	0,015	0,003	0,002	0,4	10,7	2,6	7,4	292
	Родник в с. Чувашский Калмаюр	15,1	0,001	0,007	0,003	0,015	0,002	0,001	0,3	0,2	0,9	7,4	27,4
	Родник в с. Татарский Калмаюр	18,7	0,004	0,007	0,006	0,022	0,005	0,001	2,8	4,2	1,7	7,1	321
Мелекесский	Менгулёвский	14,1	0,0006	0,001	0,004	0,012	0,001	0,002	3,6	7,5	39,3	7,1	350
	Родник в с. Лесная Хмельёвка	17,1	0,034	0,03	0,003	0,2	0,001	0,002	0,7	1,6	15,7	7,1	322

Район	Название родника	Mg <sup>2+</sup> ,	Cu <sup>2+</sup> ,	Al <sup>3+</sup> ,	Cr <sup>3+</sup> ,	Zn <sup>2+</sup> ,	Pb <sup>2+</sup> ,	Ni <sup>2+</sup> ,	Cl,	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> ,	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ,	pH	Минерализация, мг/дм <sup>3</sup>
		мг/дм <sup>3</sup>	мг/дм <sup>3</sup>										
		ПДК											
50	1	0,2	0,05	1	0,01	0,02	350	500	45	6-9	1000-1500		
	Родник в с. Лесная Васильевка	16,7	0,006	0,04	0,003	0,005	0,001	0,002	0,9	12,7	12,1	7,2	367
	Кузьмин родник	18,2	0,008	0,003	0,005	0,005	0,001	0,001	1,3	10,6	10,6	7	344
	На реке Тия	16,7	0,0006	0,04	0,004	0,003	0,001	0,002	0,5	1,8	10,3	7	330
	Рыбацкий	25,8	0,007	0,04	0,005	0,005	0,001	0,004	1,4	56,4	13,5	7,3	733

Таблица 3

## Результаты исследования родниковых вод

Район	Наименование родника	Наименование катионов металлов					Коэффициент опасности	
		Fe <sup>2+</sup> ,	Mn <sup>2+</sup> ,	Ca <sup>2+</sup> ,	Si <sup>2+</sup> ,	Жесткость (общая), °Ж	HQ (Fe)	HQ (Mn)
		мг/дм <sup>3</sup>	мг/дм <sup>3</sup>	мг/дм <sup>3</sup>	мг/дм <sup>3</sup>			
		ПДК						
0,3	0,1	130	10	7-10	1*	1*		
Карсунский	Усадьба Языковых	0,003	0,003	93,6	<b>16,1</b>	6,7	0,01	0,03
	Святой	0,005	0,002	88,5	<b>15,7</b>	5,6	0,02	0,02
	Бровки	0,006	0,001	71,7	<b>14,5</b>	4,8	0,02	0,01
	Зареченский	0,002	0,002	78,9	<b>15,6</b>	4,9	0,01	0,02
	Головка	0,005	0,004	85,7	<b>15,9</b>	5,5	0,02	0,04
	Гремячий Ключ	0,002	0,004	82,1	6,3	5,7	0,01	0,04
	Поварня	0,037	0,003	97,4	<b>15,2</b>	5,8	0,12	0,03
	Попов колодец	0,001	0,001	107,2	<b>13,7</b>	2,7	0,00	0,01
	Новый Ключ	0,067	0,006	86,2	<b>13,1</b>	4,8	0,22	0,06
	Родник в с. Большие Поселки	0,017	0,017	86,3	<b>13,5</b>	5,2	0,06	0,17
	Родник в с. Новопогорелово	0,027	0,007	81,7	<b>12,6</b>	2,3	0,09	0,07
	Тихвинской иконы Божьей Матери	0,030	0,008	80,9	<b>12,5</b>	2,5	0,10	0,08
	Родник в с. Нагаево	0,058	0,007	57,3	<b>10,2</b>	3,1	0,19	0,07
	Родник в с. Кадышево	0,045	0,009	62,8	<b>10,1</b>	3,5	0,15	0,09
Родник в с. Урено-Карлинское	0,025	0,006	<b>168,2</b>	<b>14,3</b>	<b>11,1</b>	0,08	0,06	
Родник в р.п. Карсун	0,002	0,002	<b>171,5</b>	6,6	<b>13,0</b>	0,01	0,02	

Район	Наименование родника	Наименование катионов металлов					Коэффициент опасности	
		Fe <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Mn <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Ca <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Si <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Жесткость (общая), °Ж	HQ (Fe)	HQ (Mn)
		ПДК						
		0,3	0,1	130	10	7-10	1*	1*
Барышский	Хабаровский	<b>0,500</b>	0,008	21,4	<b>13,0</b>	4,5	<b>1,67</b>	0,08
	Центральный родник	0,040	0,005	59,2	8,9	4,8	0,13	0,05
	Центральный	0,040	0,003	28,7	<b>11,9</b>	2,7	0,13	0,03
	Родник в с. Новая Ханинеевка	0,085	0,004	12,2	9,2	1,8	0,28	0,04
	Светленький	0,087	0,010	21,6	7,6	2,4	0,29	0,1
	Макай	0,050	0,010	18,2	6,2	3,6	0,17	0,1
	Родник в с. Румянцево	0,050	0,003	17,9	<b>19,2</b>	4,8	0,17	0,03
	Казанской иконы Божьей Матери	0,050	0,003	37,9	<b>17,6</b>	3,4	0,17	0,03
	Центральный (с. Красная Зорька)	0,090	0,002	33,9	<b>18,3</b>	2,7	0,30	0,02
	Родник в с. Порецкое	0,010	0,002	69,6	<b>13,2</b>	5,3	0,03	0,02
	Родник в д. Екатериновка	0,142	0,003	11,5	<b>16,1</b>	1,3	0,47	0,03
	Головка (р.п. Жадовка)	0,019	0,004	41,0	<b>18,0</b>	3,4	0,06	0,04
Сурский	Сергия Радонежского	0,006	0,001	81,6	<b>13,2</b>	5,1	0,02	0,01
	Гремячий	0,005	0,001	67,3	<b>12,5</b>	4,8	0,02	0,01
	Власов родник	0,057	0,002	77,5	<b>11,7</b>	5,3	0,19	0,02
	Золотой ключ	0,032	0,002	69,8	<b>11,3</b>	5,2	0,11	0,02
	Городецкий	0,022	0,003	84,4	<b>12,5</b>	5,3	0,07	0,03
	Георгиевский родник	0,005	0,001	73,8	<b>11,5</b>	5,0	0,02	0,01
	Николая Чудотворца	<b>0,420</b>	<b>0,150</b>	85,3	9,4	7,6	<b>1,40</b>	<b>1,5</b>
	Щелкан	0,016	<b>0,130</b>	<b>296</b>	7,1	<b>14,2</b>	0,05	<b>1,3</b>
	Родник в р.п. Сурское	0,053	<b>0,850</b>	63,3	<b>14,2</b>	0,1	0,18	<b>8,5</b>
	Родник в с. Лава	0,007	0,001	67,2	<b>13,2</b>	4,0	0,02	0,01
	Студёный	0,010	0,004	71,2	<b>12,0</b>	4,9	0,03	0,04
Чердаклинский	Кизляу	<b>1,300</b>	<b>0,160</b>	26,5	6,9	5,5	<b>4,33</b>	<b>1,6</b>
	Родник в с. Чувашский Калмаюр	0,039	0,007	52,3	6,7	4,3	0,13	0,07
	Родник в с. Татарский Калмаюр	<b>0,670</b>	<b>0,110</b>	34,5	6,5	4,4	<b>2,23</b>	<b>1,1</b>

Район	Наименование родника	Наименование катионов металлов					Коэффициент опасности	
		Fe <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Mn <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Ca <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Si <sup>2+</sup> , мг/дм <sup>3</sup>	Жесткость (общая), °Ж	HQ (Fe)	HQ (Mn)
		ПДК						
		0,3	0,1	130	10	7–10	1*	1*
Мелекесский	Менгулёвский	0,120	0,046	72,3	7,6	7,3	0,40	0,46
	Родник в с. Лесная Хмелёвка	0,048	0,006	58,7	7,8	6,4	0,16	0,06
	Родник в с. Лесная Васильевка	0,240	0,001	55,6	7,5	6,1	0,80	0,01
	Кузьмин родник	0,055	0,003	67,6	7,7	5,7	0,18	0,03
	На реке Тия	<b>0,360</b>	0,046	61,4	7,8	5,6	<b>1,20</b>	0,46
	Рыбацкий	0,067	0,004	54,8	7,7	5,5	0,22	0,04

**Примечание.** Выделенные данные обозначают превышение норматива; \* – величина безопасного уровня воздействия.

### Литература

1. Зуева Т.В., Китаев А.Б. Качество воды в родниках города Перми (по материалам 2002–2007 гг.). Географический вестник. 2010; 3: 42–45. URL: <http://elibrary.ru/item.asp?id=15569333&> (дата обращения: 20.01.2018).
2. Кузнецова Т.А. Влияние родниковой воды на состояние здоровья населения (на примере Барышского района Ульяновской области). Ульяновский медико-биологический журнал. 2016; 1: 158–168.
3. Полтавцева А.А. Влияние химических веществ на организм человека. Региональная научно-практическая конференция «Молодежь: Наука, творчество, здоровье – 2017». 19–22 декабря 2017. Ставрополь; 2017: 87–90.
4. Гусейнова А.М. Исследование воздействия железа на организм человека в процессе жизнедеятельности. Материалы VII межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Безопасность жизнедеятельности: наука, образование, практика». 23–24 ноября 2016. Южно-Сахалинск; 2016: 149–151.
5. Иванов А.В., Тафеева Е.А., Давлетова Н.Х., Вавашкин В.В. Современные представления о влиянии качества питьевой воды на состояние здоровья населения. Вода: химия и экология. 2012; 3: 48–53.
6. Клочков В.В., Ермолаева С.В., Клочков А.В., Курашов А.В. Распространенность мочекаменной болезни в Ульяновской области, факторы риска, ранняя диагностика. Медицинская экология. 2012; 11: 50–55.
7. Бадюк Н.С., Стрикаленко Т.В. Вода и здоровье: к анализу материалов социологического опроса. ЭКВА-ТЭК-2000. Тезисы докладов IV Международного конгресса «Вода: экология и технология». М.; 2000. 741–742.
8. Соловьев М.Ю., Конченко А.В., Курашвили О.М., Михеева И.В. Влияние качества питьевой воды на состояние здоровья населения городов Ростовской области. Здоровье населения и среда обитания. 2008; 3 (192): 44–46.
9. Буймова С.В. Оценка качества родниковых вод Ивановской области, их влияния на здоровье населения: автореф. дис. ... канд. хим. наук. Иваново; 2006. 18.
10. Жукова Г.А., Турова А.В., Каримова Х.Х. Государственная геологическая карта Российской Федерации масштаба 1:200 000 (объяснительная записка). Изд. II. СПб.; 1999. 194.
11. Падалица А.З. Отчет о поисках и предварительной разведке подземных вод для водоснабжения р.п. Чердаклы Ульяновской области, выполненной Ульяновской ГПП в 1980–1983 гг. СПб.; 1983. 150.

12. Порозова А.Д. Характеристика содержания химических веществ в воде подземных источников водоснабжения населения Ульяновского Поволжья. Здоровье населения и среда обитания. 2008; 1 (178): 11–14.
13. Бондарович Е.П., Дудняк Ю.И., Орлов В.П. Отчет о геологическом строении, гидрогеологических и инженерно-геологических условиях левобережья реки Волги в пределах листов № 39-38-Г, № 39-39-Б, № 35-50-Б, № 39-51-А. СПб.; 1975. 267.
14. Р 2.1.101920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду.

## QUALITY OF SPRING WATER IN ULYANOVSK REGION

T.A. Nefed'eva, N.V. Blagoveshchenskaya

*Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia*

e-mail: nefedeva.tatjana@mail.ru

*The objective of the paper is to conduct a physico-chemical study of springs in Ulyanovsk region, which are used as sources for drinking water; to assess the risk of diseases in population drinking spring water.*

*Materials and Methods. The authors examined chemical status of 48 springs situated all over Ulyanovsk region. They were interested whether the spring water contained such health hazardous substances as nickel, magnesium, calcium, lead, copper, chromium, zinc, nitrates, iron, silicon, sulfates, aluminum, manganese, zinc, and chloride. The analysis was conducted in chemical and analytical laboratory of Technological Research Institute named after S.P. Kapitsa (Ulyanovsk State University). Total salinity, total water hardness and pH value were also evaluated. Modern equipment was used during the research, the results obtained were accurate.*

*Results. An excess of iron and manganese concentration was found in spring waters of Melekessky (iron), Baryshsky (iron), Sursky (iron and manganese) and Cherdaklinsky (iron and manganese) districts. It can have a negative effect on public health (impaired iron metabolism, skin and subcutaneous tissue diseases, allergic reactions, liver and kidney diseases, diseases of the digestive system, skeletal disorders). The authors recorded the excess of total water hardness, high level of calcium and silicon concentration in springs of Karsunsky, Baryshsky and Sursky districts. Drinking such water can cause urolithiasis, arthritis, polyarthritis, and salt accumulation in the organism. All other indices meet the requirements of sanitary regulations and standards. The coefficient of drinking water contamination was calculated. This coefficient can assess the risks of negative pollutant effects on public health.*

*Conclusion. The chemical composition of drinking water is a factor influencing the development of pathologies in population. The results of the physical and chemical analysis of spring waters (Baryshsky, Karsunsky, Cherdaklinsky, Sursky and Melekessky districts) showed the need for systematic integrated monitoring of the spring water ecological status.*

**Keywords:** *spring, hazard ratio, pollutants, water quality.*

### References

1. Zueva T.V., Kitaev A.B. Kachestvo vody v rodnikakh goroda Permi (po materialam 2002–2007 gg.) [Spring water quality in the city of Perm (2002–2007). Geographic report]. *Geograficheskiy vestnik*. 2010; 3: 42–45. Available at: <http://elibrary.ru/item.asp?id=15569333&> (accessed: 20.01.2018) (in Russian).
2. Kuznetsova T.A. Vliyaniye rodnikovoy vody na sostoyaniye zdorov'ya naseleniya (na primere Baryshskogo rayona Ulyanovskoy oblasti) [Influence of spring water on public health (Baryshsky district of Ulyanovsk region)]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2016; 1: 158–168 (in Russian).
3. Poltavtseva A.A. Vliyaniye khimicheskikh veshchestv na organizm cheloveka [The effect of chemicals on the human organism]. *Regional'naya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Molodezh': Nauka, tvorchestvo, zdorov'e – 2017»*. [Regional research-to-practice conference “Youth: Science, creativity, health – 2017”]. December 19–22, 2017. Stavropol'; 2017: 87–90 (in Russian).
4. Guseynova A.M. Issledovaniye vozdeystviya zheleza na organizm cheloveka v protsesse zhiznedeyatel'nosti [The effects of iron on the human organism in the lifespan]. *Materialy VII mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti:*

- nauka, obrazovanie, praktika*» [Proceedings of the 7<sup>th</sup> interregional research-to-practice conference with international participation “Life safety: Science, education, practice”]. November 23–24, 2016. Yuzhno-Sakhalinsk; 2016: 149–151 (in Russian).
5. Ivanov A.V., Tafееva E.A., Davletova N.Kh., Vavashkin V.V. Sovremennye predstavleniya o vliyani kachestva pit'evoy vody na sostoyanie zdorov'ya naseleniya [Modern views on the impact of drinking water quality on public health]. *Voda: khimiya i ekologiya*. 2012; 3: 48–53 (in Russian).
  6. Klochkov V.V., Ermolaeva S.V., Klochkov A.V., Kurashov A.V. Rasprostranennost' mochekamennoy bolezni Ulyanovskoy oblasti, faktory riska, rannaya diagnostika [The prevalence of urolithiasis in Ulyanovsk region, risk factors, early diagnosis]. *Meditinskaya ekologiya*. 2012; 11: 50–55.
  7. Badyuk N.S., Strikalenko T.V. Voda i zdorov'e: k analizu materialov sotsiologicheskogo oprosa [Water and health: Sociological survey analysis]. *EKVA-TEK-2000. Tezisy dokladov IV Mezhdunarodnogo kongressa «Voda: ekologiya i tekhnologiya»* [Proceeding of the 4<sup>th</sup> international congress “Water: ecology and technology”]. Moscow; 2000. 741–742 (in Russian).
  8. Solov'ev M.Yu., Konchenko A.V., Kurashvili O.M., Mikheeva I.V. Vliyanie kachestva pit'evoy vody na sostoyanie zdorov'ya naseleniya gorodov Rostovskoy oblasti [Influence of drinking water quality on health status of the Rostov region population]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2008; 3 (192): 44–46 (in Russian).
  9. Buymova S.V. *Otsenka kachestva rodnikovykh vod Ivanovskoy oblasti ikh vliyaniya na zdorov'e naseleniya* [Assessment of Ivanovo region spring water quality and its impact on public health]: avtoref. dis. ... kand. khim. nauk. Ivanovo; 2006. 18 (in Russian).
  10. Zhukova G.A., Turova A.V., Karimova Kh.Kh. *Gosudarstvennaya geologicheskaya karta Rossiyskoy Federatsii masshtaba 1:200 000 (ob"yasnitel'naya zapiska)* [Geological map of the Russian Federation in scale 1: 200 000 (explanatory note)]. Izd. II. St. Petersburg; 1999. 194 (in Russian).
  11. Padalitsa A.Z. *Otchet o poiskakh i predvaritel'noy razvedke podzemnykh vod dlya vodosnabzheniya r.p. Cherdakly Ulyanovskoy oblasti, vypolnennoy Ulyanovskoy GPP v 1980–1983 gg* [Report on search and preliminary exploration of groundwater for water supply of Cherdakly (Ulyanovsk region) in 1980–1983]. St. Petersburg; 1983. 150 (in Russian).
  12. Porozova A.D. Kharakteristika sodержaniya khimicheskikh veshchestv v vode podzemnykh istochnikov vodosnabzheniya naseleniya Ulyanovskogo Povolzh'ya [Analysis of chemical concentration in the underground waters of Ulyanovsk region used for public water supply]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2008; 1 (178): 11–14 (in Russian).
  13. Bondarovich E.P., Dudnyak Yu.I., Orlov V.P. *Otchet o geologicheskoy stroenii gidrogeologicheskikh i inzhenerno-geologicheskikh usloviyakh levoberezh'ya reki Volgi v predelakh listov № 39-38-G, № 39-39-B, № 35-50-B, № 39-51-A* [Report on the geological structure of hydrogeological and engineering-geological conditions on the Volga River left bank within sheets № 39–38-G, № 39–39-B, № 35–50-B, № 39–51-A]. St. Petersburg; 1975. 267 (in Russian).
  14. *R 2.1.101920-04. Rukovodstvo po otsenke riska dlya zdorov'ya naseleniya pri vozdeystvii khimicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchikh okruzhayushchuyu sredu* [Guidelines for public health risk assessment under the influence of chemicals polluting the environment] (in Russian).

УДК 579.63:616.24-008.8.078  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22705

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МИКРОФЛОРЫ ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ВОЗМОЖНОСТЬ ВНЕСТАЦИОНАРНОЙ КОЛОНИЗАЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

О.В. Кондратенко

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

e-mail: Helga1983@yandex.ru

Цель исследования – оценка возможных рисков микробной колонизации дыхательных путей пациентов с муковисцидозом.

Материалы и методы. Было проведено микробиологическое исследование 176 проб от членов семьи пациента и смывов с объектов с места проживания 17 семей Самарской области, в которых проживают пациенты с муковисцидозом. Посев каждой пробы осуществляли на следующие питательные среды: 5 % кровяной агар, универсальная хромогенная среда, OFPBL-агар для эффективного выделения бактерий *V. serasia* *complex*, шоколадный агар, среда Сабуро для культивирования грибов. Посевы инкубировали при 37 и 28 °С в течение 24–48 ч. Посевы на средах OFPBL и Сабуро оставляли до 14 сут культивирования. Идентификацию выделенных культур проводили с помощью MALDI-ToF-масс-спектрометрии на приборе Microflex, Bruker.

Результаты. Выделено 404 штамма микроорганизмов. Среди них – значительное количество штаммов неферментирующих грамотрицательных бактерий, имеющих клиническое значение при муковисцидозе, в т.ч. штаммы *Achromobacter* spp., *Ralstonia* spp., *Pandora* spp. Установлено, что колонизация дыхательных путей пациентов может осуществляться не только в условиях стационара, но и в быту. Основными источниками при этом могут быть члены семьи пациента, элементы небулайзеров при их недостаточной обработке. Наибольшую опасность представляют места с повышенной влажностью, а именно сливы ванн, раковин, поддоны душевых кабин, а также поддоны сушилок для тарелок на кухне. Пациентам с муковисцидозом следует уделять особое внимание вопросам дезинфекции объектов, которые могут быть контаминированы штаммами грамотрицательных бактерий и грибов.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, окружающая среда, дыхательные пути, бактерии.

**Введение.** Муковисцидоз (МВ) является самым частым моногенным заболеванием. Как известно, большинство бактерий, имеющих клиническое значение в развитии легочных осложнений при МВ, являются представителями почвенного биоценоза и ризосферы ряда растений. Так, в частности, среди  $\alpha$ -протеобактерий в составе ризобиома встречаются роды *Ochrobactrum*, *Rhizobium*, среди  $\beta$ -протеобактерий – *Burkholderia* и *Cupriavidus*, а среди  $\gamma$ -протеобактерий – *Pseudomonas*. Многие из них являются симбионтами растений. Так, например, нормальной экологической нишей бактерий рода *Rhizobium* являются корневые клубеньки бобовых, так же как и для представителей рода *Burkholderia*, кото-

рые помимо этого колонизируют листовые клубеньки розоцветных, а также ризосферу и эндосферу других растений. Представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., а также *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Variovorax paradoxus*, также заселяют эндосферу различных растений [1].

*Staphylococcus aureus* способен колонизировать носовые ходы примерно у 30 % здоровых людей. С учетом этого обстоятельства одним из возможных механизмов распространения инфекции для пациентов с МВ, в т.ч. и MRSA, может быть контакт с носителем штамма, в роли которого могут выступать родственники и члены семьи больного

[2, 3]. Штаммы *Pseudomonas aeruginosa* часто обнаруживаются в загрязненных водных источниках, морской воде вблизи сброса нечистот, недостаточно хлорированных плавательных бассейнах, аквапарках и других водных аттракционах [4]. Аэрозоли *P. aeruginosa* могут формироваться в некоторых контаминированных резервуарах, таких как небулайзеры, туалеты, стоки раковин, и передаваться из них пациентам с МВ [5–11]. Контакт с такими резервуарами является важным для передачи этого микроорганизма через аэрозоли, так как длительность выживания указанного возбудителя в составе аэрозоля ограничивается несколькими минутами. [5]. Ромлинг и коллеги описали штамм *P. aeruginosa*, который был выделен от пациентов с МВ и в образцах из окружающей среды в различных эпидемиологических областях Германии [12, 13]. Этот же штамм был идентифицирован у пациентов из Великобритании [12]. Штаммы *S. maltophilia* и *Achromobacter xylosoxydans* также выделяются из стоячей воды и других водных источников, что также не исключает возможности их распространения в быту [14]. Бактерии *Burkholderia cepacia* complex живут в почве и растениях [14]. Все бактерии комплекса были выделены из образцов почвы и воды [12, 14]. Клоны штаммов PHDC и Midwest, несмотря на достаточный уровень эпидемиологического контроля в стационаре и исключение вероятности внутриагентского распространения, не были элиминированы, что позволяет предположить непациентский источник инфицирования, в т.ч. из объектов окружающей среды [12]. Штамм PHDC был выделен из сельскохозяйственной почвы США и от пациентов с МВ в различных областях США и Европы. Широкое распространение этого штамма в окружающей среде может способствовать колонизации дыхательных путей пациентов с МВ [12, 15–18]. История наблюдений за новыми случаями заражения штаммами *B. cepacia* complex в США не обнаружила связи с межпациентской передачей, что говорит о том, что возможным источником заражения может выступать окружающая среда [12, 19–20]. Проведенный анализ на основе мультилокусного секвенирования продемонстрировал, что бо-

лее 20 % из 381 изолята *B. cepacia* complex от пациентов с МВ идентичны штаммам, выделенным из окружающей среды [12, 21]. Таким образом, подобно тому, как пациенты с аллергическими заболеваниями должны придерживаться условий гипоаллергенного быта, также и пациенты с МВ должны помнить о том, что окружающая их среда может быть источником колонизации дыхательных путей.

**Цель исследования.** Оценка возможных рисков микробной колонизации дыхательных путей пациентов с муковисцидозом.

**Материалы и методы.** С целью оценки возможных рисков микробной колонизации дыхательных путей пациентов с МВ было проведено исследование микрофлоры в 17 семьях Самарской области, в которых проживают пациенты с МВ.

Было проведено микробиологическое исследование 176 проб, полученных из различных источников. Забор материала с верхних дыхательных путей осуществлялся в соответствии с методическими указаниями 4.2.2039-05.4.2 «Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». Забор смывов с поверхностей объектов производился в соответствии с методическими указаниями 4.2.2942-11 «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях». Исследуемый материал забирался в пробирки с транспортной средой Эймса и доставлялся в лабораторию в изотермических условиях в течение нескольких часов после сбора. Посев каждой пробы осуществлялся на следующие питательные среды: 5 % кровяной агар, универсальная хромогенная среда, OFPBL-агар для селективного выделения бактерий *B. cepacia* complex, шоколадный агар, а также среда Сабуро для культивирования грибов. Посевы инкубировались при 37 и 28 °С в течение 24–48 ч. Посевы на средах OFPBL и Сабуро оставались до 14 сут культивирования. Оценивались культуральные свойства выросших колоний, производился подсчет КОЕ выделенных микроорганизмов. Проводилась идентификация выделенных культур

с помощью MALDI-Tof-масс-спектрометрии на приборе Microflex, Bruker.

**Результаты и обсуждение.** В результате проведенного исследования было выделено 404 штамма микроорганизмов. При этом в 24 (13,6 %) пробах из 176 не было отмечено роста. В общей структуре выделенных штаммов преобладали представители кокковой флоры – 153 (37,8 %) штамма, в т.ч. 16 штаммов *S. aureus*. На втором месте по распространенности оказались представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОБ) – 121 (30,0 %) штамм, реже, примерно в равной степени часто, встречались энтеробактерии (59 (14,6 %) штаммов) и спорообразующие палочки (56 (13,9 %) штаммов). Кроме того, было выделено 15 (3,7 %) штаммов грибов.

С целью оценки роли родителей и других членов семьи, проживающих с ребенком, как возможных носителей и источников для инфицирования было проведено исследование 59 проб с верхних дыхательных путей. При этом при посеве только одна из проб (1,7 %) не дала роста на питательных средах. В результате исследования было выделено 113 штаммов микроорганизмов. В структуре выделенных микроорганизмов преобладали грамположительные кокки – 98 (86,7 %) штаммов. Среди них – представители нормальной орофарингеальной флоры – 43 (43,8 %) штамма. На втором месте по частоте встречаемости был *S. aureus* – 16 (16,3 %) штаммов, при этом все выделенные штаммы были чувствительны к оксациллину и цефокситину при тестировании *in vitro*. Кроме того, встречались штаммы *Staphylococcus* spp. – 32 (32,6 %), *S. pneumoniae* – 1 (1,0 %), по 2 (2,0 %) штамма *S. pyogenes*, *Enterococcus* spp., *Kocuria* spp. Также было выделено 7 (6,2 %) штаммов энтеробактерий, среди которых *E. coli* – 3 (42,8 %) штамма, *E. aerogenes* – 2 (28,6 %) штамма, по 1 (14,3 %) штамму *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*. Выделено 6 (5,3 %) штаммов представителей НФГОБ, по 1 (16,6 %) штамму *P. nitroreducens*, *P. stutzeri*, *A. pittii*, *A. Lwoffii*, *A. radioresistens*, *A. ursungii*. Также выделено 2 (1,8 %) штамма грибов, среди которых 1 (50,0 %) штамм *Candida* spp., 1 (50,0 %) штамм *Aspergillus* spp.

С целью оценки качества обработки небулайзеров пациентов как возможного фактора риска распространения инфекции, особенно в семьях, имеющих двоих детей с МВ, было проведено исследование 29 проб, из них 13 до обработки (сразу после ингаляции) с маски, дыхательного контура и стаканчика с раствором для ингаляций, а также 16 проб после обработки (стерилизации паром не менее 10 мин и полного высушивания на воздухе) с этих же элементов. При исследовании 13 проб с небулайзера, взятых родителями сразу после ингаляции, был выделен 21 штамм микроорганизмов. В 4 пробах не было выявлено признаков роста. Доминирующее положение в структуре занимали представители нормальной орофарингеальной флоры и микрофлоры дыхательных путей. В структуре протеобактерий отмечались фитопатогенные ризобактерии. При исследовании 16 проб, взятых после обработки и полной просушки элементов небулайзера, было выделено 6 штаммов микроорганизмов. При этом в 11 пробах не было получено роста, что свидетельствует о высоком качестве обработки элементов прибора. Было выделено 3 (50,0 %) штамма *Staphylococcus* spp. и 3 (50,0 %) штамма представителей рода *Acinetobacter*, по 1 штамму *A. Iwoffii*, *A. radioresistens*, *A. ursungii*, не имеющих клинического значения в качестве возбудителей при МВ.

С целью оценки роли объектов окружающей пациента среды было изучено 88 проб со следующих объектов из мест проживания больного: поверхности санузлов, душевых, стиральных машин (37 проб), сливы раковин и краны, сушилка для посуды на кухне (14 проб), емкости для хранения овощей (12 проб), поверхности игрушек и мебели в детской комнате (11 проб), системы кондиционирования и вентиляции воздуха (7 проб), пробы грунта из цветочных горшков (7 проб). При этом было выделено 264 штамма микроорганизмов. В структуре выделенных штаммов доминирующее положение занимали представители НФГОБ – 108 (40,9 %) штаммов (рис. 1), примерно в равной степени часто встречались споровые палочки – 55 (20,8 %) и энтеробактерии – 52 (19,7 %) штамма. Реже встречались грамположительные кокки – 37 (14,0 %) штаммов, в т.ч. представители

нормальной орофарингеальной флоры, а также 12 (4,6 %) штаммов грибов.

Из представленной диаграммы видно, что нами было выделено значительное количество штаммов НФГОБ, имеющих клиническое значение при МВ. Нами был выделен

широкий спектр представителей семейства *Enterobacteriaceae* (рис. 2), однако их клиническое значение при МВ, как правило, не велико. Выделение подобных штаммов может свидетельствовать о недостаточном уровне гигиенической обработки объектов.

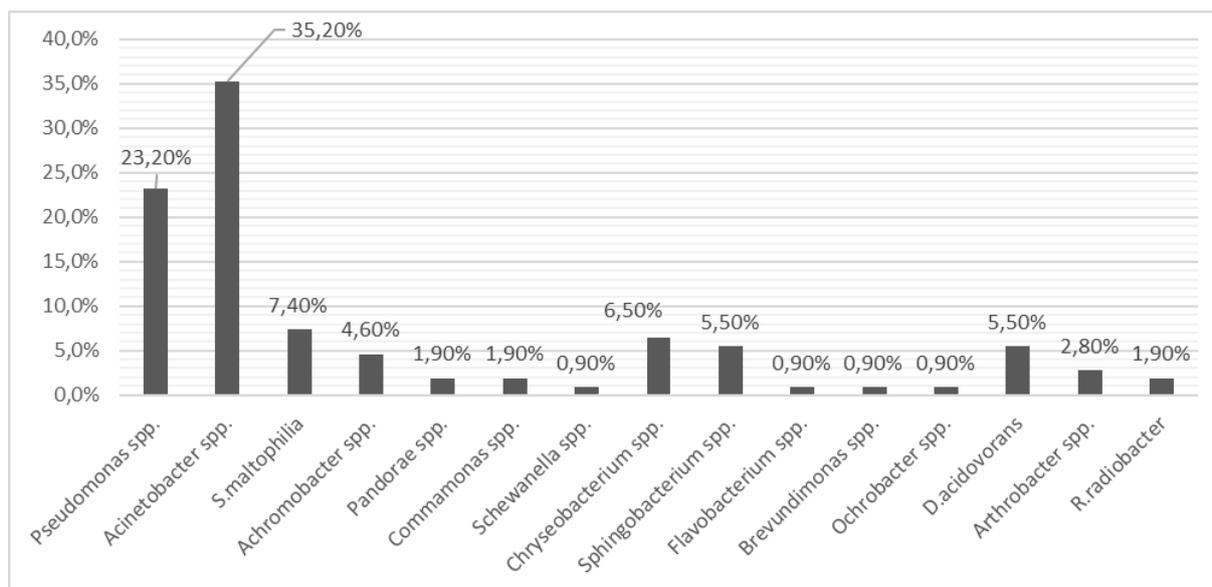


Рис. 1. Структура НФГОБ, обнаруженных на объектах с места проживания пациента

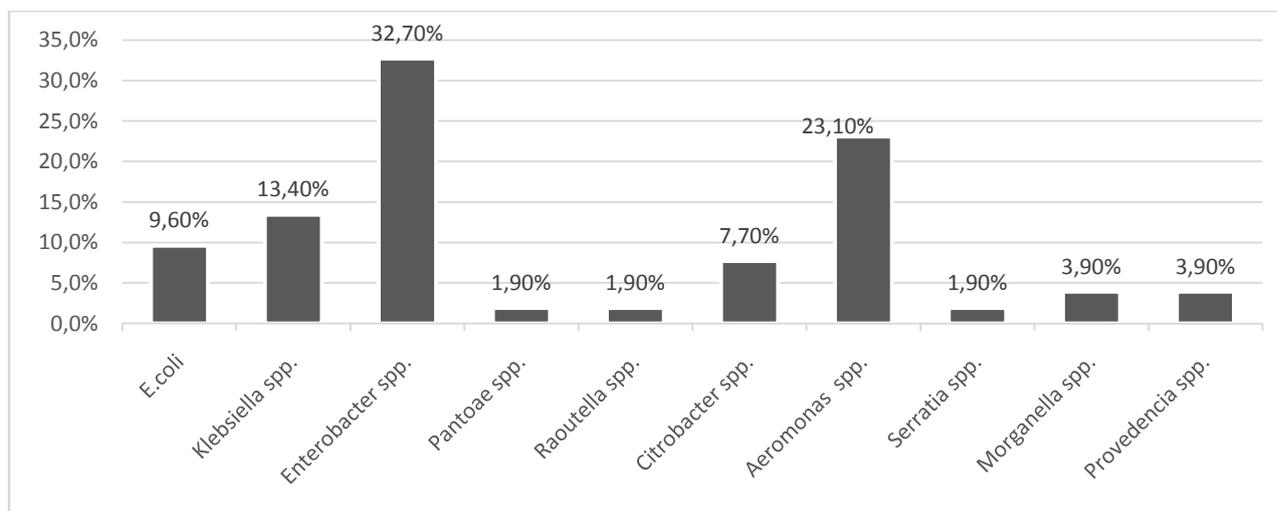


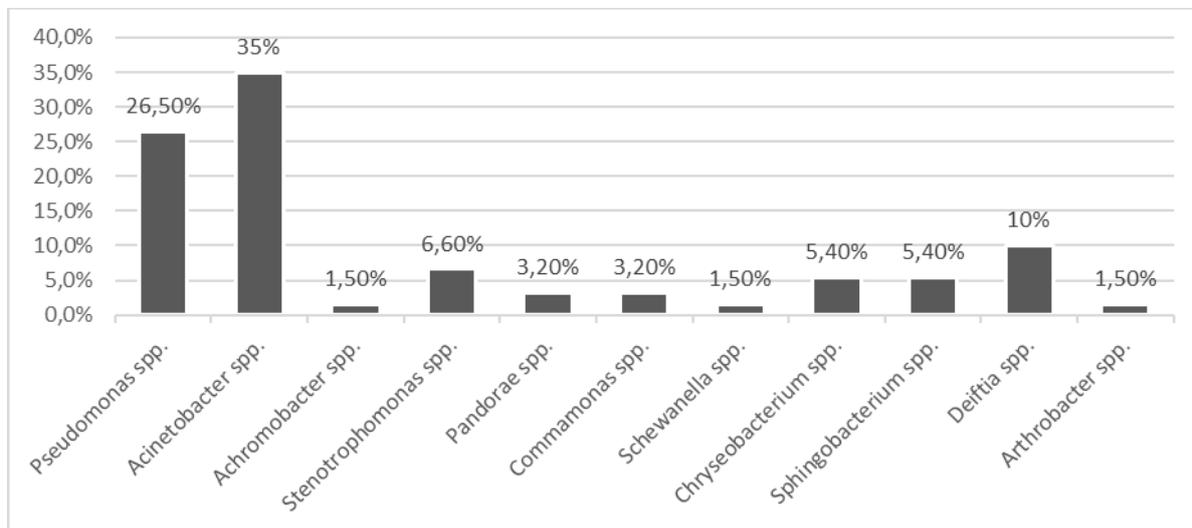
Рис. 2. Структура энтеробактерий, обнаруженных на объектах с места проживания пациента

Нами не было выделено штаммов грамположительных бактерий, имеющих клиническое значение при МВ. Кроме того, было выделено 12 штаммов грибов, среди которых *Aspergillus* spp. – 9 (75,0 %), *Candida* spp. – 2 (16,7 %), *Mucor* spp. – 1 (8,3 %).

Особое внимание нами было уделено оценке роли микрофлоры мест с повышенной влажностью, которые могут быть потенциально контаминированы НФГОБ. Было проведено исследование 37 смывов с санузлов, душевых кабин, а также резиновых конту-

ров стиральных машин. Выделено 111 штаммов микроорганизмов. В 2 (5,4 %) пробах не было выявлено признаков роста. Среди вы-

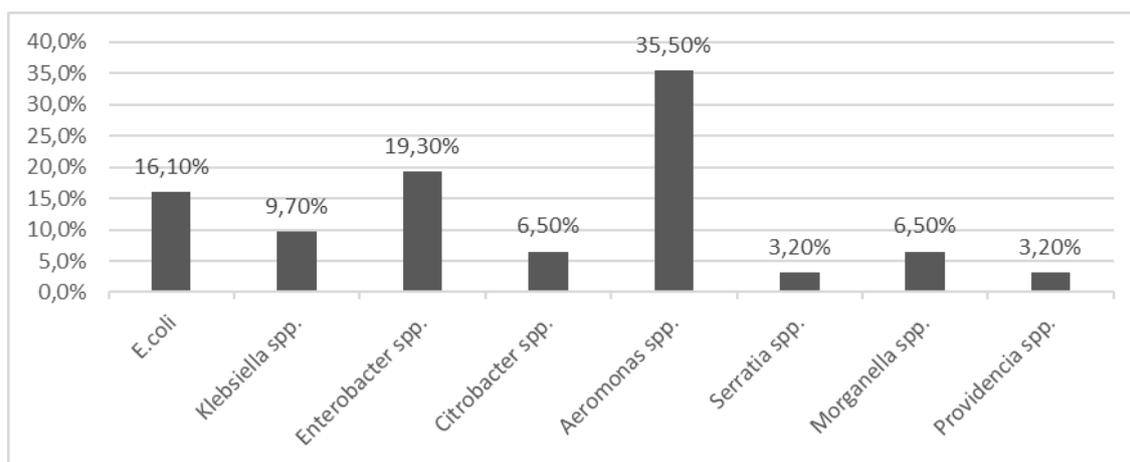
деленных штаммов наиболее часто встречались представители НФГОБ – 60 (54,1 %) (рис. 3).



**Рис. 3.** Структура штаммов НФГОБ, обнаруженных в смывах с санузлов и ванных комнат

Кроме того, выделено 13 (11,7 %) штаммов представителей грамположительной кокковой флоры, среди них 4 (30,8 %) штамма *Staphylococcus spp.*, 1 (7,7 %) штамм *Enterococcus spp.*, 6 (46,1 %) штаммов представите-

лей нормальной орофарингеальной флоры и 2 (15,4 %) штамма *M. luteus*. Указанные бактерии не представляют опасности для пациентов. Был выделен 31 (27,9 %) штамм энтеробактерий (рис. 4).



**Рис. 4.** Видовая структура штаммов бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, обнаруженных в смывах с санузлов и ванных комнат

Как видно из представленной диаграммы, нами был выделен широкий спектр представителей семейства *Enterobacteriaceae*, что может свидетельствовать о недостаточном уровне гигиенической обработки помещений.

Кроме этого, было выделено 6 (5,4 %) штаммов *Bacillus spp.*, а также 1 (0,9 %) штамм *Candida spp.* Указанные штаммы не имеют клинического значения при МВ.

Для оценки степени контаминации объектов на кухне пациента исследовано 14 проб с раковин, кранов и сушилок для посуды. Был выделен 41 штамм микроорганизмов, при этом доминирующее положение в структуре занимали представители НФГОБ – 22 (53,7 %) штамма (рис. 5).

Из представленной диаграммы видно, что в структуре выделенных штаммов НФГОБ преобладают представители рода *Acinetobacter*, реже – рода *Pseudomonas*, при этом не было выделено штаммов, имеющих доказанное клиническое значение при МВ, в т.ч. *P. aeruginosa*. Также выделено 13 (31,7 %) штаммов представителей семейства *Enterobacteriaceae*, среди которых 4 (30,8 %) штамма *Klebsiella* spp., 8 (61,5 %) штаммов *Enterobacter* spp., 1 (2,4 %) штамм *Aeromonas* spp. Кроме этого, выделено 3 (7,3 %) штамма *Bacillus* spp. и 1 (2,4 %) штамм *Aspergillus* spp., а также 2 (4,9 %) штамма грамположительных кокков: 1 (50,0 %) штамм представите-

лей нормальной орофарингеальной флоры и 1 (50,0 %) штамм *Enterococcus* spp.

При оценке 12 проб с ящиков для хранения овощей выделено 47 штаммов микроорганизмов. Из них доминирующее положение занимали спорообразующие палочки – 25 (53,2 %) штаммов: 21 (84,0 %) штамм рода *Bacillus* spp., 4 (8,6 %) штамма грамположительных кокков, среди которых 3 (75,0 %) штамма *Enterococcus* spp., 1 (25,0 %) штамм представителей нормальной орофарингеальной флоры. Среди энтеробактерий выделено 5 (10,6 %) штаммов: 2 (40,0 %) штамма *Enterobacter* spp., по 1 (20,0 %) штамму *Pantoea* spp., *Raoutella* spp., *Providencia* spp. Среди НФГОБ выделено 8 (17,0 %) штаммов: по 1 штамму (12,5 %) *P. putida*, *S. multivorum*, *A. Lwoffii*, *F. saccharophilum*, *A. radioresistens*, *A. ardleyensis*, *A. schindleri*, *R. radiobacter*. Кроме этого выделено 5 (10,6 %) штаммов грибов рода *Aspergillus*, которые могут иметь клиническое значение при МВ.

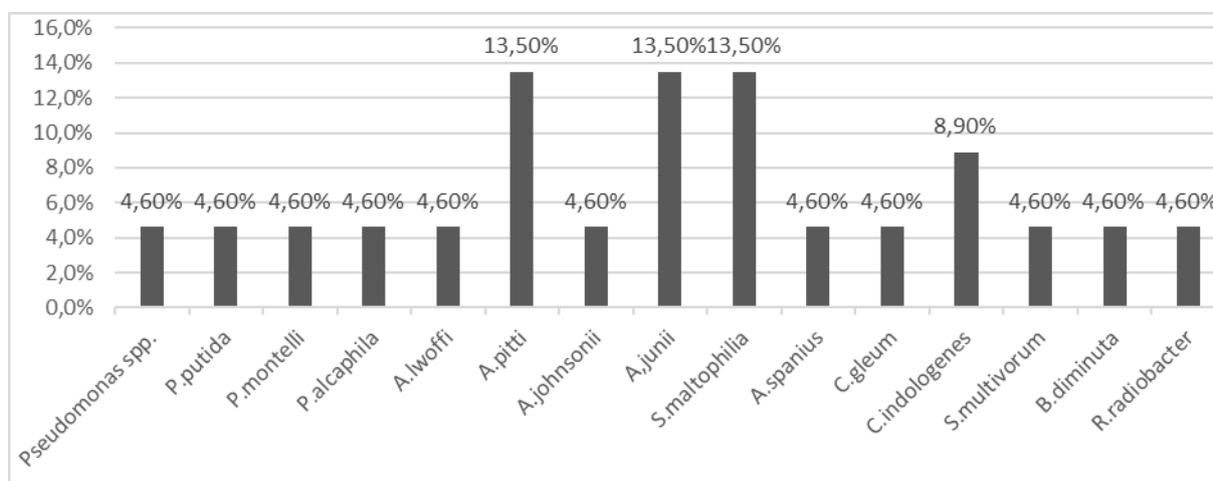


Рис. 5. Видовая структура штаммов НФГОБ, обнаруженных в смывах с влажных поверхностей кухни

При исследовании 11 проб, взятых из детских комнат, в которых проживают пациенты с МВ, выделено 16 штаммов микроорганизмов, среди которых 10 (62,5 %) – представители грамположительной кокковой флоры (5 (50,0 %) штаммов *Staphylococcus* spp., 3 (30,0 %) штамма *Micrococcus* spp., 2 (20,0 %) штамма представителей нормальной орофарингеальной флоры), 4 (25,0 %)

штамма спорообразующих палочек рода *Bacillus*, а также 2 (12,5 %) штамма НФГОБ (по 1 (50,0 %) штамму *P. putida* и *A. Lwoffii*).

При исследовании 7 проб, взятых с систем кондиционирования и вентиляции, выделено 10 штаммов микроорганизмов, при этом 3 (42,9 %) пробы не дали роста. В структуре выделенных штаммов преобладали НФГОБ – 4 (40,0 %) штамма, среди которых 3 (75,0 %)

штамма *A. ursungii* и 1 (25,0 %) штамм *P. stutzeri*. Реже встречались представители грамположительной кокковой флоры – 3 (30,0 %) штамма (2 (66,7 %) – *Micrococcus* spp., 1 (33,3%) – представитель нормальной орофарингеальной флоры), 2 (20,0 %) штамма спорообразующих палочек рода *Bacillus*, а также 1 (10,0 %) штамм грибов рода *Aspergillus*.

При исследовании 7 проб грунта из цветочных горшков выделено 39 штаммов микроорганизмов, при этом 1 (14,3 %) проба не дала роста. В структуре выделенных штаммов лидирующее место занимали спорообразующие палочки рода *Bacillus* – 15 (38,5 %) штаммов. На втором месте по частоте встречаемости были НФГОБ – 12 (30,8 %) штаммов, по 1 штамму (8,3 %) *P. graminis*, *P. alkaligenes*, *A. junii*, *A. schindleri*, *S. maltophilia*, *A. spanius*, *A. denitrificans*, *A. piechaudii*, *C. gleum*, *S. multivorum*, *O. terrebeum* и *A. Sulfireus*. На третьем месте по частоте выделения были грибы – 4 (10,2 %) штамма: 1 (25,0 %) штамм *Candida* spp., 2 (50,0 %) штамма *Aspergillus* spp. и 1 (25,0 %) штамм *Mucor* spp. Выделено 5 (12,8 %) штаммов грамположительных кокков (2 (40,0 %) штамма *Staphylococcus* spp., 2 (40,0 %) штамма *Enterococcus* spp. и 1 (20,0 %) штамм представителей нормальной орофарингеальной флоры). Кроме этого, выделено 3 (7,7 %) штамма энтеробактерий, среди которых 2 (66,7 %) штамма *Citrobacter* spp. и 1 (33,3 %) штамм *Enterobacter* spp.

#### Выводы:

1. Родственники и члены семей пациентов с МВ могут являться источниками распространения агрессивных штаммов, в т.ч. быть источником распространения штаммов *S. aureus*. Несмотря на то что среди обследованных нами семей не было случаев носительства штаммов MRSA, нужно учитывать, что колонизация дыхательных путей пациентов с МВ подобными штаммами возможна не

только в условиях стационара, но и в быту. Кроме того, несмотря на то что нами не было выявлено случаев носительства потенциально опасных микроорганизмов для этой группы больных, таких как *P. aeruginosa*, *Achromobacter* spp., *S. maltophilia*, *B. cepacia* complex и др., у членов семей пациентов, нами были выявлены носители НФГОБ, значение которых при МВ не установлено до конца.

2. Важным фактором, препятствующим распространению штаммов, имеющих значение для пациентов с МВ, является качественная обработка элементов небулайзеров и других ингаляторов. При несоблюдении правил обработки элементов небулайзера, а также неполной их просушке эти приборы могут быть потенциально опасными источниками концентрации и распространения штаммов НФГОБ и других микроорганизмов.

3. Наибольший риск для возможной колонизации дыхательных путей штаммами НФГОБ, имеющими клиническое значение при МВ, представляют места с повышенной влажностью, а именно сливы ванн, раковин, поддоны душевых кабин, а также поддоны сушилок для тарелок на кухне. Учитывая это обстоятельство, родители и пациенты должны обращать особое внимание на обработку этих объектов дезинфицирующими средствами.

4. Ящики для хранения овощей могут быть источниками колонизации штаммами *Aspergillus* spp., а также некоторыми представителями НФГОБ, а грунт из цветочных горшков может быть контаминирован значительным количеством возбудителей. При наличии в доме систем кондиционирования воздуха необходимо уделять особое внимание их регулярному профилактическому инженерному обслуживанию с целью недопущения размножения и распространения штаммов, представляющих опасность для пациентов с МВ.

**Литература**

1. *Проворов Н.А., Тихонович И.А., ред.* Генетические основы эволюции бактерий – симбионтов растений. СПб.: Информ-Навигатор; 2016. 240.
2. *Goerke C., Kraning K., Stern M.* Molecular epidemiology of community-acquired *Staphylococcus aureus* in families with and without cystic fibrosis patients. *J. Infect. Dis.* 2000; 181: 984–989.
3. *Von Eiff C., Becker K., Machka K.* Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 11–16.
4. *Botzenhart K., Doring G.* Epidemiology and ecology of *Pseudomonas aeruginosa*. In: Campa M., Bendinelli M., Friedman H., eds. *Pseudomonas aeruginosa as an opportunistic pathogen.* New York: Plenum; 1993: 1–18.
5. *Doring G., Ulrich M., Muller W.* Generation of *Pseudomonas aeruginosa* aerosols during handwashing from contaminated sink drains, transmission to hands of hospital personnel, and its prevention by use of a new heating device. *Zentralbl. Hyg.* 1991; 191: 494–505.
6. *Bosshammer J., Fiedler B., Gudowski P.* Comparative hygienic surveillance of contamination with pseudomonads in cystic fibrosis ward over a 4-year period. *J. Hosp. Infect.* 1995; 31: 261–274.
7. *Pitchford K.C., Corey M., Highsmith A.K.* *Pseudomonas* species contamination of cystic fibrosis patients home inhalation equipment. *J. Pediatr.* 1987; 111: 212–216.
8. *Rosenfield M., Emerson J., Astley S.* Home nebulizer use among patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1998; 132: 125–131.
9. *Jakobsson B.M., Onnered A.B., Hjelte L.* Low bacterial contamination of nebulizers in home treatment of cystic fibrosis patients. *J. Hosp. Infect.* 1997; 36: 201–207.
10. *Jensen E.T., Gewercman B., Ojeniyi B.* Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis and the possible role of contamination by dental equipment. *J. Hosp. Infect.* 1997; 36: 117–122.
11. *Halabi M., Wiesholzer-Pittl M., Schoberl J.* Non-touch fitting in hospitals: a possible source of *Pseudomonas aeruginosa* and *Legionella* spp. *J. Hosp. Infect.* 2001; 49: 117–121.
12. *LiPuma J.J.* The Changing Microbial Epidemiology in Cystic Fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23 (2): 299–323.
13. *Romling U., Wingender J., Muller H., Tummeler B.* A major *Pseudomonas aeruginosa* clone common to patients and aquatic habitats. *Appl. Environ. Microbiol.* 1994; 60: 1734–1738.
14. *Doring G., Hoiby N.* Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibrosis.* 2004; 3: 67–91.
15. *Campana S., Tacetti G., Ravenni F.* Transmission of *Burkholderia cepacia* complex: evidence for new epidemic clones infecting cystic fibrosis patients in Italy. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 5136–5142.
16. *Coenye T., Spilker T., Van Schoor A.* Recovery of *Burkholderia cenocepacia* strain PHDC from cystic fibrosis patients in Europe. *Thorax.* 2004; 59: 952–954.
17. *Fisher M.C., LiPuma J.J., Dasen E.* Source of *Pseudomonas cepacia*: ribotyping of isolated from patients and from the environment. *J. Pediatr.* 1993; 123: 745–747.
18. *LiPuma J.J., Spilker T., Coenye T.* An epidemic *Burkholderia cepacia* complex strain identified in soil. *Lancet.* 2003; 359: 2002–2003.
19. *Govan J.R., Brown A.R., Jones A.M.* Evolving epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and the *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis lung infection. *Future Microbiol.* 2007; 2: 153–164.
20. *Mortensen J.E., Fischer M.C., LiPuma J.J.* Recovery of *Pseudomonas cepacia* and other *Pseudomonas* species from the environment. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1995; 16: 30–32.
21. *Baldwin A., Mahenthiralingam E., Drevenik P.* Environmental *Burkholderia cepacia* complex isolated in human infections. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 458–461.

## IMPACT OF MICROFLORA OF ENVIRONMENTAL MEDIUM ON AMBULATORY AIRWAY COLONIZATION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

O.V. Kondratenko

Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

e-mail: Helga1983@yandex.ru

*The aim of the study is to evaluate possible risks of respiratory tract microbial colonization in patients with cystic fibrosis.*

*Materials and Methods. The authors conducted microbiological studies of 176 samples from family members and swabs from various objects taken in 17 families, in which patients with cystic fibrosis live. The research was conducted in Samara region. Each sample was analyzed for following culture media: 5 % blood agar, universal chromogenic culture medium, OFPBL-agar for elective isolation of *B. sepacia* complex bacteria, chocolate agar, and Saburo medium for fungi cultivation. Inoculations were incubated for 24–48 hours; the temperature was 37 and 28 °C. On OFPBL and Saburo media inoculations were left for incubation for 14 days. MALDI-Tof-mass spectrometry (Microflex, Bruker) was used to identify the isolated cultures. In general, 404 microbial strains were isolated. Among them there were many strains of non-fermentative gram-negative bacteria, which are of clinical importance in case of cystic fibrosis, namely *Achromobacter* spp., *Ralstonia* spp., *Pandorae* spp. It has been established that colonization of patients' respiratory tract can occur not only in a clinical setting, but also in everyday life. The main sources of invasion are family members or nebulizers if they are insufficiently processed. The most dangerous places, where people can catch an infection, are the bathtub sinks, kitchen sinks, shower cabins, and dish racks in the kitchen. Patients with cystic fibrosis should pay special attention to disinfection of objects that may be contaminated by strains of gram-negative bacteria and fungi.*

**Keywords:** cystic fibrosis, environment, respiratory tract, bacteria.

### References

1. Provorov N.A., Tikhonovich I.A. *Geneticheskie osnovy evolyutsii bakteriy – simbiotov rasteniy* [Genetic basis of bacteria (symbiotic plants) evolution]. St. Petersburg: Inform-Navigator; 2016. 240 (in Russian).
2. Goerke C., Kraning K., Stern M. Molecular epidemiology of community-acquired *Staphylococcus aureus* in families with and without cystic fibrosis patients. *J. Infect. Dis.* 2000; 181: 984–989.
3. Von Eiff C., Becker K., Machka K. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 11–16.
4. Botzenhart K., Doring G. Epidemiology and ecology of *Pseudomonas aeruginosa*. In: Campa M., Bendinelli M., Friedman H., eds. *Pseudomonas aeruginosa as an opportunistic pathogen*. New York: Plenum; 1993: 1–18.
5. Doring G., Ulrich M., Muller W. Generation of *Pseudomonas aeruginosa* aerosols during handwashing from contaminated sink drains, transmission to hands of hospital personnel, and its prevention by use of a new heating device. *Zentralbl. Hyg.* 1991; 191: 494–505.
6. Bosshammer J., Fiedler B., Gudowius P. Comparative hygienic surveillance of contamination with pseudomonads in cystic fibrosis ward over a 4-year period. *J. Hosp. Infect.* 1995; 31: 261–274.
7. Pitchford K.C., Corey M., Highsmith A.K. *Pseudomonas* species contamination of cystic fibrosis patients home inhalation equipment. *J. Pediatr.* 1987; 111: 212–216.
8. Rosenfield M., Emerson J., Astley S. Home nebulizer use among patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1998; 132: 125–131.
9. Jakobsson B.M., Onnered A.B., Hjelte L. Low bacterial contamination of nebulizers in home treatment of cystic fibrosis patients. *J. Hosp. Infect.* 1997; 36: 201–207.
10. Jensen E.T., Gewercman B., Ojeniyi B. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis and the possible role of contamination by dental equipment. *J. Hosp. Infect.* 1997; 36: 117–122.
11. Halabi M., Wiesholzer-Pittl M., Schoberl J. Non-touch fitting in hospitals: a possible source of *Pseudomonas aeruginosa* and *Legionella* spp. *J. Hosp. Infect.* 2001; 49: 117–121.

12. LiPuma J.J. The Changing Microbial Epidemiology in Cystic Fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23 (2): 299–323.
13. Romling U., Wingender J., Muller H., Tummeler B. A major *Pseudomonas aeruginosa* clone common to patients and aquatic habitats. *Appl. Environ. Microbiol.* 1994; 60: 1734–1738.
14. Doring G., Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibrosis.* 2004; 3: 67–91.
15. Campana S., Tacetti G., Ravenni F. Transmission of *Burkholderia cepacia* complex: evidence for new epidemic clones infecting cystic fibrosis patients in Italy. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 5136–5142.
16. Coenye T., Spilker T., Van Schoor A. Recovery of *Burkholderia cenocepacia* strain PHDC from cystic fibrosis patients in Europe. *Thorax.* 2004; 59: 952–954.
17. Fisher M.C., LiPuma J.J., Dasen E. Source of *Pseudomonas cepacia*: ribotyping of isolated from patients and from the environment. *J. Pediatr.* 1993; 123: 745–747.
18. LiPuma J.J., Spilker T., Coenye T. An epidemic *Burkholderia cepacia* complex strain identified in soil. *Lancet.* 2003; 359: 2002–2003.
19. Govan J.R., Brown A.R., Jones A.M. Evolving epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and the *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis lung infection. *Future Microbiol.* 2007; 2: 153–164.
20. Mortensen J.E., Fischer M.C., LiPuma J.J. Recovery of *Pseudomonas cepacia* and other *Pseudomonas* species from the environment. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1995; 16: 30–32.
21. Baldwin A., Mahenthiralingam E., Drevenik P. Environmental *Burkholderia cepacia* complex isolated in human infections. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 458–461.

УДК 579.61

DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22706

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЧАЙНОГО ГРИБА

Е.В. Алиева<sup>1</sup>, К.М. Болтачева<sup>2</sup>, Л.Д. Тимченко<sup>3</sup>,  
Н.И. Бондарева<sup>3</sup>, Ю.М. Добрыня<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Ставрополь, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова», г. Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь, Россия

e-mail: dobrunijulia@rambler.ru

Культура *Medusomyces gisevi* (чайный гриб, комбуча) с давних времен широко используется населением в пищевых целях, а также в качестве природного профилактического и лекарственного средства. Многими людьми напиток из чайного гриба по тем или иным причинам применяется для самолечения в случаях, когда в основе патогенеза заболеваний лежит микробная агрессия. И хотя доказано, что метаболиты чайного гриба отличаются богатым поликомпонентным составом, очевидно, что изучение свойств напитка на его основе входит в число важных задач современной медицины в силу наличия противоречивых данных о его применении и эффектах. В связи с этим авторами был выполнен анализ литературных сведений, посвященных перспективам применения и свойствам культуральной жидкости *Medusomyces gisevi* (чайный гриб). При составлении данного обзора было проанализировано большое количество литературных источников последних десятилетий, преимущественно иностранных. Выяснено, что исследования влияния чайного гриба в настоящее время и ранее проводились в подавляющем большинстве случаев на экспериментальных моделях, в то время как клинические испытания велись очень ограниченно. Среди доказанных свойств чайного гриба отмечены антиоксидантные, дезинтоксикационные, противовоспалительные, иммуностимулирующие, гиполипидемические и др. Большим количеством авторов доказан выраженный бактериостатический и бактерицидный эффект метаболитов чайного гриба в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов. Очевидно, что с учетом роста популярности профилактического и лечебного использования напитка из чайного гриба увеличивается необходимость масштабных исследований, в т.ч. клинических, для оценки фармакологических возможностей *Medusomyces gisevi* и его метаболитов.

**Ключевые слова:** чайный гриб, *Medusomyces gisevi*, комбуча, антибактериальные свойства.

Чайный гриб (*Medusomyces gisevii*) представляет собой симбиотическую культуру, в которой сосуществуют различные формы уксуснокислых бактерий и дрожжевых грибов [1]. Это многослойная упругая пластинчатая структура, питательной средой для которой, как правило, является подслащенный раствор чая. В процессе жизнедеятельности составляющих чайный гриб микроорганизмов в присутствии кислорода происходит ферментативное брожение чайного раствора с образованием специфического продукта, который может употребляться в качестве напитка [2, 3].

Химический состав напитка чайного гриба изучался неоднократно, однако, как

было отмечено в исследованиях Л.Т. Даниэлян (2005), опубликованные результаты зачастую отличаются друг от друга, что может быть связано с разным микробиологическим составом образцов *Medusomyces gisevii*, концентрацией питательного чайного раствора или другими модификациями питательной среды, примененными методами и временем ферментативного брожения [4, 5].

Согласно данным I.N. Konovalov и M.N. Semenova (1955), S.P. Hauser (1990), B. Bauer-Petrovska и L. Petrushevskaya-Tozi (2000), Л.Т. Даниэлян (2005), S. Bhattacharya (2011), A.S. Velicanski (2013), J.S. Vitas (2013) в напитке чайного гриба содержатся:

- фенольные соединения, полифенолы;
- флавоноиды;
- органические кислоты (уксусная, глюконовая, глюкуроновая, лимонная, янтарная, яблочная, винная, малоновая, щавелевая, L-молочная, D-сахарная, пировиноградная, а также усниновая);
- сахароза, глюкоза и фруктоза;
- витамины B1, B2, B6, B12, C;
- 14 аминокислот, биогенные амины, пурины, пигменты, липиды, белки, некоторые гидролитические ферменты;
- вещества с антибактериальной активностью;
- диоксид углерода CO<sub>2</sub>;
- этиловый спирт;
- марганец, железо, никель, медь, цинк, свинец, кобальт, хром, кадмий [4, 6–10].

Выращивание чайного гриба в домашних условиях и использование продукта ферментации его культуральной жидкости как напитка широко распространены среди населения. Многие люди считают, что данный напиток является ценным профилактическим и лечебным средством при различных заболеваниях, и регулярно употребляют его [11, 12]. Популяризации напитка активно способствуют рекомендации и советы, содержащиеся в печатных и электронных научно-популярных статьях и изданиях, посвященных вопросам народной медицины [13–15].

Между тем в специальной медицинской периодической литературе имеется ряд сообщений о случаях негативного воздействия культуральной жидкости *Medusomyces gisevii* на организм, в частности на печеночную ткань, т.е. подчеркивается вероятность токсических поражений печени у лиц, употребляющих напиток [16–19].

Учитывая вышесказанное, следует признать, что изучение влияния ферментированной культуральной жидкости *Medusomyces gisevii* и других его метаболитов на внутреннюю среду организма, а также систематизация материалов являются актуальными.

Целью данного обзора явился анализ результатов научных исследований, посвященных оценке положительных свойств и противомикробной активности напитка из чайного гриба. В качестве основных методов иссле-

дования были использованы анализ, сравнение и обобщение основных литературных данных по обозначенной проблеме.

Как отмечает R. Jayabalan с соавт. (2014), научные исследования в данном направлении в настоящее время и ранее проводились в подавляющем большинстве случаев на экспериментальных моделях [20]. Полученные результаты свидетельствуют о значительной эффективности чайного гриба в ситуациях, связанных с необходимостью применения противомикробных, антиоксидантных и других лечебных средств [21].

По данным С. Dufresne и Е. Farnworth (2000), употребление в качестве напитка культуральной жидкости чайного гриба оказывает антибактериальное, дезинтоксикационное и противовоспалительное воздействие, стимулирует активность эндокринной и иммунокомпетентной системы, снижает содержание холестерина в крови и лимитирует процесс образования атеросклеротических бляшек, нормализует баланс микрофлоры кишечника, функции печени и желудочно-кишечного тракта, регулирует аппетит и корректирует массу тела, способствует вазодилатации и уменьшению артериального давления, повышает эффективность профилактических и лечебных мероприятий при артритах, ревматизме, подагре, циститах и почечнокаменной болезни, бронхитах и бронхиальной астме, сахарном диабете, повышает устойчивость организма к воздействию канцерогенных факторов, оказывает седативный эффект при психоэмоциональном перенапряжении, предупреждает и уменьшает головные боли, ограничивает алкогольную зависимость, улучшает самочувствие в предменструальном и климактерическом периодах, оптимизирует обмен веществ и др. [22].

Л.Т. Даниэлян проводила многолетнее исследование биологических особенностей чайного гриба. Согласно полученным данным культуральная жидкость *Medusomyces gisevii*, во-первых, обладает выраженной противомикробной активностью, которая связана с присутствием в составе изучавшейся жидкости антибактериальных веществ широкого спектра действия, обладающих как бактериостатическими, так и бактерицидными свойст-

вами. Во-вторых, в условиях воздействия культуральной жидкости происходит увеличение размера и объема бактериальных клеток, изменение их формы, вакуолизация гиалоплазмы, появление в ней зернистых включений. В-третьих, под влиянием культуральной жидкости чайного гриба отмечается снижение интенсивности окислительно-восстановительных процессов в микробных клетках, уменьшение степени их вирулентности и повышение иммуногенности. Л.Т. Даниэлян было также показано, что культуральная жидкость чайного гриба при ее пероральном поступлении не оказывает на организм какого-либо токсического воздействия. Кроме того, автор отмечает наличие у изучаемой жидкости гипотензивной активности, способности к регуляции секреции и моторики желудка и кишечника [4].

К.Н. Steinkraus с соавт. (1996) связывал противомикробную активность чайного гриба с действием на микроорганизмы уксусной кислоты – основного продукта ферментации культуральной жидкости [23].

С.Л. Greenwalt с соавт. в 2000 г. сообщил об установленной антибактериальной эффективности чайного гриба по отношению к *Agrobacterium tumefaciens*, *Bacillus cereus*, *Salmonella choleraesuis*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* [24].

Г. Sreeramulu с соавт. (2000, 2001) также подтвердил противомикробную эффективность напитка на основе чайного гриба при воздействии последнего на *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella sonnei*, *Staphylococcus epidermidis et aureus*, *Leconostoc monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* и *Candida albicans* за счет реализации бактериостатического механизма действия, отметив при этом, что действующей составляющей культуральной

жидкости чайного гриба могут быть не только уксусная кислота и крупные протеины, но и иные молекулярные структуры [11, 25].

D.D. Svetkovic с соавт. (2005), применив модифицированный диско-диффузионный метод, также исследовал антибактериальные свойства данного напитка и установил их в отношении *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus sp.*, *Sarcinolutea*, *Penicillium aurantiogriseum*, *Aspergillus niger* [26].

На основании результатов собственных исследований высокую противомикробную активность чайного гриба подтвердили S. Talawatetal (2006) и Н. Battikh (2012) [27–29].

На основании всего вышесказанного можно сделать выводы о том, что чайный гриб (*Medusomyces gisevii*) распространен повсеместно. Напиток, полученный при ферментации сладкого чая в процессе жизнедеятельности *Medusomyces gisevii*, чрезвычайно популярен среди населения в качестве одновременно освежающего питья, а также природного профилактического и лечебного средства, которое легко изготавливается в домашних условиях и активно рекомендуется к употреблению сторонниками народной медицины.

Тем не менее в настоящее время фармакологические свойства чайного гриба изучены довольно отрывочно. Многие авторы отмечают выраженный противомикробный эффект чайного гриба по отношению к ряду патогенных микроорганизмов, однако точный механизм, за счет которого он обеспечивается, до конца не раскрыт. Очевидно, что с учетом роста популярности профилактического и лечебного использования напитка из чайного гриба увеличивается необходимость масштабных исследований, в т.ч. клинических, для оценки фармакологических возможностей гриба и его метаболитов.

## Литература

1. Jarrell J., Cal T., Bennett J.W. The kombucha consortia of yeasts and bacteria. Mycologist. 2000; 14: 166–170.
2. Dutta D., Gachhui R. Nitrogen-fixing and cellulose-producing *Gluconacetobacter kombuchae* sp. nov., isolated from Kombucha tea. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2007; 57: 353–357.
3. Murugesan G.S., Sathishkumar M., Jayabalan R., Binupriya A.R., Swaminathan K., Yun S.E. Hepatoprotective and curative properties of Kombucha tea against carbon tetrachloride-induced toxicity. J. Microbiol. Biotechnol. 2009; 19 (4): 397–402.

4. Даниэлян Л.Т. Чайный гриб и его биологические особенности. М.: Медицина; 2005. 176.
5. Jayabalan R., Marimuthu S., Swaminathan K. Changes in content of organic acids and tea polyphenols during kombucha tea fermentation. *Food Chem.* 2007; 102: 392–398.
6. Konovalov I.N., Semenova M.N. К физиологии «Сайного Гриба». *Bot. Zurnal (Moscow)*. 1955; 40: 567–570.
7. Hauser S.P. Dr. Sklenar's kombucha mushroom infusion-a biological cancer therapy. *Documentation No. 18. Schweiz Rundsch Med. Prax.* 1990; 79: 243–246.
8. Bauer-Petrovska B., Petrushevska-Tozi L. Mineral and water-soluble vitamin contents in the kombucha drink. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2000; 35: 201–205.
9. Velicanski A.S., Cvetkovic D.D., Markov S.L. Characteristics of kombucha fermentation on medicinal herbs from *Lamiaceae* family. *Roum. Biotechnol. Lett.* 2013; 18: 8034–8042.
10. Vitas J.S., Malbasa R.V., Grahovac J.A., Loncar E.S. The antioxidant activity of kombucha fermented milk products with stinging nettle and winter savory. *Chem. Ind. Chem. Eng. Q.* 2013; 19: 129–139.
11. Sreeramulu G., Zhu Y., Knol W. Kombucha fermentation and its antimicrobial activity. *J. Agric. Food. Chem.* 2000; 48: 2589–2594.
12. Jayabalan R., Subathradevi Marimuthu P., Sathishkumar M., Swaminathan K. Changes in free-radical scavenging ability of kombucha tea during fermentation. *Food Chem.* 2008; 109: 227–234.
13. Нуралиев Ю. Лекарственные растения. Душанбе: Маориф; 1988. 288.
14. Щеглова А.В. Чайный гриб. Чудо-целитель в трехлитровой банке. М.: Рипол классик; 2005. 64.
15. Неумывакин И.П. Чайный гриб – природный целитель. Мифы и реальность. СПб.: ДИЛЯ; 2007. 60.
16. Perron A.D., Patterson J.A., Yanofski N.N. Kombucha «mushroom» hepatotoxicity. *Ann. Emerg. Med.* 1995; 26: 660–661.
17. Currier R.W., Goddard J., Buechler K. Unexplained severe illness possibly associated with consumption of Kombucha tea. *J. Am. Med. Assoc.* 1995; 44: 892–900.
18. Srinivasan R., Smolinske S., Greenbaum D. Probable gastrointestinal toxicity of kombucha tea. *J. Gen. Intern. Med.* 1997; 12: 643–644.
19. Kovacevic Z., Davidovic G., Vuckovic-Filipovic J., Janicijevic-Etrovic M.A., Janicijevic K., Popovic A.A. Toxic hepatitis caused the kombucha tea – Case Report. *Maced. J. Med. Sci.* 2014; 7 (1): 128–131.
20. Jayabalan R., Malbasa R.V., Loncar E.S., Vitas J.S. A Review on Kombucha Tea – Microbiology, Composition, Fermentation, Beneficial Effects, Toxicity, and Tea Fungus. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 2014; 13: 538–550.
21. Malbasa R.V., Loncar E.S., Vitas J.S., Canadianovic-Brunet J.M. Influence of starter cultures on the antioxidant activity of kombucha beverage. *Food Chem.* 2011; 127: 1727–1731.
22. Dufresne C., Farnworth E. Tea, kombucha, and health: a review. *Food Res. Int.* 2000; 4: 409–421.
23. Steinkraus K.H., Shapiro K.B., Hotchkiss J.H., Mortlock R.P. Investigations into the antibiotic activity of tea fungus/kombucha beverage. *Acta Biotechnol.* 1996; 16: 199–205.
24. Greenwalt C.J., Steinkraus K.H., Ledford R.A. Kombucha, the fermented tea: micro-biology, composition, and claimed health effects. *J. Food Prot.* 2000; 63 (7): 976–981.
25. Sreeramulu G., Zhu Y., Knol W. Characterization of antimicrobial activity in kombucha fermentation. *Acta Biotechnol.* 2001; 21: 49–56.
26. Cvetkovic D.D., Markov S.L., Velicanski A. Antimicrobial activities of kombucha made from Rtanj tea. *Hemijaska Industrija.* 2005; 59: 248.
27. Talawat S., Ahantharik P., Laohwiwattanukul S., Premasuk A., Ratanano S. Efficacy of fermented teas in antibacterial activity. *J. Nat. Sci.* 2006; 40: 925–933.
28. Battikh H., Chaieb K., Bakhruf A., Ammar E. Antibacterial and antifungal activities of black and green kombucha teas. *J. Food Biochem.* 2012; 37: 231–236.
29. Кароматов И.Д. Чайный гриб и его использование в лечебной практике. *European science review.* 2014; 3: 47–49.

## ANTIBACTERIAL POTENTIAL AND PROSPECTS FOR KOMBUCHA USE

E.V. Alieva<sup>1</sup>, K.M. Boltacheva<sup>2</sup>, L.D. Timchenko<sup>3</sup>, N.I. Bondareva<sup>3</sup>, Yu.M. Dobrynya<sup>3</sup><sup>1</sup>Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, Russia;<sup>2</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I Evdokimov, Moscow, Russia;<sup>3</sup>North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

e-mail: dobruniajulia@rambler.ru

*Medusomyces gisevi* (tea mushroom, kombucha) has been widely used by the population for a long time. It is used as a functional beverage and as a natural prophylactic and medicinal substance for health benefits. For many reasons, kombucha drink is used for self-treatment in cases when microbial aggression is the basis of disease process. Although it has been proven that kombucha metabolites are of a rich multi-component composition, it is obvious that to study kombucha tea effects is an important task of modern medicine as there are contradictory data on its use and effects. Thus, the authors studied literature on prospects and properties of *Medusomyces gisevi* (Kombucha). For this review, a large number of literary sources, mostly foreign, were analyzed. It has been found that in the vast majority of cases studies of kombucha effect were and are carried out on experimental models, while there have been only a few clinical trials. Kombucha tea is said to have antioxidant, detoxification, anti-inflammatory, immunostimulating, lipid-lowering effect, etc. A large number of authors proved the pronounced bacteriostatic and bactericidal effect of tea fungus metabolites on a wide range of pathogenic microorganisms. Obviously, given the growing popularity of preventive and therapeutic use of kombucha tea, the need for its large-scale research, including clinical, is increasing. Such studies are necessary to assess the pharmacological effects of *Medusomyces gisevi* and its metabolites.

**Keywords:** tea mushroom, *Medusomyces gisevi*, kombucha, antibacterial properties.

## References

1. Jarrell J., Cal T., Bennett J.W. The kombucha consortia of yeasts and bacteria. *Mycologist*. 2000; 14: 166–170.
2. Dutta D., Gachhui R. Nitrogen-fixing and cellulose-producing *Gluconacetobacter kombuchae* sp. nov., isolated from Kombucha tea. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2007; 57: 353–357.
3. Murugesan G.S., Sathishkumar M., Jayabalan R., Binupriya A.R., Swaminathan K., Yun S.E. Hepatoprotective and curative properties of Kombucha tea against carbon tetrachloride-induced toxicity. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2009; 19 (4): 397–402.
4. Danielyan L.T. *Chaynyy grib i ego biologicheskie osobennosti* [Tea mushroom and its biological properties]. Moscow: Meditsina; 2005. 176 (in Russian).
5. Jayabalan R., Marimuthu S., Swaminathan K. Changes in content of organic acids and tea polyphenols during kombucha tea fermentation. *Food Chem.* 2007; 102: 392–398.
6. Konovalov I.N., Semenova M.N. K fiziologii «Cajnogo Griba». *Bot. Zurnal (Moscow)*. 1955; 40: 567–570.
7. Hauser S.P. Dr. Sklenar's kombucha mushroom infusion—a biological cancer therapy. Documentation No. 18. *Schweiz Rundsch Med. Prax.* 1990; 79: 243–246.
8. Bauer-Petrovska B., Petrushevska-Tozi L. Mineral and water-soluble vitamin contents in the kombucha drink. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2000; 35: 201–205.
9. Velicanski A.S., Cvetkovic D.D., Markov S.L. Characteristics of kombucha fermentation on medicinal herbs from Lamiaceae family. *Roum. Biotechnol. Lett.* 2013; 18: 8034–8042.
10. Vitas J.S., Malbasa R.V., Grahovac J.A., Loncar E.S. The antioxidant activity of kombucha fermented milk products with stinging nettle and winter savory. *Chem. Ind. Chem. Eng. Q.* 2013; 19: 129–139.
11. Sreeramulu G., Zhu Y., Knol W. Kombucha fermentation and its antimicrobial activity. *J. Agric. Food. Chem.* 2000; 48: 2589–2594.
12. Jayabalan R., Subathradevi Marimuthu P., Sathishkumar M., Swaminathan K. Changes in free-radical scavenging ability of kombucha tea during fermentation. *Food Chem.* 2008; 109: 227–234.
13. Nuraliev Yu. *Lekarstvennye rasteniya* [Medicinal herbs]. Dushanbe: Maorif; 1988. 288 (in Russian).
14. Shcheglova A.V. *Chaynyy grib. Chudo-tselitel' v trekhlitrovoy banke* [Tea mushroom. Wonderful healer in a three-liter jar]. Moscow: Ripol klassik; 2005. 64 (in Russian).

15. Neumyvakin I.P. *Chaynyy grib – prirodnyy tselitel'. Mify i real'nost'* [Kombucha as a natural healer. Myths and reality]. St. Petersburg: DILYa; 2007. 60 (in Russian).
16. Perron A.D., Patterson J.A., Yanofski N.N. Kombucha «mushroom» hepatotoxicity. *Ann. Emerg. Med.* 1995; 26: 660–661.
17. Currier R.W., Goddard J., Buechler K. Unexplained severe illness possibly associated with consumption of Kombucha tea. *J. Am. Med. Assoc.* 1995; 44: 892–900.
18. Srinivasan R., Smolinske S., Greenbaum D. Probable gastrointestinal toxicity of kombucha tea. *J. Gen. Intern. Med.* 1997; 12: 643–644.
19. Kovacevic Z., Davidovic G., Vuckovic-Filipovic J., Janicijevic-Etrovic M.A., Janicijevic K., Popovic A.A. Toxic hepatitis caused the kombucha tea – Case Report. *Maced. J. Med. Sci.* 2014; 7 (1): 128–131.
20. Jayabalan R., Malbasa R.V., Loncar E.S., Vitas J.S. A Review on Kombucha Tea – Microbiology, Composition, Fermentation, Beneficial Effects, Toxicity, and Tea Fungus. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 2014; 13: 538–550.
21. Malbasa R.V., Loncar E.S., Vitas J.S., Canadanovic-Brunet J.M. Influence of starter cultures on the antioxidant activity of kombucha beverage. *Food Chem.* 2011; 127: 1727–1731.
22. Dufresne C., Farnworth E. Tea, kombucha, and health: a review. *Food Res. Int.* 2000; 4: 409–421.
23. Steinkraus K.H., Shapiro K.B., Hotchkiss J.H., Mortlock R.P. Investigations into the antibiotic activity of tea fungus/kombucha beverage. *Acta Biotechnol.* 1996; 16: 199–205.
24. Greenwalt C.J., Steinkraus K.H., Ledford R.A. Kombucha, the fermented tea: micro-biology, composition, and claimed health effects. *J. Food Prot.* 2000; 63 (7): 976–981.
25. Sreeramulu G., Zhu Y., Knol W. Characterization of antimicrobial activity in kombucha fermentation. *Acta Biotechnol.* 2001; 21: 49–56.
26. Cvetkovic D.D., Markov S.L., Velicanski A. Antimicrobial activities of kombucha made from Rtanj tea. *Hemijaska Industrija.* 2005; 59: 248.
27. Talawat S., Ahantharik P., Laohwiwattanakul S., Premsuk A., Ratanano S. Efficacy of fermented teas in antibacterial activity. *J. Nat. Sci.* 2006; 40: 925–933.
28. Battikh H., Chaieb K., Bakhrouf A., Ammar E. Antibacterial and antifungal activities of black and green kombucha teas. *J. Food Biochem.* 2012; 37: 231–236.
29. Karomatov I.D. Chaynyy grib i ego ispol'zovanie v lechebnoy praktike [Kombucha and its use in medical practice]. *European science review.* 2014; 3: 47–49 (in Russian).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Александров Вячеслав Георгиевич** – доктор биологических наук, гл. научный сотрудник, профессор кафедры анатомии и физиологии человека и животных; ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»; e-mail: vg\_aleks@yahoo.com.

**Александрова Нина Павловна** – доктор биологических наук, зав. лабораторией физиологии дыхания; ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: naleks54@yandex.ru.

**Алиева Елена Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии; ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: elalieva.ru@mail.ru.

**Алифирова Валентина Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: v\_alifirova@mail.ru.

**Бактыбаева Зульфия Булатовна** – кандидат биологических наук, ст. научный сотрудник; ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»; доцент кафедры экологии и безопасности жизнедеятельности; ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»; e-mail: baktybaeva@mail.ru.

**Белова Наталья Вячеславовна** – кандидат медицинских наук, врач-невролог; Центр заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН; e-mail: belovanv22@yandex.ru.

**Благовещенская Нина Васильевна** – доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биологической химии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: nefedeva.tatjana@mail.ru.

**Болтачева Ксения Михайловна** – студент; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»; e-mail: 9154324436@mail.ru.

**Бондарева Екатерина Николаевна** – врач-ортодонт; БУЗ ВО ВДКСП № 2; аспирант кафедры детской стоматологии с ортодонтией; ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; e-mail: dorofov@mail.ru.

**Бондарева Надежда Ивановна** – кандидат биологических наук, ст. научный сотрудник МНОЛ экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии ИЖС; ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»; e-mail: dobrunijulia@rambler.ru.

**Бразовский Константин Станиславович** – доктор технических наук, зав. кафедрой медицинской и биологической кибернетики; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: brazovsky@ssmu.ru.

**Валеев Тимур Камилевич** – кандидат биологических наук, ст. научный сотрудник; ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»; e-mail: valeevtk2011@mail.ru.

**Власов Алексей Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и дет-

ской хирургии; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: var.61@yandex.ru.

**Гимаев Ринат Худзятovich** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Skvorcov-Denis@yandex.ru.

**Гришина Дарья Александровна** – кандидат медицинских наук, врач-невролог, нейрофизиолог; Центр заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН; e-mail: dgrishina82@gmail.com.

**Добрыня Юлия Михайловна** – аспирант кафедры прикладной биотехнологии; ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»; e-mail: dobruniajulia@rambler.ru.

**Дорохов Евгений Владимирович** – кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой нормальной физиологии; ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; e-mail: dorofov@mail.ru.

**Жукова Ирина Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: irzhukova@inbox.ru.

**Жукова Наталья Григорьевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: znatali@yandex.ru.

**Журавлев Максим Олегович** – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры автоматизации, управления, мехатроники; ФГБОУ ВО «Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.»; e-mail: zhuravlevmo@gmail.com.

**Закураева Карина Анзоровна** – студент 5 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Skvorcov-Denis@yandex.ru.

**Иванов Дмитрий Евгеньевич** – доктор биологических наук, руководитель лаборатории гигиены воды; ФБУН «Саратовский научно-исследовательский институт сельской гигиены»; e-mail: niusgsar@mail.ru.

**Иванов Павел Владимирович** – аспирант кафедры физиологии и спортивной медицины; ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: ivanov.paба@yandex.ru.

**Каменских Екатерина Михайловна** – ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: em\_kamenskih@mail.ru.

**Карпунина Лидия Владимировна** – доктор биологических наук, профессор кафедры микробиологии, биотехнологии и химии; ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова»; e-mail: karpuninal@mail.ru.

**Клаудио Аллегра** – доктор медицины, профессор, президент-учредитель Центрально-европейского форума сосудистых хирургов; госпиталь С. Джовани; e-mail: antignanipl@gmail.com.

**Коваленко Михаил Эдуардович** – кандидат медицинских наук, врач-ортодонт; БУЗ ВО ВДКСП № 2; доцент кафедры детской стоматологии с ортодонтией; ФГБОУ ВО «Воронеж-

ский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; e-mail: dorofov@mail.ru.

**Кокурина Татьяна Николаевна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник; ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: kokurina.tatyana@mail.ru.

**Колупаева Елена Сергеевна** – ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: Kolupaeva-92@mail.ru.

**Кондратенко Ольга Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: helga1983@yandex.ru.

**Королева Екатерина Сергеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: kattorina@list.ru.

**Косолапова Ирина Владимировна** – студент 5 курса стоматологического факультета; ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; e-mail: dorofov@mail.ru.

**Косян Дианна Багдасаровна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории агротехнологий и техногенных наноматериалов; ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий РАН»; e-mail: kosyan.diana@mail.ru.

**Крючков Юрий Алексеевич** – аспирант кафедры нервных болезней; ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»; e-mail: ukfeatxxx@mail.ru.

**Ланков Владислав Анатольевич** – студент 5 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Skvorcov-Denis@yandex.ru.

**Ланская Елена Владимировна** – помощник ректора; ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: lanskaya2012@yandex.ru.

**Ланская Ольга Владимировна** – доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии и спортивной медицины; ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: lanskaya2012@yandex.ru.

**Лузин Владислав Игоревич** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии; ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; e-mail: vlad\_luzin@i.ua.

**Максимов Андрей Максимович** – врач-хирург; Многопрофильный клинико-диагностический центр ФГБНУ НЦН; e-mail: belovanv22@yandex.ru.

**Машин Виктор Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: victor\_mashin@mail.ru.

**Михайлова Екатерина Алексеевна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и спортивной медицины; ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: together-mm@yandex.ru.

**Морозов Виталий Николаевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека; ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; e-mail: morozov\_v@bsu.edu.ru.

**Морозова Елена Николаевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека; ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; e-mail: morozova\_en@bsu.edu.ru.

**Мышкина Нина Алексеевна** – аспирант кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: var.61@yandex.ru.

**Нефедьева Татьяна Александровна** – ведущий инженер; НИТИ им. С.П. Капицы; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: nefedeva.tatjana@mail.ru.

**Нурмухаметова Эльмира Тимеровна** – доцент кафедры акушерства и гинекологии; Медицинский университет «Реавиз»; e-mail: nurelm@yandex.ru.

**Пухов Александр Михайлович** – кандидат биологических наук, мл. научный сотрудник; Научно-исследовательский институт проблем спорта и оздоровительной физической культуры; ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: alexandr-m-p@yandex.ru.

**Пьер Луиджи Антигнани** – доктор медицины, профессор, директор Центра сосудистой хирургии; Римский университет; e-mail: antignanipi@gmail.com.

**Радайкина Ольга Георгиевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: Olga5@yandex.ru.

**Рахматуллин Наиль Равилович** – кандидат медицинских наук, доцент, ст. научный сотрудник; ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»; e-mail: nailnii@mail.ru.

**Рузов Виктор Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Skvorcov-Denis@yandex.ru.

**Руннова Анастасия Евгеньевна** – кандидат физико-математических наук, научный сотрудник НОЦ «Системы искусственного интеллекта и нейротехнологий»; ФГБОУ ВО «Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.»; e-mail: anefila@gmail.com.

**Русакова Елена Анатольевна** – кандидат биологических наук, ст. научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики; ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий РАН»; e-mail: elenka\_rs@mail.ru.

**Рыбакова Галина Ивановна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник; ФГБНУ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: girybakova@yandex.ru.

**Семикова Дарья Андреевна** – врач-невролог, аспирант отделения нейрореабилитации и физиотерапии; Центр заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН; e-mail: dariagr@yandex.ru.

**Сипайлова Ольга Юрьевна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории агротехнологий и техногенных наноматериалов; ФГБНУ «Федеральный научный центр биологи-

ческих систем и агротехнологий РАН»; ассистент кафедры патологической анатомии; ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»; e-mail: osipaylova@mail.ru.

**Скворцов Денис Юрьевич** – врач-невролог, аспирант кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Skvorcov-Denis@yandex.ru.

**Слесарева Елена Васильевна** – доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой морфологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: gistology2@mail.ru.

**Спирин Владимир Федорович** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории гигиены окружающей среды; ФБУН «Саратовский научно-исследовательский институт сельской гигиены»; e-mail: vlad.spirin2011@yandex.ru.

**Степаненко Игорь Геннадьевич** – ассистент кафедры стоматологии; ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; e-mail: boomstom@mail.ru.

**Сулейманов Рафаил Анварович** – доктор медицинских наук, зав. отделом медицинской экологии; ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»; e-mail: rafs52@mail.ru.

**Супонева Наталья Александровна** – доктор медицинских наук, профессор РАН, руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы, зав. отделением нейрореабилитации и физиотерапии; ФГБНУ НЦН; e-mail: nasu2709@mail.ru.

**Тимченко Людмила Дмитриевна** – доктор ветеринарных наук, профессор, зав. лабораторией МНОЛ экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии ИЖС; ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»; e-mail: dobrunijulia@rambler.ru.

**Толмачев Иван Владиславович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: Ivantolm@mail.ru.

**Туманова Татьяна Сергеевна** – аспирант кафедры анатомии и физиологии человека и животных; ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»; e-mail: tanudoubutsu@yandex.ru.

**Тяпки Александр Юрьевич** – аспирант кафедры микробиологии, биотехнологии и химии; ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова»; e-mail: 79085416670@yandex.ru.

**Уренёва Регина Валерьевна** – врач-морфолог, ст. преподаватель кафедры морфологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: reginkusya@mail.ru.

**Урядова Галина Тимофеевна** – аспирант кафедры микробиологии, биотехнологии и химии; ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова»; e-mail: eni\_galina@mail.ru.

**Филаретова Людмила Павловна** – чл.-кор. РАН, доктор биологических наук, директор, зав. лабораторией экспериментальной эндокринологии; ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: filaretovalp@yandex.ru.

**Фокина Надежда Александровна** – микробиолог; ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова»; e-mail: fockina.nadejda@yandex.ru.

**Шляпников Михаил Евгеньевич** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом эндоскопической хирургии и симуляционно-тренингового обучения; Медицинский университет «Реавиз»; e-mail: shme@samtel.ru.

**Шоломов Илья Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней; ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»; e-mail: ilsholomov@mail.ru.

**Шорина Лидия Николаевна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных; ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»; e-mail: shorinaln@rambler.ru.

**Щуковский Николай Валерьевич** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней; ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»; e-mail: neuronick@mail.ru.

**Яушева Елена Владимировна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории агротехнологий и техногенных наноматериалов; ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий РАН»; e-mail: vasilena56@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