

ISSN 2227-1848



УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№ 1
—
2019



Учредитель

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

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
(Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПИ № ФС77-47790
от 14 декабря 2011 г.)

ISSN 2227-1848

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

Распространяется на территории
Российской Федерации
и в зарубежных странах

Цена – свободная

Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»:
44070

Очередной номер журнала
можно приобрести в редакции

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

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

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

Подписано в печать 11.03.2019.
Дата выхода в свет 11.03.2019.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 15,1. Тираж 500 экз.
Заказ № 11 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

2019

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. Филиппов (Киев, Украина)
Р.М. Хайруллин (Ульяновск, Россия)
Э. Хусуйин (Киршехир, Турция)
А.Л. Чарышкин (Ульяновск, Россия)

© Ульяновский государственный университет, 2019

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

16+



Founder
ULYANOVSK
STATE
UNIVERSITY

The journal is registered
in the Federal Service
for Supervision
in the Sphere of Communications,
Information Technology
and Mass Communications.
Certificate of Registration
of Media Outlet ПИ
№ ФЦ77-47790, December 14, 2011.

ISSN 2227-1848

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

Circulates
on the territory
of the Russian Federation
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":
44070

The journal is available
in the editor's office

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

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

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

Sent for the press 11.03.2019.
Date of the press 11.03.2019.

Format 60×84 1/8.
Print. page 15,1.
Circulation is 500 copies.
Order No. 11 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 1

2019

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

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	8
Крючков Ю.А., Шуковский Н.В., Шоломов И.И. ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕЙСА «МОЗГ-КОМПЬЮТЕР» В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С МОТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНСУЛЬТА	8
Бородулина И.В., Арестов С.О., Гуца А.О., Бадалов Н.Г., Мухина А.А. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЗВОНОЧНИКА	17
Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю., Евдокимов К.М., Забирова А.Х., Супонева Н.А., Пирадов М.А. БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПРОТОКОЛОВ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ РИТМИЧЕСКОЙ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ	26
Литун А.В., Колмакова Е.В., Симонова Ж.Г. ПРОФИЛИРОВАНИЕ НАТРИЯ И УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИЯ У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ: К ВОПРОСУ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ	38
Пудовкин Н.А., Баркова Д.А. ХАРАКТЕРИСТИКА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ЕГО СВЯЗЬ С ОБМЕНОМ ЖЕЛЕЗА ПРИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА	46
Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Телицын Д.П. ИНГИБИН А И В-ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА КАК ПРЕДИКТОРЫ РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА СРОКЕ 16-18 НЕДЕЛЬ ГЕСТАЦИИ	53
Богомолова И.А., Антонеева И.И., Долгова Д.Р. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ EGFR-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ	60

ФИЗИОЛОГИЯ.....	68
Ковалева Т.Е., Ведясова О.А. РЕАКЦИИ ДЫХАНИЯ НА АКТИВАЦИЮ ГАМК _А - И ГАМК _В -РЕЦЕПТОРОВ ПАРАФАЦИАЛЬНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ГРУППЫ СПЕЦИФИЧЕСКИМИ АГОНИСТАМИ.....	68
Солонин Ю.Г., Логинова Т.П., Гарнов И.О., Марков А.Л., Черных А.А., Бойко Е.Р. КАРДИОРЕСПИРАТОРНАЯ СИСТЕМА ПРИ ВЕЛОЭРГОМЕТРИЧЕСКОМ ТЕСТИРОВАНИИ У ЛЫЖНИКОВ РЕСПУБЛИКИ КОМИ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТРЕНИРОВАННОСТИ.....	76
Моренова К.А., Ведясова О.А. ИЗМЕНЕНИЕ ПАТТЕРНА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ У ПРАВШЕЙ И ЛЕВШЕЙ ПРИ ВООБРАЖЕНИИ ДВИЖЕНИЙ	85
Гайнутдинов М.Х., Хакимова Д.М., Калинин Т.Б., Шагидуллин Р.Р. О РОЛИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В СТРЕСС-РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА И ДЕПРЕССИИ	93
Ткачева М.А., Инюшкина Е.М., Шарафутдинова А.Ю., Инюшкин А.Н. ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ КИСПЕПТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС В СТАНДАРТНЫХ ТЕСТАХ	103
Кащенко С.А., Мосин Д.В. СТРУКТУРНЫЕ И ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИММУНОСУПРЕССИИ И ИММУНОМОДУЛЯЦИИ НА РАННИХ СРОКАХ ВОЗДЕЙСТВИЯ	110
Генинг Т.П., Федотова А.Ю., Долгова Д.Р., Абакумова Т.В. ПАРАМЕТРЫ ЭРИТРОПОЭЗА И ЦИТОАРХИТЕКТОНИКА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭРИТРОЦИТОВ КРЫС С АСЦИТНОЙ ОПУХОЛЬЮ ЯИЧНИКОВ.....	119
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ.....	126

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE	8
Kryuchkov Yu.A., Shchukovskiy N.V., Sholomov I.I. BRAIN-COMPUTER INTERFACE FOR POST-STROKE REHABILITATION OF PATIENTS WITH MOTOR DISORDERS	8
Borodulina I.V., Arestov S.O., Gushcha A.O., Badalov N.G., Mukhina A.A. POST-OPERATIVE REHABILITATION FOR PATIENTS WITH DEGENERATIVE DISK DISEASES	17
Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu., Evdokimov K.M., Zabirova A.Kh., Suponeva N.A., Piradov M.A. SAFETY AND TOLERABILITY OF DIFFERENT PROTOCOLS OF HIGH-FREQUENCY RHYTHMIC TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION	26
Litun A.V., Kolmakova E.V., Simonova Zh.G. SODIUM PROFILING AND ULTRAFILTRATION IN PATIENTS UNDERGOING PROGRAMMED HEMODIALYSIS: THERAPY OPTIMIZATION	38
Pudovkin N.A., Barkova D.A. CHARACTERISTICS OF FREE RADICAL LIPID PEROXIDATION AND ITS CONNECTION WITH IRON EXCHANGE IN EXPERIMENTAL HEPATITIS THERAPY	46
Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Telitsyn D.P. INHIBIN A AND HUMAN B-CHORIONIC GONADOTROPIN AS PREDICTORS OF EARLY PRE-ECLAMPSIA AT 16-18 WEEKS OF PREGNANCY	53
Bogomolova I.A., Antoneeva I.I., Dolgova D.R. CLINICAL CHARACTERISTICS OF COLORECTAL CANCER IN PATIENTS WITH EGFR-SIGNALING PATHWAY GENE MUTATIONS	60

PHYSIOLOGY	68
Kovaleva T.E., Vedyasova O.A. RESPIRATORY RESPONSE ON THE ACTIVATION OF GABA _A - AND GABA _B -RECEPTORS OF A PARAFACIAL RESPIRATORY GROUP BY SPECIFIC AGONISTS	68
Solonin Yu.G., Loginova T.P., Garnov I.O., Markov A.L., Chernykh A.A., Boyko E.R. CARDIORESPIRATORY SYSTEM UNDER BICYCLE ERGOMETER TEST IN SKIERS WITH DIFFERENT TRAINING STATUS (KOMI REPUBLIC)	76
Morenova K.A., Vedyasova O.A. CHANGES IN ELECTROENCEPHALOGRAM PATTERN IN RIGHT- AND LEFT-HANDERS DURING IMAGINARY MOVEMENTS.....	85
Gaynutdinov M.Kh., Khakimova D.M., Kalinnikova T.B., Shagidullin R.R. CHOLINERGIC SYSTEM RESPONSE TO STRESS AND DEPRESSION	93
Tkacheva M.A., Inyushkina E.M., Sharafutdinova A.Yu., Inyushkin A.N. EFFECT OF KISPEPTIN RECEPTOR BLOCKADE ON BEHAVIORAL INDICATORS OF RATS IN STANDARD TESTS.....	103
Kashchenko S.A., Mosin D.V. STRUCTURAL AND ORGANOMETRIC CHANGES IN RAT THYROID GLAND UNDER EARLY IMMUNOSUPPRESSIVE AND IMMUNOMODULATORY THERAPY	110
Gening T.P., Fedotova A.Yu., Dolgova D.R., Abakumova T.V. PARAMETERS OF ERYTHROPOIESIS AND CYTOARCHITECTONICS OF CIRCULATING ERYTHROCYTES IN RAT WITH ASCITES OVARIAN TUMOR.....	119
INFORMATION ABOUT THE AUTHORS	126

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.831-005.1:612.821:004.9]-072.8(048.8)

DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-8-16

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕЙСА «МОЗГ-КОМПЬЮТЕР» В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С МОТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНСУЛЬТА

Ю.А. Крючков, Н.В. Щуковский, **И.И. Шоломов**

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, г. Саратов, Россия

e-mail: ukfeatxxx@mail.ru

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) занимает одну из лидирующих позиций в структуре заболеваемости, смертности и утраты трудоспособности населения не только в Российской Федерации, но и во всем мире. Двигательные расстройства различной степени выраженности являются частым следствием перенесенного ОНМК. В последнее десятилетие все чаще рассматривается вопрос о внедрении высокотехнологичных аппаратных методов реабилитации в стандарт восстановительных процедур для реабилитации пациентов с моторными нарушениями после перенесенного инсульта. Данные методы позволяют максимально активизировать процессы нейропластичности, обеспечить активное участие пациента и высокую интенсивность тренировок в различные восстановительные сроки, снизив нагрузку на медицинский персонал. Использование нейроинтерфейсов по типу «мозг-компьютер» (ИМК) в области реабилитации и улучшения качества жизни больных является перспективным и быстроразвивающимся направлением. В работе описана современная патофизиологическая картина развития двигательных нарушений после перенесенного инсульта, механизмы нейропластичности и влияние на них двигательной реабилитации. Уделяется большое внимание нейроинтерфейсам по типу «мозг-компьютер» как средствам коммуникации между пациентом и техническими устройствами, позволяющим пациенту взаимодействовать с ними при помощи собственных сигналов активности головного мозга, получая обратную связь в виде зрительной или тактильной информации. Представлены современные данные о возможностях применения данной технологии в реабилитации пациентов с моторными нарушениями после перенесенного инсульта. Обсуждены результаты проведенных исследований с использованием нейроинтерфейсов по типу «мозг-компьютер». Определена теоретическая и клиническая эффективность данной технологии.

Ключевые слова: нейропластичность, реабилитация, моторные нарушения, перенесенный инсульт, интерфейс «мозг-компьютер».

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) занимает одну из лидирующих позиций в структуре заболеваемости, смертности и утраты трудоспособности населения не только в Российской Федерации, но и во всем мире. Двигательные расстройства различной степени выраженности являются частым следствием перенесенного ОНМК [1, 2]. Моторные нарушения верхней конечности развиваются у 80 % выживших

после инсульта пациентов, у 40 % из них они сохраняются пожизненно [3, 4]. Данный дефицит значительно снижает не только повседневную активность пациентов, но и в совокупности с другими последствиями ОНМК оказывает серьезное влияние на качество жизни больных.

Центральный парез после инсульта возникает как следствие поражения коркового мотонейрона или кортикоспинального тракта

на уровне головного или спинного мозга [5, 6]. Поражение центрального мотонейрона приводит к снижению тормозных влияний на альфа-мотонейроны и на интернейроны, что влечет за собой увеличение числа импульсов и расстройство их возбудимости в ответ на растяжение мышц [7]. Длительное (более одного месяца) сохранение пареза после инсульта приводит к структурным изменениям сегментарного аппарата спинного мозга, в частности к укорочению дендритов альфа-мотонейронов и разрастанию (спрутингу) афферентных волокон [8]. Данные изменения клинически проявляются в виде мышечной слабости в конечностях, спастичности, повышения глубоких и появления патологических рефлексов, потери ловкости и контроля за движениями [9, 10].

Восстановление и компенсация нарушенных функций нервной системы осуществляются в большей степени за счет механизмов нейропластичности. В данных механизмах участвуют не только нейроны и их отростки, но и глиальные элементы, сосудистая система. Кроме того, изменяется функциональная активность синапсов и их количество, протяженность и конфигурация активных зон, происходит формирование новых синапсов [11]. Для активации данных механизмов восстановления у больных после инсульта в рамках медицинской реабилитации проводится двигательная реабилитация. Данный вид реабилитации ставит перед врачом и пациентом следующие цели: насколько возможно раннее начало реабилитационных мероприятий, мульти- и междисциплинарный подход к ней, активное вовлечение пациента в процесс, регулярность и адекватная для пациента нагрузка с одновременным привлечением различных видов восстановительного лечения [12, 13].

К базовым методам лечения двигательных нарушений после перенесенного инсульта относят ЛФК (лечебная гимнастика, пассивная гимнастика, лечебный массаж), эрготерапию и терапию, вызванную ограничением движения (СИТ). Однако в последнее десятилетие все чаще рассматривается вопрос о внедрении высокотехнологичных аппаратных методов реабилитации в стандарт восстано-

вительных процедур. Данные методы позволяют максимально активизировать процессы нейропластичности [14, 15], обеспечить активное участие пациента и высокую интенсивность тренировок в различные восстановительные сроки, снизив нагрузку на медицинский персонал. К ним относят транскраниальную магнитную стимуляцию, аппаратную реабилитацию с применением различных роботизированных и механотерапевтических устройств, технологии виртуальной реальности [16–18].

Все чаще обсуждается применение нейроинтерфейсов по типу «мозг-компьютер» (ИМК) как средства коммуникации между пациентом и техническими устройствами, позволяющего пациенту взаимодействовать с ними при помощи собственных сигналов активности головного мозга, получая обратную связь в виде зрительной или тактильной информации [19, 20]. Ответ может быть представлен в абстрактной форме (например, движущийся курсор на экране компьютера), в форме воплощенной обратной связи (например, визуальные представления частей тела участника над виртуальным аватаром на экране компьютера) или в виде соматосенсорных ощущений через роботизированные, тактильные или нейромышечные системы электрической стимуляции, воспроизводящие предполагаемое движение [21].

Выделяют инвазивные и неинвазивные способы реабилитации с помощью ИМК. В инвазивных электроды расположены на поверхности мозга (электрокортикография) или имплантированы в кору (микроэлектродные матрицы). Данные интерфейсы обладают высокой разрешающей способностью и позволяют не только анализировать активность нейронов, но и локально стимулировать нервную ткань, осуществляя передачу сигналов обратной связи в мозг. Основными недостатками данного типа, помимо значительных финансовых затрат, являются зарастание вживленных микроэлектродов соединительной тканью и риск развития инфекционных осложнений после нейрохирургической операции по вживлению [22].

В неинвазивных ИМК электроды располагают на коже головы.

Контроль над использованием ИМК осуществляется с помощью современной нейрофизиологической аппаратуры. Электрофизиологическая активность мозга может оцениваться методами электроэнцефалографии (ЭЭГ), магнитоэнцефалографии (МЭГ), ближней инфракрасной спектроскопии путем измерения изменения концентрации окисленного и восстановленного гемоглобина (БИРС) [23, 24]. Наиболее распространены неинвазивные ИМК, основанные на регистрации ЭЭГ. Их использование не требует специальных медицинских показаний, кроме того, они дешевы, компактны и транспортабельны. Электромиографическая активность, движения головы и глаз затеяют нейронную активность, что уменьшает точность распознавания и, как следствие, итоговую производительность ИМК. Однако данная технология постоянно совершенствуется, ведутся многочисленные разработки по декодированию и фильтрации сигнала, что может значительно улучшить точность расшифровки данных ЭЭГ [25, 26].

Нейрофизиологические феномены, которые лежат в основе интерпретации намерений человека в неинвазивных ИМК, можно разделить на две группы – эндогенные и экзогенные. В экзогенных ИМК используются естественные реакции мозга на внешние стимулы. К ним относятся ИМК, основанные на анализе вызванных зрительных потенциалов или компонента Р300 [27]. Данный компонент возникает через 300 мс после появления неожиданного, редко предъявляемого стимула, имеет положительную амплитуду 5–15 мкВ и длительность около 250–500 мс. Р300 не зависит от предъявляемого стимула, а зависит от внимания испытуемого [28]. Эндогенные ИМК основаны на анализе изменений потенциалов и ритмов коры мозга, соответствующих реальной активности пациента или воображаемому движению. Наиболее распространен анализ сенсомоторного ритма (мю-ритма). Данный ритм находится в диапазоне 8–13 Гц и наблюдается в состоянии бодрствования над первичной соматосенсорной и двигательной областями коры при отсутствии сенсорных стимулов и двигательной информации [29, 30]. Выполнение паци-

ентом движения или его воображение приводит к уменьшению мю-ритма в соответствующем корковом представительстве, что также называется десинхронизацией, связанной с событием (event-related desynchronization, ERD). При расслаблении после выполнения движения возникает увеличение ритма, или синхронизация, связанная с событием (event-related synchronization, ERS) [31, 32]. Поскольку соматотопическое расположение верхних и нижних конечностей имеет значительное представительство в коре головного мозга, по локализации мю-ритма можно достаточно точно определить, движение какого исполнительного органа выполняет или воображает испытуемый [33].

ИМК, основанные на анализе ЭЭГ, соответствующие воображению различных движений, продолжают совершенствоваться как за счет улучшения методов распознавания биоэлектрической активности мозга, так и за счет улучшения методов тренировки испытуемых [34, 35]. В 2013 г. группой ученых Тюбингенского университета под руководством Ander Ramos-Murguialday было проведено крупное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по эффективности неинвазивного ИМК с обратной кинестетической связью на пациентах с грубым парезом дистальных отделов руки. В исследование были включены 32 пациента, которых впоследствии случайным образом разделили на 2 группы по 16 чел. Моторные нарушения верхней конечности оценивались по шкале Fugl-Meyer (FM), соответствовали грубому парезу ($12,2 \pm 1,2$ балла из 66). В основной группе пациенты при помощи ИМК, основанного на десинхронизации сенсомоторных ритмов, управляли ортезом, который осуществлял раскрытие кисти. В контрольной группе работа ортеза производилась в случайном порядке. Помимо тренировок с ИМК, пациенты обеих групп получали идентичную целенаправленную физиотерапию. Для оценки эффективности процедуры применялись двигательная шкала FM и фМРТ до и после курса тренировок с ИМК. По завершении блока тренировок улучшение по шкале FM в основной группе было достоверно больше, чем в группе контроля (разница пока-

зателей в группах составила $3,410 \pm 0,563$ балла, $p=0,018$), что отразилось в клинически значимом восстановлении паретичных мышц руки. Показатели двигательных шкал коррелировали с данными фМРТ (отмечена активация премоторной и моторной зон коры головного мозга ипсилатерального полушария). Авторы исследования сделали выводы о целесообразности использования ИМК с обратной связью в качестве средства реабилитации, улучшающего двигательные функции руки с выраженным парезом в дистальных отделах [36, 37].

С 2014 г. в России под руководством профессора А.А. Фролова проходит мультицентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности применения ИМК с обратной связью у пациентов с парезом в руке после перенесенного инсульта. В 2016 г. были опубликованы предварительные результаты данного исследования. В исследование было включено 74 участника, из них 55 пациентов составляли основную группу и 19 чел. – группу контроля. Применялся ИМК, основанный на анализе ЭЭГ-мониторирования, распознавании реакции десинхронизации сенсорно-моторного ритма. В качестве обратной связи была использована зрительная (метка в центре экрана окрашивалась в зеленый цвет) и кинестетическая связь (экзоскелет производил рас-

крытие кисти при успешном выполнении ментальной тренировки по воображению движения). В качестве экзоскелета использовался экзоскелет кисти, управляемый электромоторами. Пациенты основной группы получали 10 ежедневных тренировок (по 3 сессии в каждой, длительность – 40 мин). Пациенты из группы контроля получали пассивную механотерапию в виде раскрытия экзоскелета паретичной руки в случайном порядке, без воображения движения. Оценка двигательной функции проводилась с помощью шкал FM и ARAT. В основной группе было отмечено достоверное улучшение функции захвата кисти по шкале ARAT и улучшение двигательной функции в проксимальных и дистальных отделах по шкале FM [38–40].

Применение неинвазивных интерфейсов «мозг-компьютер» в реабилитации пациентов с моторными нарушениями после перенесенного инсульта имеет не только теоретическую, но и значительную клиническую эффективность. Однако для повышения степени достоверности доказательств и убедительности рекомендаций по применению требуется проведение дополнительных исследований с изучением эффективности использования данного метода в различных периодах реабилитации, а также в зависимости от локализации очага поражения и когнитивных функций пациента.

Литература

1. Инсульт у взрослых: центральный парез верхней конечности. М.; 2017. 106.
2. Белова А.Н., Прокопенко С.В. Нейрореабилитация. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Антидор; 2010. 1288.
3. 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. *Frontiers in human neuroscience*. 2016; 10: 442.
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. Bach-Y-Rita P. Theoretical and practical considerations in the restoration of function after stroke. *Top Stroke Rehabilitation*. 2001; 8 (3): 1–15.
6. Bajaj S., Butler A.J., Drake D., Dhamala M. Functional organization and restoration of the brain motor-execution network after stroke and rehabilitation. *Frontiers of Human Neuroscience*. 2017; 9 (173): 1–15.
7. Козловская И.Б. Аfferентный контроль произвольных движений. М.: Наука; 1976. 296.
8. Молчановский В.В., Тринитатский Ю.В., Ходарев С.В. Вертеброневрология II. Клиническая анатомия и физиология двигательной системы. В 5 ч. Ростов н/Д.: СКНЦ ВШ ЮФУ; 2013. 258.
9. Gracies J.M. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle & nerve*. 2005; 31 (5): 552–571.
10. Gracies J.M. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle & nerve*. 2005; 31 (5): 535–551.
11. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 564.

12. Черникова Л.А. Восстановительная неврология: инновационные технологии в нейрореабилитации. М.: МИА; 2016. 344.
13. Levack W.M., Taylor K., Siegert R.J., Dean S.G., McPherson K.M., Weatherall M. Is goal planning in rehabilitation effective? A systematic review. *Clinical Rehabilitation*. 2006; 20 (9): 739–755.
14. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Процессы нейропластичности после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 3: 69–74.
15. Харченко Е.П., Клименко М.И. Пластичность и регенерация мозга. *Неврологический журнал*. 2006; 11 (6): 37–45.
16. Червяков А.В., Подашева А.Г., Коржова Ю.Е., Супонева Н.А., Черникова Л.А., Пирадов М.А. Современные терапевтические возможности ритмической транскраниальной стимуляции в лечении заболеваний нервной системы. *РМЖ*. 2014; 22: 1567–1573.
17. Corbetta D., Imeri F., Gatti R. Rehabilitation that incorporates virtual reality is more effective than standard rehabilitation for improving walking speed, balance and mobility after stroke: a systematic review. *Journal Physiotherapy*. 2015; 61: 117–124.
18. Ключков А.С., Черникова Л.А. Роботизированные и механотерапевтические устройства для восстановления функции руки после инсульта. *РМЖ*. 2014; 22: 1589–1592.
19. Иванова Г.Е., Бушкова Ю.В., Суворов А.Ю., Стаховская Л.В., Джалагония И.З., Варако Н.А., Ковязина М.С., Бушков Ф.А. Использование тренажера с многоканальной биологической обратной связью «ИМК-экзоскелет» в комплексной программе реабилитации больных после инсульта. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2017; 66 (4): 464–472.
20. Котов С.В., Турбина Л.Г., Бобров П.Д., Фролов А.А., Павлова О.Г., Курганская М.Е., Бирюкова Е.В. Реабилитация больных, перенесших инсульт, с помощью биоинженерного комплекса «Интерфейс мозг-компьютер + экзоскелет». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 12: 66–72.
21. Kim T., Kim S., Lee B. Effects of Action Observational Training Plus Brain-Computer Interface-Based 5 Functional Electrical Stimulation on Paretic Arm Motor Recovery in Patient with Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Occupational Therapy International*. 2016; 23 (1): 39–47.
22. Фролов А.А., Бирюкова Е.В., Бобров П.Д. Интерфейс «мозг-компьютер»: физиологические предпосылки и клиническое применение. *Информационно-измерительные и управляющие системы*. 2013; 11: 44–56.
23. Бобров П.Д., Исаев М.Р., Коршаков А.В., Огонесян В.В., Керечанин А.В., Поподько А.И. Источники электрофизиологической и гемодинамической активности, значимые для управления гибридным интерфейсом «мозг-компьютер», основанным на распознавании паттернов ЭЭГ и спектрограмм ближнего инфракрасного диапазона при воображении движений. *Физиология человека*. 2016; 42 (3): 12–24.
24. Mihara M., Hattori N., Hatakenaka M., Yagura H., Kawano T., Hino T. Near-infrared Spectroscopy mediated Neurofeedback Enhances Efficacy of Motor Imagerybased Training in Poststroke Victims. *Stroke*. 2013; 44 (4): 109–118.
25. Song J., Young B.M., Nigogosyan Z., Walton L.M., Nair V.A., Grogan S.W. Characterizing relationships of DTI, fMRI, and motor recovery in stroke rehabilitation utilizing brain-computer interface technology. *Frontiers in Neuroengineering*. 2014; 7: 31.
26. Wolpaw J.R., McFarland D.J. Control of a two-dimensional movement signal by a noninvasive brain-computer interface in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004; 101 (51): 178.
27. Donchin E., Spencer K.M., Wijesinghe R. The Mental Prosthesis: Assessing the Speed of a P300-Based Brain-Computer Interface. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*. 2000; 8 (2): 174–179.
28. Коньшев В.А., Карловский Д.В., Славуцкая А.В., Авдейчик В.Г., Шмелев А.С., Шевелев И.А. Исследование опознания задуманных букв и слов по волне P300 вызванного потенциала мозга человека с помощью нейрокомпьютерного интерфейса. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2007; 93 (2): 141–149.
29. Pineda J. The functional significance of mu rhythms: translating «seeing» and «hearing» into «doing». *Brain research reviews*. 2005; 50: 57–68.
30. Takemi M., Masakado Y., Liu M., Ushiba J. Sensorimotor event-related desynchronization represents the excitability of human spinal motoneurons. *Neuroscience*. 2015; 297: 58–67.

31. Pfurtscheller G., Niedermeyer E., Lopes da Silva F.H. EEG event-related desynchronization (ERD), event related synchronization (ERS). *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, related fields*. 4-th ed. Baltimore; 1999: 958–967.
32. Pfurtscheller G., Neuper C. Future prospects of ERD/ERS in the context of brain-computer interface (BCI) 35 developments. *Prog. Brain Res.* 2006; 159: 433–437.
33. Blankertz B., Dornhege G., Krauledat M., Curio G., Müller K.-R. The Berlin braincomputer interface: Machine learning based detection of user specific brain states. *Journal of universal computer science*. 2006; 12 (6): 581–607.
34. Ang K.K., Guan C., Phua K.S. Brain-computer interface-based robotic end effector system for wrist and hand rehabilitation: results of a three-armed randomized controlled trial for chronic stroke. *Frontiers in neuroengineering*. 2014; 7: 30.
35. 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.
36. Chaudhary U., Birbaumer N., Ramos-Murguialday A. Brain-computer interfaces for communication and rehabilitation. *Nature Reviews Neurology*. 2016; 12 (9): 513–525.
37. 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.
38. Фролов А.А., Мокиенко О.А., Люкманов Р.Х., Черникова Л.А., Котов С.В., Турбина Л.Г., Бобров П.Д., Бирюкова Е.В., Кондур А.А., Иванова Г.Е., Старицын А.Н., Бушкова Ю.В., Джалаго-ния И.З., Курганская М.Е., Павлова О.Г., Будилин С.Ю., Азиатская Г.А., Хижникова А.Е., Червяков А.В., Лукьянов А.Л., Надарейшвили Г.Г. Предварительные результаты контролируемого исследования эффективности технологии ИМК-экзоскелет при постинсультном парезе руки. *Вестник РГМУ*. 2016; 2: 17–25.
39. Мокиенко О.А., Бобров П.Д., Черникова Л.А., Фролов А.А. Основанный на воображении движений интерфейс-мозг компьютер в реабилитации пациентов с гемипарезом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (2): 30–35.
40. 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.

BRAIN-COMPUTER INTERFACE FOR POST-STROKE REHABILITATION OF PATIENTS WITH MOTOR DISORDERS

Yu.A. Kryuchkov, N.V. Shchukovskiy, I.I. Sholomov

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

e-mail: ukfeatxxx@mail.ru

Acute cerebrovascular accident (ACVA) is one of the leading causes of morbidity, mortality and disability not only in the Russian Federation, but throughout the world. Various movement disorders often occur after ACVA. Recently, there has been a significant amount of interest in high-tech hardware rehabilitation methods, which can be introduced into standard recovery programs for post-stroke rehabilitation of patients with motor disorders. These methods maximize the neuroplasticity processes, ensure active involvement of patients and high-intensity trainings during various recovery periods, reducing healthcare personnel burdens. Brain-computer neural interfaces for rehabilitation and improving patients' quality of life is a promising and rapidly developing trend. The paper describes the modern pathophysiological picture of post-stroke motor disorder development, neuroplasticity mechanisms and motor rehabilitation effects. Great attention is paid to brain-computer neural interfaces as a means of patient-hardware communication. Technological devices make such communication possible as they use signals of human brain activity, and the patient receives feedback in the form of visual or tactile information. The paper presents current data on the possibilities of this technology in the post-stroke rehabilitation of patients with motor disorders. The authors describe the results of the studies conducted with the help of brain-computer neural interfaces. The theoretical and clinical efficacy of this technology was determined.

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

References

1. *Insul't u vzroslykh: tsentral'nyy parez verkhney konechnosti* [Stroke in adults: central paresis of the upper limb]. Moscow; 2017. 106 (in Russian).
2. Belova A.N., Prokopenko S.V. *Nejroreabilitatsiya* [Neurorehabilitation]. 3-e izd., pererab. i dop. Moscow: Antidor; 2010. 1288 (in Russian).
3. 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. *Frontiers in human neuroscience*. 2016; 10: 442.
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. Bach-Y-Rita P. Theoretical and practical considerations in the restoration of function after stroke. *Top Stroke Rehabilitation*. 2001; 8 (3): 1–15.
6. Bajaj S., Butler A.J., Drake D., Dhamala M. Functional organization and restoration of the brain motor-execution network after stroke and rehabilitation. *Frontiers of Human Neuroscience*. 2017; 9 (173): 1–15.
7. Kozlovskaya I.B. *Afferentnyy kontrol' proizvol'nykh dvizheniy* [Afferent control of voluntary movements]. Moscow: Nauka; 1976. 296 (in Russian).
8. Molchanovskiy V.V., Trinitatskiy Yu.V., Khodarev S.V. *Vertebronevrologiya II. Klinicheskaya anatomiya i fiziologiya dvigatel'noy sistemy* [Clinical anatomy and physiology of the motor system]. V 5 ch. Rostov-on-Don: SKNTs VSh YuFU; 2013. 258 (in Russian).
9. Gracies J.M. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle & nerve*. 2005; 31 (5): 552–571.
10. Gracies J.M. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle & nerve*. 2005; 31 (5): 535–551.
11. Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparonova N.V. *Reabilitatsiya nevrologicheskikh bol'nykh* [Rehabilitation of neurological patients]. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 564 (in Russian).
12. Chernikova L.A. *Vosstanovitel'naya nevrologiya: innovatsionnye tekhnologii v nejroreabilitatsii* [Reconstructive neurology: innovative technologies in neurorehabilitation]. Moscow: MIA; 2016. 344 (in Russian).
13. Levack W.M., Taylor K., Siegert R.J., Dean S.G., McPherson K.M., Weatherall M. Is goal planning in rehabilitation effective? A systematic review. *Clinical Rehabilitation*. 2006; 20 (9): 739–755.
14. Damulin I.V., Ekusheva E.V. Protsessy nejroplastichnosti posle insul'ta [After-stroke neuroplasticity processes]. *Nevrologiya, nejropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2014; 3: 69–74 (in Russian).
15. Kharchenko E.P., Klimenko M.I. Plastichnost' i regeneratsiya mozga [Plasticity and brain regeneration]. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2006; 11 (6): 37–45 (in Russian).
16. Chervyakov A.V., Podasheva A.G., Korzhova Yu.E., Suponeva N.A., Chernikova L.A., Piradov M.A. Sovremennye terapevticheskie vozmozhnosti ritmicheskoy transkranal'noy stimulyatsii v lechenii zabolevaniy nervnoy sistemy [Modern therapeutic possibilities of rhythmic transcranial stimulation while treating neurological disorders]. *RMZh*. 2014; 22: 1567–1573 (in Russian).
17. Corbetta D., Imeri F., Gatti R. Rehabilitation that incorporates virtual reality is more effective than standard rehabilitation for improving walking speed, balance and mobility after stroke: a systematic review. *Journal Physiotherapy*. 2015; 61: 117–124.
18. Klochov A.S., Chernikova L.A. Robotizirovannye i mekhanoterapevticheskie ustroystva dlya vosstanovleniya funktsii ruki posle insul'ta [Robotic and mechanotherapeutic devices for after-stroke restoration of hand function]. *RMZh*. 2014; 22: 1589–1592 (in Russian).
19. Ivanova G.E., Bushkova Yu.V., Suvorov A.Yu., Stakhovskaya L.V., Dzhalagiya I.Z., Varako N.A., Kovyazina M.S., Bushkov F.A. Ispolzovanie trenazhera s mnogokanal'noy biologicheskoy obratnoy svyaz'yu «IMK-ekzoskelet» v kompleksnoy programme reabilitatsii bol'nykh posle insul'ta [Using the simulator with multi-channel biofeedback “BCI-exoskeleton” in a comprehensive program of after-stroke rehabilitation]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2017; 66 (4): 464–472 (in Russian).
20. Kotov S.V., Turbina L.G., Bobrov P.D., Frolov A.A., Pavlova O.G., Kurganskaya M.E., Biryukova E.V. Reabilitatsiya bol'nykh, perenesshikh insul't, s pomoshch'yu bioinzhenernogo kompleksa «Interfeys mozg-komp'yuter + ekzoskelet» [After-stroke rehabilitation of patients using the “Brain-computer +

- exoskeleton” bioengineering complex]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 12: 66–72 (in Russian).
21. Kim T., Kim S., Lee B. Effects of Action Observational Training Plus Brain-Computer Interface-Based 5 Functional Electrical Stimulation on Paretic Arm Motor Recovery in Patient with Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Occupational Therapy International*. 2016; 23 (1): 39–47.
22. Frolov A.A., Biryukova E.V., Bobrov P.D. Interfeys «mozg-komp'yuter»: fiziologicheskie predposylki i klinicheskoe primeneniye [Brain-computer interface: physiological background and clinical application]. *Informatsionno-izmeritel'nye i upravlyayushchie sistemy*. 2013; 11: 44–56 (in Russian).
23. Bobrov P.D., Isaev M.R., Korshakov A.V., Ogonesyan V.V., Kerechanin A.V., Popod'ko A.I. Istochniki elektrofiziologicheskoy i gemodinamicheskoy aktivnosti, znachimye dlya upravleniya gibridnym interfeysom «mozg-komp'yuter», osnovannym na raspoznavanii patternov EEG i spektrogramm blizhnego infrakrasnogo diapazona pri voobrazhenii dvizheniy [Sources of electrophysiological and foci of hemodynamic brain activity relevant for controlling a hybrid brain-computer interface based on classification of EEG patterns and near-infrared spectrography signals during motor imagery]. *Fiziologiya cheloveka*. 2016; 42 (3): 12–24 (in Russian).
24. Mihara M., Hattori N., Hatakenaka M., Yagura H., Kawano T., Hino T. Near-infrared Spectroscopy mediated Neurofeedback Enhances Efficacy of Motor Imagerybased Training in Poststroke Victims. *Stroke*. 2013; 44 (4): 109–118.
25. Song J., Young B.M., Nigogosyan Z., Walton L.M., Nair V.A., Grogan S.W. Characterizing relationships of DTI, fMRI, and motor recovery in stroke rehabilitation utilizing brain-computer interface technology. *Frontiers in Neuroengineering*. 2014; 7: 31.
26. Wolpaw J.R., McFarland D.J. Control of a two-dimensional movement signal by a noninvasive brain-computer interface in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004; 101 (51): 178.
27. Donchin E., Spencer K.M., Wijesinghe R. The Mental Prosthesis: Assessing the Speed of a P300-Based Brain-Computer Interface. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*. 2000; 8 (2): 174–179.
28. Konyshov V.A., Karlovskiy D.V., Slavutskaya A.V., Avdeychik V.G., Shmelev A.S., Shevelev I.A. Issledovanie opoznaniya zadumannyykh bukv i slov po volne R300 vyzvannogo potentsiala mozga cheloveka s pomoshch'yu neyrokomp'yuternogo interfeysa [Study of the letter and word recognition using brain-computer interface on P300 wave of human visual evoked potential]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2007; 93 (2): 141–149 (in Russian).
29. Pineda J. The functional significance of mu rhythms: translating «seeing» and «hearing» into «doing». *Brain research reviews*. 2005; 50: 57–68.
30. Takemi M., Masakado Y., Liu M., Ushiba J. Sensorimotor event-related desynchronization represents the excitability of human spinal motoneurons. *Neuroscience*. 2015; 297: 58–67.
31. Pfurtscheller G., Niedermeyer E., Lopes da Silva F.H. EEG event-related desynchronization (ERD), event related synchronization (ERS). *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, related fields*. 4-th ed. Baltimore; 1999: 958–967.
32. Pfurtscheller G., Neuper C. Future prospects of ERD/ERS in the context of brain-computer interface (BCI) 35 developments. *Prog. Brain Res*. 2006; 159: 433–437.
33. Blankertz B., Dornhege G., Krauledat M., Curio G., Muller K.-R. The Berlin braincomputer interface: Machine learning based detection of user specific brain states. *Journal of universal computer science*. 2006; 12 (6): 581–607.
34. Ang K.K., Guan C., Phua K.S. Brain-computer interface-based robotic end effector system for wrist and hand rehabilitation: results of a three-armed randomized controlled trial for chronic stroke. *Frontiers in neuroengineering*. 2014; 7: 30.
35. 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.
36. Chaudhary U., Birbaumer N., Ramos-Murguialday A. Brain-computer interfaces for communication and rehabilitation. *Nature Reviews Neurology*. 2016; 12 (9): 513–525.
37. 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.

38. Frolov A.A., Mokienko O.A., Lyukmanov R.Kh., Chernikova L.A., Kotov S.V., Turbina L.G., Bobrov P.D., Biryukova E.V., Kondur A.A., Ivanova G.E., Staritsyn A.N., Bushkova Yu.V., Dzhalagoniya I.Z., Kurganskaya M.E., Pavlova O.G., Budilin S.Yu., Aziatskaya G.A., Khizhnikova A.E., Chervyakov A.V., Luk'yanov A.L., Nadareyshvili G.G. Predvaritel'nye rezul'taty kontroliruemogo issledovaniya effektivnosti tekhnologii IMK-ekzoskelet pri postinsul'tnom pareze ruki [Preliminary results of a controlled study of BCI-exoskeleton technology efficacy in patients with post-stroke arm paresis]. *Vestnik RGMU*. 2016; 2: 17–25 (in Russian).
39. Mokienko O.A., Bobrov P.D., Chernikova L.A., Frolov A.A. Osnovanny na voobrazhenii dvizheniy interfeys-mozg komp'yuter v reabilitatsii patsientov s gemiparezom [Motion-based computer-brain interface for patients with hemiparesis]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2013; 12 (2): 30–35 (in Russian).
40. 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 case record in clinical practice in Russia]. *Fiziologiya cheloveka*. 2016; 42 (1): 31–39 (in Russian).

УДК 616.711.9

DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-17-25

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЗВОНОЧНИКА

И.В. Бородулина¹, С.О. Арестов², А.О. Гуца², Н.Г. Бадалов¹, А.А. Мухина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии»
Минздрава России, г. Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия

e-mail: irina.borodulina@gmail.com

Хирургические методы лечения при дегенеративных заболеваниях позвоночника широко распространены в настоящее время. Оперативное вмешательство применяется с целью декомпрессии невралгических структур, устранения болевого синдрома и симптомов неврологического дефицита. Тем не менее успешно проведенная операция не всегда гарантирует благоприятный клинический эффект, что связано с различными факторами: длительностью заболевания, компенсаторными возможностями пациента, а также его эмоциональным состоянием. В связи с этим весьма актуальное значение приобретает процесс послеоперационной реабилитации, который основывается на мультимодальном пациентоориентированном персонализированном подходе с учетом степени ограничения или утраты функции, а также влияния факторов окружения. В соответствии с концепцией послеоперационной реабилитации как персонализированной стратегии ведения целесообразно принципиальное разделение пациентов на следующие группы: не имеющие активных жалоб или неврологического дефицита после операции; имеющие хронический болевой синдром; имеющие остаточный или стойкий неврологический дефицит. Данная концепция позволяет сформировать индивидуальную программу реабилитационного лечения.

Ключевые слова: послеоперационная реабилитация, дегенеративные поражения позвоночника, мультимодальный пациентоориентированный персонализированный подход.

Концепция послеоперационной реабилитации дегенеративных заболеваний позвоночника основывается на мультимодальном пациентоориентированном персонализированном подходе с учетом степени ограничения или утраты функции, а также влияния факторов окружения [1]. В данном контексте реабилитационный процесс представляет собой глобальную стратегию ведения пациента на послеоперационном этапе с использованием необходимых методик и технологий для восполнения утраченной функции и интеграции пациента в повседневную жизнь [2]. Именно оценка степени нарушения функционирования является ключом к выбору правильной программы реабилитации. Пациенты с дегенеративными заболеваниями позвоночника, перенесшие оперативное вмешательство, как правило, имеют значимое ограничение двигательной функции, однако следует учитывать полный фон возможных «теневых» нарушений: неврологический дефицит,

болевой синдром, нейрогенную дисфункцию нижних мочевых путей, кардиологические осложнения и т.д. [3]. Также в объеме реабилитационной помощи после операции необходимо учитывать те факторы повседневной жизни пациента, которые могут способствовать или препятствовать процессу восстановления: вид трудовой деятельности пациента, досуговые занятия, увлечения, необходимость выполнения домашних обязанностей, личную комплаентность к соблюдению рекомендаций и т.д.

Принципиально важным моментом для пациента и врача являются сроки начала реабилитации. По данным научных публикаций, реабилитационные мероприятия должны быть инициированы еще до проведения оперативного вмешательства [4]. Важным инструментом реабилитационного процесса является так называемое мотивационное интервью – предварительная беседа с пациентом и разъяснение правил бытового поведения, со-

блюдения ортопедического режима на послеоперационном этапе, предупреждение о возможных осложнениях, предотвращение катастрофизации состояния, замещение дезадаптивных мыслей и убеждений на адаптивные [5]. Предоперационная беседа является также особым видом тестирования, позволяющим выявить признаки эмоционального дисбаланса пациента и при необходимости скорректировать его. Так, согласно рекомендациям NASS (North American Spine Society – Североамериканское общество вертебрологов), пациенты, демонстрирующие признаки психологического дистресса, депрессии, соматоформных расстройств перед операцией, имеют заведомо худший прогноз и послеоперационный исход, нежели пациенты без подобных знаков [6]. Мотивационное интервью как часть реабилитационной программы является элементом когнитивно-поведенческой терапии и способом улучшения отсроченного результата.

В послеоперационном периоде реабилитационные подходы для пациентов, перенесших оперативное вмешательство на шейном, грудном или пояснично-крестцовом отделах позвоночника, будут варьироваться в связи с различием анатомических и физиологических характеристик. Так, биомеханическая модель функционирования позвоночно-двигательного сегмента каждого из трех перечисленных отделов имеет свои особенности, что влияет на репаративный процесс. Различия в проведении реабилитации заключаются в конкретном наполнении лечебной программы, применении отдельных методик, имеющих разную эффективность и профиль показаний в зависимости от точки приложения. Однако основные принципы реабилитационного процесса будут тождественны вне зависимости от анатомических различий.

Стратегия реабилитационного подхода на послеоперационном этапе предполагает принципиальное разделение пациентов на следующие группы:

- не имеющие активных жалоб / неврологического дефицита после операции;
- имеющие хронический болевой синдром;
- имеющие остаточный / стойкий неврологический дефицит.

В зависимости от клинического состояния пациента и степени нарушения или утраты им функций перед реабилитологом ставятся различные задачи.

Для пациентов, не имеющих активных жалоб / неврологического дефицита после операции, на послеоперационном этапе должны быть достигнуты следующие цели:

- формирование правильного двигательного стереотипа (бытовые навыки, повседневная активность);
- восстановление опороспособности позвоночника и адекватной биомеханики позвоночно-двигательного сегмента;
- предупреждение / минимизация отсроченных осложнений.

Ранний послеоперационный период занимает 4 нед. и связан с этапами заживления послеоперационной раны:

- I – стадия гидратации / воспаления (1–3 дня);
- II – стадия дегидратации / пролиферации (2–14 дней);
- III – фаза рубцевания / эпидермизации (4–27 дней).

Тактика ведения пациентов на данном этапе предполагает раннюю вертикализацию и активизацию с использованием ортопедических воротников и корсетов. В этот момент имеет значение объем оперативного вмешательства, техника выполненного доступа, т.е. учитывается степень агрессивности хирургического лечения [7]. Как показано в клинических исследованиях, ранняя активизация пациентов предпочтительна, так как улучшает отдаленный результат и влияет на качество жизни [8].

Также на раннем этапе реабилитации рекомендуется проведение врачом образовательной беседы с пациентами с целью разъяснения особенностей ортопедического режима и формирования правильного двигательного стереотипа [9]. Последний складывается из навыков бытовых движений и специальной двигательной активности.

В течение первых четырех недель после операции на пояснично-крестцовом отделе позвоночника без имплантации стабилизирующих систем (портальных эндоскопических, эндоскопических, микрохирургиче-

ских) пациенту запрещается положение сидя (за исключением времени посещения туалета), к концу первого месяца допускается присаживание с прямой спиной и полной опорой на ноги (угол «бедро-колени» строго 90°) на 3–5 мин. Пациенту необходимо продемонстрировать, как правильно вставать и ложиться в постель: с помощью переката туловища со спины на бок или из коленно-ладонного упора.

Первые четыре недели после операции пациенту рекомендуется постоянное ношение полужесткого пояснично-крестцового корсета (за исключением положения лежа). Двигательная активность в первый месяц после операции ограничивается щадящей лечебной гимнастикой с постепенным расширением нагрузки, допустимо включение в программу дыхательных упражнений [10].

В случае, если пациенту была установлена транспедикулярная стабилизирующая система, то ранний послеоперационный период будет иметь меньше ограничений: пациенту разрешается сидеть одномоментно до 20 мин 3–5 раз в день. Прогулки и ходьба не ограничиваются, однако рекомендуется делать перерывы через 30–40 мин, не допуская усталости.

Ограничения ортопедического режима связаны в первую очередь с необходимостью уменьшения осевой нагрузки на позвоночник. Так, по данным экспериментальных исследований, в положении стоя она составляет 100 кг, сидя – 140 кг, а при наклоне вперед достигает 200 кг [11]. В связи с этим пациенту запрещается сгибание туловища, подъем грузов из этого положения, а также ротационные скручивающие движения.

Для пациентов, перенесших оперативное лечение на шейном отделе позвоночника, ортопедический режим имеет существенно меньше ограничений: в первую неделю рекомендуется ношение воротника Шанца (за исключением периода сна), а также запрещаются резкие повороты и запрокидывание головы, длительное пребывание в статической вынужденной позе (чтение, работа за компьютером, вождение автомобиля). По прошествии 7–10 дней, после заживления послеоперационной раны, разрешается повседневная активность без использования ортопедиче-

ского воротника, однако рекомендуется его ношение во время статической осевой нагрузки [12].

Пациентам, перенесшим хирургическое вмешательство по поводу дегенеративного заболевания грудного отдела позвоночника, не рекомендуется ношение специальных фиксирующих ортопедических корсетов исходя из анатомически меньшей подвижности и ограниченного воздействия осевой нагрузки на данную область.

Второй этап реабилитационного лечения начинается в период с 4–6-й нед. после операции [13]. С этого момента расширяется ортопедический режим: рекомендуется увеличивать время одномоментного пребывания в положении сидя (к концу 3-го мес. его продолжительность должна составлять до 40 мин), разрешается ходьба до 20–30 мин без корсета, однако пациенту в положении сидя и стоя следует носить фиксирующий пояс. Следует помнить, что увеличение осевой нагрузки надо осуществлять постепенно, что связано с биомеханическими и физиологическими особенностями позвоночно-двигательного сегмента.

Как показано в крупном зарубежном метаанализе, проведение специальной программы ранней физической реабилитации до этого момента не имеет преимуществ для пациента, поэтому период с четвертой по шестую неделю послеоперационного периода является оптимальным для начала реабилитационного лечения [14]. Рекомендации на этом этапе также включают в себя соблюдение ортопедического режима в аспекте повседневной деятельности и объема двигательной активности. Пациенту рекомендуется расширение двигательного режима и повышение интенсивности физических тренировок [15]. Основным принципом тренировки является активизация мышц-стабилизаторов туловища, так называемого глубокого мышечного корсета. В программу специального реабилитационного лечения включаются индивидуальные и групповые занятия с инструктором-методистом, чтобы пациент смог методически освоить технику упражнений. Также рекомендуются занятия на специальных тренажерах механотерапии, которые по-

звolyют протестировать уровень силы, выносливости, физический функциональный резерв пациента, а после – подобрать индивидуальную программу тренировки. Назначаются занятия на баланс-тренажерах, а также гидрокинезотерапия, позволяющая в положении суставной разгрузки улучшить состояние мышечной массы. Кроме того, на этом этапе могут быть реализованы программы персонализированного реабилитационного лечения с использованием методов физиотерапевтического и бальнеологического лечения. Как правило, для пациентов данной категории применяются методики, направленные на предотвращение функционального мышечного спазма, улучшение микроциркуляции, уменьшение отека: электротерапия (интерференционные, синусоидальные модулированные токи), массаж электростатическим полем, магнитотерапия, низкоинтенсивная лазеротерапия, общие гидромассажные, жемчужные ванны, минеральные ванны (хлоридно-натриевые, йодо-бромные, хвойные) [16, 17].

Для пациентов, имеющих стойкий послеоперационный болевой синдром, должны быть достигнуты следующие цели:

- формирование правильного двигательного стереотипа (бытовые навыки, повседневная активность);
- восстановление опороспособности позвоночника – адекватной биомеханики позвоночно-двигательного сегмента;
- предупреждение / минимизация отсроченных осложнений;
- снижение интенсивности болевого синдрома.

Как правило, болевой синдром в послеоперационном периоде имеет некоторые особенности [18, 19]:

- характеризуется включением центральных механизмов сенситизации и хронизации послеоперационной боли;
- сопряжен с хронической болью, вызванной другими причинами;
- ассоциирован, как правило, с коморбидной депрессией;
- имеет нейропатический характер.

Для пациентов этой категории реабилитационная стратегия складывается из реко-

мендаций по двигательному режиму и бытовым нагрузкам, а также методик, направленных на снижение интенсивности болевого синдрома. Сроки активизации и начала физической реабилитации не отличаются от описанных выше, однако следует учитывать фактор болевого синдрома при составлении программы инструктором-методистом. Рекомендуется проведение индивидуальных тренировок для минимизации риска побочных явлений физической нагрузки.

Также в программу реабилитационного лечения должна быть включена адекватная медикаментозная поддержка. Рекомендуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, витаминов группы В, противосудорожных средств для лечения нейропатической боли, антидепрессантов (селективных ингибиторов серотонина и норадреналина, трициклических антидепрессантов) [20, 21]. Целесообразность назначения и длительного (до 12 мес.) приема препаратов с антидепрессантным действием должна быть доступно разъяснена пациенту из-за возможного развития побочных эффектов и для поддержания комплаентности. Активный процесс реабилитационного лечения рекомендуется начинать с 4-й нед. послеоперационного периода, при этом в программу преимущественно включаются методики, направленные на снижение интенсивности болевого синдрома: низкоинтенсивная лазеротерапия, электротерапия диадинамическими или синусоидальными модулированными токами, общие гидрогальванические ванны, сочетающие воздействие пресной воды индифферентной температуры и электрического тока, расслабляющий щадящий массаж. Специфическим методом для лечения нейропатической боли является транскраниальная магнитная стимуляция – ритмическое воздействие на определенные участки головного мозга высокоинтенсивным магнитным полем с заданной частотой и продолжительностью [22, 23]. Механизм действия основан на подавлении болевой доминанты в регулирующих центрах головного мозга и снижении возбудимости центрального анализатора в ответ на восходящие афферентные влияния [24].

Реабилитационное лечение пациентов, имеющих остаточный / стойкий неврологический дефицит после оперативного вмешательства, ставит перед собой следующие цели:

- формирование правильного двигательного стереотипа (бытовые навыки, повседневная активность);
- восстановление опороспособности позвоночника — адекватной биомеханики позвоночно-двигательного сегмента;
- предупреждение / минимизация отсроченных осложнений;
- регресс неврологического дефицита;
- коррекция соматических нарушений (дисфункции тазовых органов).

Сроки активизации и начала двигательной реабилитации не отличаются от описанных ранее. Однако у пациентов данной категории на первый план выходит остаточный или вновь возникший как осложнение неврологический дефицит в виде сенсорных (выпадения чувствительности, гипестезии, гипералгезии и т.д.), двигательных нарушений (парез конечностей) и нейрогенной дисфункции тазовых органов. Реабилитационная стратегия должна быть скорректирована с учетом степени нарушения функции. В программу физической реабилитации рекомендуется включать силовые упражнения для тренировки мышц конечностей и мобилизации суставов. Также показаны занятия эрготерапией для развития ограниченных или утраченных бытовых навыков и мелкой моторики. Данные методики используются преимущественно у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу дегенеративного стеноза шейного отдела позвоночника и имеющих клиническую картину миелопатического синдрома.

Физиотерапевтические и бальнеотерапевтические процедуры рекомендуется начинать в ранние сроки после устранения компрессионного воздействия на нервные структуры (примерно 5–7 дней после оперативного вмешательства). Применяются стимулирующие методики: электро- и магнитостимуляция паретичных конечностей, низкоинтенсивная лазеротерапия по точкам выхода периферического нервного волокна, локальные (ручные или ножные) гидрогальванические ванны, сероводородные ванны, грязевые ап-

пликации на пораженную конечность [17, 25]. В комплексе реабилитационного лечения рекомендуется назначение медикаментозных средств, улучшающих нервно-мышечную передачу, периферическое кровообращение, а также витаминов группы В.

У пациентов после хирургического лечения возможен также стойкий неврологический дефицит в виде нейрогенного нарушения функции тазовых органов. Чаще всего страдает иннервация и функция нижних мочевых путей. При этом, по данным, полученным исследователями при опросе пациентов, именно нейрогенное расстройство мочеиспускания, а не нарушение двигательной функции в большей степени снижает качество жизни и является основной жалобой, предъявляемой врачу [26]. Однако, кроме очевидного дискомфорта и снижения качества жизни, нейрогенное расстройство мочеиспускания является жизнеугрожающим состоянием, так как неадекватная эвакуация мочи и интенсивные хаотичные сокращения гладкомышечной мускулатуры мочевого пузыря при утрате иннервации ведут к задержке мочи, забросу ее в мочеточники (пузырно-мочеточниковый рефлюкс) и развитию хронической почечной недостаточности [27].

Типы нейрогенного расстройства мочеиспускания различаются в зависимости от уровня поражения. Так, при миелопатическом синдроме вследствие дегенеративного стеноза шейного отдела позвоночника в клинической картине наблюдается учащение позывов к мочеиспусканию, увеличение их силы (императивность). Подобное нарушение корректируется приемом антихолинэргических препаратов и является благоприятным в плане прогноза, но требует динамического наблюдения, так как возможно изменение формы нарушения в отдаленном периоде [28]. При повреждении спинного мозга на уровне грудного отдела позвоночника развивается нейрогенное нарушение мочеиспускания по типу детрузорно-сфинктерной диссинергии, когда гладкая мускулатура мочевого пузыря и сфинктера уретры не действуют реципрокно, вследствие чего возникает хроническая задержка мочи и риск заброса ее в верхние мочевые пути за счет дискоордини-

рованных сокращений детрузора [28]. При повреждении пояснично-крестцового отдела позвоночника развиваются гипотония детрузора и задержка мочеиспускания. Такое осложнение входит в симптомокомплекс синдрома корешков конского хвоста. По данным различных авторов, дегенеративные заболевания, чаще всего секвестрированная грыжа диска, являются причиной данного состояния в 2 % случаев [29].

В двух последних сценариях необходимо обеспечить пациенту адекватное опорожнение мочевого пузыря и предотвращение его несвоевременных сокращений. Золотым стандартом тактики ведения пациента с нейрогенной дисфункцией мочеиспускания на реабилитационном этапе является назначение чистой интермиттирующей самокатетеризации 4–6 раз в день [30]. Однако перед тем, как перевести пациента на метод самокатетеризации, необходимо обучить его этой технике, разъяснить ему ее особенности, возможные осложнения и преимущества, чтобы сохранить приверженность больного к данной технологии реабилитации.

В качестве вспомогательных физиотерапевтических методик пациенту назначается интравагинальная или интраректальная электростимуляция, периферическая сакральная магнитная стимуляция, БОС-терапия (терапия с биологической обратной связью) для тренировки мышц тазовой диафрагмы. Также существует методика хронической сакральной нейромодуляции — электрическая стимуляция третьих крестцовых корешков с помощью имплантируемого электрода. Однако в настоящий момент делать вывод об эффективности данной методики у пациентов с дегенератив-

ным поражением позвоночника и нейрогенной дисфункцией мочеиспускания в послеоперационном периоде некорректно из-за недостатка клинических данных в исследованиях [31].

Для пациента, получившего курс специального восстановительного лечения, реабилитация в стратегическом понимании процесса не завершается [32]. В дальнейшем врач, исходя из степени нарушения функций, дает рекомендации по увеличению уровня физической нагрузки, однако ограничения ортопедического режима сохраняются до 8-го мес. послеоперационного периода. Так, пациентам, перенесшим хирургическое вмешательство на пояснично-крестцовом отделе позвоночника, допускается увеличение времени одномоментного пребывания в положении сидя, но рекомендуется делать перерывы каждые 40 мин, ограничиваются игровые виды спорта с высоким риском травматизации (хоккей, футбол), некоторые силовые упражнения (на скручивание корпуса, становая тяга), сгибание туловища и подъем тяжелых предметов из этой позы. Для пациентов после операции на шейном отделе позвоночника рекомендуется также делать перерывы после длительного (более 60 мин) пребывания в положении сидя и ограничение монотонной нагрузки в вынужденной позе. Всем пациентам в отсроченном послеоперационном периоде (после 3-го мес.) рекомендуется регулярное выполнение лечебной гимнастики. Однако было показано, что приверженность пациентов к самостоятельному выполнению упражнений дома падает на 50–60 % в течение 2 мес. и до 30 % в течение последующих 6 мес., в связи с чем целесообразно осуществлять контроль для поддержания мотивации [33].

Литература

1. White Book on Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) in Europe. European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. Eur. J. Phys. Rehabil. Med. 2018; 54 (2).
2. Wagner E.H., Bennett S.M., Austin B.T. Finding Common Ground: Patient-Centeredness and Evidence-Based Chronic Illness Care. J. Altern. Complement. Med. 2005; 11 (1): 7–15.
3. Broetz D., Weller M. Physical Therapy for Intervertebral Disk Disease. A Practical Guide to Diagnosis and Treatment. Thieme; 2016. 228.
4. Richard L. Skolasky, Lee H. Riley III, Anica M. Maggard. Functional recovery in lumbar spine surgery: A controlled trial of health behavior change counseling to improve outcomes. Contemporary Clinical Trials. 2013; 36 (1): 207–217.
5. Deary V., Chalder T., Share M. The cognitive behavioural model of medically unexplained symptoms: a theoretical and empirical review. Clin. Psychol. Rev. 2007; 27 (7): 781–797.

6. Diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis. NASS Evidence-Based Clinical Guidelines Committee. North American Spin Society. Evidence-based clinical guidelines for multidisciplinary spine care. 2011.
7. Long D.M. Decision making in lumbar disk disease. Clin. Neurosurg. 1992; 39: 36–51.
8. Oosterhuis T., Ostelo R.W., van Dongen J.M. Early rehabilitation after lumbar disc surgery is not effective or cost-effective compared to no referral: a randomised trial and economic evaluation. J. Physiother. 2017; 63 (3): 144–153.
9. Ostelo R.W., de Vet H.C., Berfelo M.W., Kerckhoffs M.R. Effectiveness of behavioral graded activity after first-time lumbar disc surgery: short term results of a randomized controlled trial. European Spine Journal. 2003; 12 (6): 637–644.
10. Kjellby Wendt G., Styf J. Early active training after lumbar discectomy. A prospective, randomized, and controlled study. Spine. 1999; 23 (21): 2345–2351.
11. Wilke H.J., Neef P., Caimi M., Hoogland T. New in vivo measurements of pressures in the intervertebral disc in daily life. Spine. 1999; 24 (8): 755–762.
12. Peolsson A., Öberg B., Wibault J. Outcome of physiotherapy after surgery for cervical disc disease: a prospective randomised multi-centre trial. BMC Musculoskelet Disord. 2014; 6: 15–34.
13. McGregor A.H., Dore C.J., Morris T.P., Morris S. ISSLS prize winner: function after spinal treatment, exercise, and rehabilitation (FASTER): a factorial randomized trial to determine whether the functional outcome of spinal surgery can be improved. Spine. 2011; 36 (21): 1711–1720.
14. Oosterhuis T., Costa L.O., Maher C.G., de Vet H.C. Rehabilitation after lumbar disc surgery. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; 14 (3).
15. Yilmaz F., Yilmaz A., Merdol F., Parlar D. Efficacy of dynamic lumbar stabilization exercise in lumbar microdiscectomy. Journal of Rehabilitation Medicine. 2003; 35: 163–167.
16. Rushton A., Wright C., Goodwin P. Physiotherapy Rehabilitation Post First Lumbar Discectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. The Spine Journal. 2011; 36 (14): 961–972.
17. Олениченко В.Т. Водотеплолечение. М.: Медицина; 1986.
18. Johansen A., Schirmer H., Stubhaug A., Nielsen C.S. Persistent post-surgical pain sensitivity in the Tromsø study: comorbid pain matters. Pain. 2014; 155: 341–348.
19. Cohen S.P., Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. BMJ. 2014; 348.
20. Attala N., Cruccia G., Barona R., Haanpa M. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European Journal of Neurology. 2010; 17: 1113–1123.
21. Gilron I., Baley J.M., Tu D., Holdern D.R. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. Lancet. 2009; 374: 1252–1261.
22. Attala N., Ayache S.S., Ciampi De Andrade D., Mhalla A. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy: a randomized sham-controlled comparative study. Pain. 2016; 157 (6): 1224–1231.
23. Kumru H., Albu S., Vidal J., Tormos J.M. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain. Disabil. Rehabil. 2016; 39: 1–11.
24. Lefaucheur J.P., Drouot X., Menard-Lefaucheur I. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004; 75: 612–616.
25. Бородулина И.В., Бадалов Н.Г., Мухина А.А., Гуца А.О. Гидрогальванические ванны как метод медицинской реабилитации: обзор литературы и перспективы клинического применения. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2018; 95: 46–52.
26. Anderson K.D. Targeting recovery: priorities of the spinal cord-injured population. J. Neurotrauma. 2004; 21 (10): 1371–1383.
27. Burki J.R., Omar I., Shah P.J., Hamid R. Long-term urological management in spinal injury units in the U.K. and Eire: a follow-up study. Spinal Cord. 2014; 52 (8): 640–645.
28. Madersbacher H. Diagnosis of functional neurogenic urination disorders from the urologist's viewpoint. Gynakol Rundsch. 1980; 20 (suppl. 2): 161–172.
29. Ahn U.M., Ahn N.U., Buchowski J.M. Cauda equina syndrome secondary to lumbar disc herniation: a meta-analysis of surgical outcomes. Spine. 2000; 25 (12): 1515–1522.
30. Di Benedetto P. Clean intermittent self-catheterization in neuro-urology. Eur. J. Phys. Rehabil. Med. 2011; 47 (4): 651–659.

31. Vignes J.R., Seze M.D., Dobremez E. Sacral Neuromodulation in Lower Urinary Tract Dysfunction. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. 2005; 30: 177–224.
32. Wong J.J., Côté P., Sutton D.A., Randhawa K. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur. J. Pain*. 2017; 21 (2): 201–216.
33. Häkkinen A., Ylinen J., Kautiainen H., Tarvainen U., Kiviranta I. Effects of home strength training and stretching versus stretching alone after lumbar disk surgery: a randomized study with a 1-year follow-up. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2005; 86 (5): 865–870.

POST-OPERATIVE REHABILITATION FOR PATIENTS WITH DEGENERATIVE DISK DISEASES

I.V. Borodulina¹, S.O. Arestov², A.O. Gushcha², N.G. Badalov¹, A.A. Mukhina¹

¹National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health
of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Research Center of Neurology, Moscow, Russia

e-mail: irina.borodulina@gmail.com

Surgical treatment for degenerative disk diseases is widespread today. Surgery is used to decompress neural structures, eliminate pain and symptoms of neurologic impairment. Nevertheless, a successful surgical intervention does not always guarantee a favorable clinical effect, which is associated with various factors: the duration of a disease, compensatory abilities of patients, and their emotional state. Thus, post-operative rehabilitation, based on a multimodal patient-oriented personalized approach, becomes very relevant. Post-operative rehabilitation considers the degree of functional limitation or loss and the impact of situational factors. According to the concept of post-operative rehabilitation as a personalized management strategy, it is advisable to divide patients into the following groups: those who do not have alert complaints or neurological impairment after surgery; those who have chronic pain; those who have residual or persistent neurological impairment. Such an approach allows physicians to suggest an individual program for rehabilitation treatment.

Keywords: postoperative rehabilitation, degenerative disk diseases, multimodal patient-oriented personalized approach.

References

1. White Book on Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) in Europe. European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med*. 2018; 54 (2).
2. Wagner E.H., Bennett S.M., Austin B.T. Finding Common Ground: Patient-Centeredness and Evidence-Based Chronic Illness Care. *J. Altern. Complement. Med*. 2005; 11 (1): 7–15.
3. Broetz D., Weller M. *Physical Therapy for Intervertebral Disk Disease. A Practical Guide to Diagnosis and Treatment*. Thieme; 2016. 228.
4. Richard L. Skolasky, Lee H. Riley III, Anica M. Maggard. Functional recovery in lumbar spine surgery: A controlled trial of health behavior change counseling to improve outcomes. *Contemporary Clinical Trials*. 2013; 36 (1): 207–217.
5. Deary V., Chalder T., Share M. The cognitive behavioural model of medically unexplained symptoms: a theoretical and empirical review. *Clin. Psychol. Rev*. 2007; 27 (7): 781–797.
6. *Diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis*. NASS Evidence-Based Clinical Guidelines Committee. North American Spine Society. Evidence-based clinical guidelines for multidisciplinary spine care. 2011.
7. Long D.M. Decision making in lumbar disk disease. *Clin. Neurosurg*. 1992; 39: 36–51.
8. Oosterhuis T., Ostelo R.W., van Dongen J.M. Early rehabilitation after lumbar disc surgery is not effective or cost-effective compared to no referral: a randomised trial and economic evaluation. *J. Physiother*. 2017; 63 (3): 144–153.
9. Ostelo R.W., de Vet H.C., Berfelo M.W., Kerckhoffs M.R. Effectiveness of behavioral graded activity after first-time lumbar disc surgery: short term results of a randomized controlled trial. *European Spine Journal*. 2003; 12 (6): 637–644.

10. Kjellby Wendt G., Styf J. Early active training after lumbar discectomy. A prospective, randomized, and controlled study. *Spine*. 1999; 23 (21): 2345–2351.
11. Wilke H.J., Neef P., Caimi M., Hoogland T. New in vivo measurements of pressures in the intervertebral disc in daily life. *Spine*. 1999; 24 (8): 755–762.
12. Peolsson A., Öberg B., Wibault J. Outcome of physiotherapy after surgery for cervical disc disease: a prospective randomised multi-centre trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014; 6: 15–34.
13. McGregor A.H., Dore C.J., Morris T.P., Morris S. ISSLS prize winner: function after spinal treatment, exercise, and rehabilitation (FASTER): a factorial randomized trial to determine whether the functional outcome of spinal surgery can be improved. *Spine*. 2011; 36 (21): 1711–1720.
14. Oosterhuis T., Costa L.O., Maher C.G., de Vet H.C. Rehabilitation after lumbar disc surgery. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014; 14 (3).
15. Yilmaz F., Yilmaz A., Merdol F., Parlar D. Efficacy of dynamic lumbar stabilization exercise in lumbar microdiscectomy. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2003; 35: 163–167.
16. Rushton A., Wright C., Goodwin P. Physiotherapy Rehabilitation Post First Lumbar Discectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *The Spine Journal*. 2011; 36 (14): 961–972.
17. Olefirenko V.T. *Vodoteplolechenie* [Hydrosudotherapy]. Moscow: Meditsina; 1986 (in Russian).
18. Johansen A., Schirmer H., Stubhaug A., Nielsen C.S. Persistent post-surgical pain sensitivity in the Tromsø study: comorbid pain matters. *Pain*. 2014; 155: 341–348.
19. Cohen S.P., Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014; 348.
20. Attala N., Cruccia G., Barona R., Haanpa M. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology*. 2010; 17: 1113–1123.
21. Gilron I., Baley J.M., Tu D., Holdern D.R. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*. 2009; 374: 1252–1261.
22. Attala N., Ayache S.S., Ciampi De Andrade D., Mhalla A. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy: a randomized sham-controlled comparative study. *Pain*. 2016; 157 (6): 1224–1231.
23. Kumru H., Albu S., Vidal J., Tormos J.M. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain. *Disabil. Rehabil*. 2016; 39: 1–11.
24. Lefaucheur J.P., Drouot X., Menard-Lefaucheur I. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75: 612–616.
25. Borodulina I.V., Badalov N.G., Mukhina A.A., Gushcha A.O. Gidrogal'vanicheskie vanny kak metod meditsinskoy reabilitatsii: obzor literatury i perspektivy klinicheskogo primeneniya [Hydrogalvanic baths as a method of medical rehabilitation: literature review and prospects for clinical application]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2018; 95: 46–52 (in Russian).
26. Anderson K.D. Targeting recovery: priorities of the spinal cord-injured population. *J. Neurotrauma*. 2004; 21 (10): 1371–1383.
27. Burki J.R., Omar I., Shah P.J., Hamid R. Long-term urological management in spinal injury units in the U.K. and Eire: a follow-up study. *Spinal Cord*. 2014; 52 (8): 640–645.
28. Madersbacher H. Diagnosis of functional neurogenic urination disorders from the urologist's viewpoint. *Gynakol. Rundsch*. 1980; 20 (suppl. 2): 161–172.
29. Ahn U.M., Ahn N.U., Buchowski J.M. Cauda equina syndrome secondary to lumbar disc herniation: a meta-analysis of surgical outcomes. *Spine*. 2000; 25 (12): 1515–1522.
30. Di Benedetto P. Clean intermittent self-catheterization in neuro-urology. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med*. 2011; 47 (4): 651–659.
31. Vignes J.R., Seze M.D., Dobremez E. Sacral Neuromodulation in Lower Urinary Tract Dysfunction. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. 2005; 30: 177–224.
32. Wong J.J., Côté P., Sutton D.A., Randhawa K. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur. J. Pain*. 2017; 21 (2): 201–216.
33. Häkkinen A., Ylinen J., Kautiainen H., Tarvainen U., Kiviranta I. Effects of home strength training and stretching versus stretching alone after lumbar disk surgery: a randomized study with a 1-year follow-up. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2005; 86 (5): 865–870.

УДК 616-08-06

DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-26-37

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПРОТОКОЛОВ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ РИТМИЧЕСКОЙ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

И.С. Бакулин¹, А.Г. Пойдашева¹, Д.Ю. Лагода¹, К.М. Евдокимов²,
А.Х. Забирова², Н.А. Супонева¹, М.А. Пирадов¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
г. Москва, Россия

e-mail: bakulin@neurology.ru

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) является методом неинвазивной стимуляции головного мозга, широко применяемым в терапии различных заболеваний и при проведении фундаментальных научных исследований. В связи с этим особенно актуальными становятся вопросы безопасности и переносимости рТМС. В большинстве исследований описываются только серьезные нежелательные эффекты (НЭ) рТМС, встречающиеся крайне редко. Другие НЭ, влияющие на переносимость рТМС, изучены в значительно меньшей степени.

Цель. Детальное изучение спектра НЭ, возникающих во время и после сеансов рТМС, в ходе проспективного открытого наблюдения за пациентами и здоровыми добровольцами.

Материалы и методы. С помощью стандартизированных опросников проанализирована частота возникновения НЭ во время высокочастотной рТМС и в течение 24 ч после процедуры у 51 пациента с различными заболеваниями нервной системы и 11 здоровых добровольцев.

Результаты. Общая частота НЭ составила 59,5 % во время стимуляции и 50,2 % в течение 24 ч после процедуры. Серьезные НЭ, приводящие к прекращению стимуляции, зарегистрированы в 5 % случаев (n=3) и были связаны с развитием синкопального состояния (n=1) и выраженной головной боли (ГБ) (n=2). Во время рТМС наиболее частыми НЭ явились сонливость (30,4 %), ГБ (25,8 %) и сокращение мышц лица (14,7 %), в течение 24 ч после рТМС – ГБ (15,7 %), изменения настроения (10,2 %) и трудности концентрации внимания (9,4 %). Показано, что ГБ статистически значимо чаще возникает в начале курса рТМС. Во время рТМС ГБ чаще всего имеет низкую интенсивность и пульсирующий характер, в то время как в течение 24 ч после стимуляции в большинстве случаев отмечается умеренная по интенсивности давящая или тупая ГБ. Выводы. Полученные данные подтверждают важность использования стандартизированных опросников для изучения НЭ и разработки способов их предотвращения и купирования.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, неинвазивная стимуляция мозга, безопасность, переносимость, нежелательные эффекты, головная боль, синкопальное состояние.

Введение. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – метод неинвазивной стимуляции головного мозга, основанный на законе электромагнитной индукции. При ТМС импульс тока, текущий по катушке, приводит к возникновению переменного магнитного поля высокой напряженности, которое безболезненно проникает сквозь мягкие ткани головы, кости черепа и твердую мозговую оболочку и вызывает генерацию электрического тока в веществе головного мозга, что приводит к изменению мембранного потенциала нейронов [1].

Терапевтическое применение имеет ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС), при которой повторные импульсы заданной интенсивности подаются с определенной частотой в течение периода стимуляции. Ритмическая ТМС может как вызывать кратковременные изменения активности участков коры (непосредственно в области стимуляции и на отдалении), так и оказывать долговременные эффекты, действуя на механизмы синаптической пластичности, сходные с долговременной потенциацией и депрессией [2]. Хотя физиологические

эффекты рТМС остаются окончательно не изученными, согласно классическим представлениям модулирующий эффект стимуляции определяется прежде всего её частотой. Показано, что высокочастотная рТМС усиливает возбудимость стимулируемой области, в то время как низкочастотная, напротив, обладает ингибирующим действием [3]. Этот эффект лежит в основе применения рТМС для лечения и реабилитации пациентов с различными заболеваниями нервной системы. В настоящее время наиболее убедительные доказательства эффективности рТМС получены для фармакорезистентной депрессии, нейропатической боли (уровень доказательности А), а также постинсультных двигательных нарушений (уровень В) [4]. В течение последних лет проводятся исследования, направленные на изучение эффективности рТМС при болезни Паркинсона, шизофрении, постинсультных речевых нарушениях, шуме в ушах, фибромиалгии и других заболеваниях [4–11]. Кроме того, рТМС активно используется в фундаментальных научных исследованиях на здоровых добровольцах благодаря способности вызывать кратковременное изменение функции определенной области головного мозга.

Возрастающая частота применения рТМС делает особенно важными вопросы безопасности и переносимости этого метода. В настоящее время основным документом, регламентирующим безопасность и этические аспекты применения рТМС в клинической практике и при проведении научных исследований, являются опубликованные в 2009 г. рекомендации международной группы экспертов [12].

Вопросы безопасности ТМС обсуждаются как в отношении действия физических факторов на ткани и имплантированные устройства в области стимуляции, так и в отношении возникновения нежелательных эффектов (НЭ), связанных с биологическими эффектами электромагнитного поля. Кроме того, НЭ могут быть обусловлены процедурой проведения рТМС (в частности, необходимостью длительно поддерживать неудобную позу). НЭ, связанные с проведением ТМС, включают эпилептические приступы, синкопальные состояния, болевые ощущения, не-

приятные ощущения неболевого характера, преходящие изменения слуха, транзиторные изменения когнитивного и психического статуса. Наиболее опасным из перечисленных НЭ является развитие эпилептического приступа, однако его риск крайне низок и составляет менее 0,003 % от общего числа сессий рТМС (<0,1 % пациентов) [13]. За период 1985–2017 гг. зарегистрировано не менее 30 эпилептических приступов при проведении ТМС [14], причем их количество снизилось после введения первых рекомендаций по безопасности ТМС в 1998 г. [15], до которых параметры стимуляции не регламентировались и часто встречалось применение агрессивных протоколов высокочастотной рТМС. В последние годы эпилептические приступы при проведении рТМС описываются преимущественно у пациентов с факторами риска их развития или при использовании протоколов, отклоняющихся от рекомендаций по безопасности. Риск развития эпилептических приступов может быть минимизирован путем строгого соблюдения безопасности параметров стимуляции и тщательного обследования пациента или здорового испытуемого на предмет наличия факторов риска [14]. Крайне редко при проведении ТМС описаны синкопальные состояния [16–19]. Преходящие изменения слуха, возникающие вследствие шума во время стимуляции, могут быть предотвращены путем соблюдения мер профилактики (использование средств индивидуальной защиты слуха) [12].

Частота возникновения других НЭ, включающих головную боль (ГБ), неприятные ощущения неболевого характера и некоторые другие эффекты, изучена гораздо в меньшей степени. В большинстве исследований рТМС описываются только случаи возникновения серьезных НЭ, приводящих к прекращению рТМС, и не характеризуются подробно остальные НЭ. Изучение их частоты и основных характеристик с помощью стандартизированных опросников, а также разработка способов предотвращения являются важными, поскольку они определяют переносимость стимуляции и, как следствие, приверженность пациентов терапии. В ряде случаев НЭ данной группы могут стать при-

чиной отказа пациентов от лечения или диагностики, а здоровых испытуемых – от участия в исследовании.

Цель исследования. Детальное изучение всего спектра НЭ, возникающих во время и после сеансов рТМС, в ходе проспективного открытого наблюдения за пациентами и здоровыми добровольцами в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (г. Москва).

Материалы и методы. В исследование был включен 51 пациент (возраст 18–85 лет, средний возраст $52,0 \pm 15,5$ года, 23 мужчины, 28 женщин) и 11 здоровых добровольцев (возраст $30,5 \pm 9,2$ года, 7 мужчин, 4 женщины). У пациентов показаниями для проведения рТМС являлись умеренные когнитивные нарушения сосудистого генеза (УКН) ($n=26$; 50,9 %), депрессия ($n=12$; 23,5 %), центральный постинсультный болевой синдром (ЦПИБС) ($n=7$; 13,7 %), рассеянный склероз (РС) ($n=4$; 7,8 %), невралгия тройничного нерва ($n=1$; 1,9 %) и лицевая боль ($n=1$; 1,9 %). В исследование не включались пациенты, имевшие противопоказания к проведению рТМС, в т.ч. эпилептиформную активность на ЭЭГ.

После получения письменного информированного согласия проводился курс рТМС с последующим сбором данных о состоянии пациента или здорового испытуемого с помощью заполнения после каждой сессии рТМС двух опросников, описывающих возникновение НЭ во время проведения процедуры и в течение 24 ч после предыдущей процедуры.

НЭ во время проведения процедуры были разделены в опроснике на 3 подгруппы: головная боль с описанием ее интенсивности по числовой шкале боли (ЧШБ), а также локализации и характера; неприятные ощущения неболевого характера (например, сокращение мышц лица, жжение, зуд) и другие симптомы (тошнота, головокружение, сонливость, трудность концентрации внимания). В завершении данной анкеты пациент подтверждал желание или отказ от дальнейшего продолжения процедур. Описание НЭ в течение 24 ч после проведения рТМС также состояло из 3 частей: возникновение НЭ, описание характеристик ГБ (интенсивность, время возникновения, время максимальной интенсивности, продолжительность, локализация, характер) и описание характеристик остальных НЭ.

Стимуляция проводилась с помощью магнитных стимуляторов Magstim Rapid 2 (UK) и NBSEximiaNexStim (Finland). Интенсивность стимуляции составляла в зависимости от протокола 80–100 % от индивидуального моторного порога (МП) ($94,6 \pm 6,4$ %). В зависимости от диагноза пациентам проводилось от 4 до 20 процедур ($9,5 \pm 3,5$ процедуры). У 37 участников исследования (59,7 %) проводилась стимуляция дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК), у 13 (21 %) – первичной моторной коры (ПМК) и у 12 (19,3 %) – области вертекса. Протоколы стимуляции приведены в табл. 1.

Таблица 1

Протоколы рТМС

Параметры протокола	Депрессия	ЦПИБС	УКН	РС	Здоровые
Область стимуляции	ДЛПФК слева	Контрлатеральная ПМК	ДЛПФК слева/вертекс	ПМК билатерально	ДЛПФК слева/вертекс
Интенсивность, % от МП	100	80	100	80	80–100
Частота, Гц	20	10	20	внутри вспышки – 35, частота вспышек – 5	10
Длительность трейна, с	2	4	2	2	4
Межтрейновый интервал, с	28	26	28	6	26
Количество трейнов	60	40	60	40	40
Количество стимулов	2400	1600	2400	1200	1600
Количество сессий	20–30	10	10	10	4

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ MS Office и Statistica 12.5 (Statsoft Inc., США). Качественные показатели описаны в виде количества возникающих явлений и частот встречаемости. Сравнение независимых групп проведено при помощи критерия Манна–Уитни, критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Возникновение НЭ во время рТМС. Всего проанализировано 550 сессий рТМС. Эпилептических приступов зарегистрировано не было. Прекращение терапии из-за НЭ зафиксировано в 3 случаях (5 % от всех участников исследования). В одном случае оно было связано с развитием синкопального состояния у пациента 60 лет с диагнозом УКН, которому проводилась высокочастотная рТМС левой ДЛПФК (табл. 1). Через 6 мин после начала первого сеанса стимуляции пациент пожаловался на потемнение в глазах и слабость в конечностях. Через 20 с возникла потеря сознания продолжительностью около 10 с без судорожных сокращений и непроизвольного мочеиспускания. Процедура рТМС была немедленно прекращена, пациент переведен в горизонтальное положение. Артериальное давление (АД) составляло 85/60 мм рт. ст., через 10 мин АД восстановилось до уровня 110/75 мм рт. ст. Последующие процедуры были отменены, при обследовании были исключены кардиогенные причины развития синкопе.

Два других случая досрочного прекращения терапии были связаны с развитием интенсивной ГБ. У пациентки 28 лет, получавшей терапию рТМС левой ДЛПФК в связи с депрессией (табл. 1), после первой процедуры возникла давящая ГБ в левой лобной области средней интенсивности (5 баллов по ЧШБ), продолжительностью до 60 мин, не купируемая приемом анальгетиков. После 2-й и 3-й сессий отмечалась ГБ легкой интенсивности (2 балла по ЧШБ), длительностью 30 мин и 3 ч, регрессировавшая без приема анальгетиков, однако после 4-й сессии ГБ усилилась до 7 баллов по ЧШБ и сохранялась в течение 3–4 ч. В связи с развитием интенсивной ГБ пациентка отказалась от продол-

жения курса рТМС. В другом случае проведение рТМС левой ДЛПФК было прекращено в связи с развитием у здорового добровольца 26 лет после второй сессии интенсивной пульсирующей ГБ (7 баллов по ЧШБ), сопровождающейся тошнотой, продолжительностью 4 ч, при этом испытуемая отметила, что ранее подобная ГБ возникала с частотой 1 раз в 1–2 мес., но имела меньшую интенсивность.

Кроме того, в одном случае отмечено развитие липотимии (головокружение, слабость без последующей потери сознания) во время 4-й сессии стимуляции у пациентки 67 лет с УКН, которой проводилась высокочастотная рТМС области вертекса (табл. 1). Проведение рТМС было немедленно прекращено, симптомы полностью регрессировали после принятия горизонтального положения. Последующие сессии прошли без осложнений.

Общая частота НЭ составила 59,5 % от проанализированного количества сессий (327 из 550). Среди НЭ наиболее часто встречались сонливость (30,4 %), ГБ (25,8 %), сокращение мышц лица (14,7 %) и трудности концентрации внимания (7,3 %). Остальные НЭ зафиксированы в единичных случаях (табл. 2).

Возникновение НЭ в течение 24 ч после проведения рТМС. Проанализировано 490 опросников по возникновению НЭ в течение 24 ч после проведения рТМС. Общее количество НЭ составило 246 (50,2 %). Наиболее распространенным НЭ, возникшим в течение 24 ч после проведения рТМС, оказалась ГБ (15,7 %), реже встречались изменения настроения (10,2 %), трудности концентрации внимания (9,4 %), боль в шее (7,8 %) (табл. 3).

Характеристики ГБ, возникшей во время стимуляции и в течение 24 ч после процедуры. Поскольку ГБ является одним из наиболее часто встречающихся НЭ, возникающим как во время проведения рТМС, так и в течение 24 ч после нее, ее характеристики были рассмотрены более детально. Было выявлено, что как во время стимуляции, так и в течение 24 ч после нее ГБ статистически значимо чаще возникает в первой половине курса рТМС (1–5-я сессии) по сравнению со второй половиной ($p < 0,05$).

Таблица 2

НЭ, возникающие во время проведения рТМС

Нежелательный эффект	Количество случаев	Частота, %
Головная боль	142	25,8
Неприятные ощущения неболевого характера		
Сокращение мышц лица	81	14,7
Жжение в области стимуляции	11	2,0
Напряжение мышц шеи	13	2,4
Зуд	5	0,9
Другие симптомы		
Сонливость	167	30,4
Трудности концентрации внимания	40	7,3
Тошнота	7	1,3
Головокружение	5	0,9

Таблица 3

НЭ, возникшие в течение 24 ч после проведения рТМС

Нежелательный эффект	Количество случаев	Частота, %
Головная боль	77	15,7
Изменения настроения	50	10,2
Трудности концентрации внимания	46	9,4
Боль в шее	38	7,8
Снижение слуха / шум в ушах	16	3,3
Другое	19	8,9

При анализе времени появления ГБ после стимуляции обнаружено, что она возникает преимущественно в первые 30 мин (48,1 % от всех случаев) или через несколько (>4) часов (27,3 %) после окончания рТМС. Продолжительность ГБ составляла более 4 ч в 51,9 % случаев. В 18,2 % случаев ГБ прекращалась в течение часа, в 11,7 % – в течение 1–2 ч.

Интенсивность ГБ во время проведения рТМС в большинстве случаев была низкой и составляла 1 или 2 балла по ЧШБ (64,1 %). В 30,3 % случаев интенсивность ГБ составляла 3–5 баллов по ЧШБ, в 5,6 % – превышала 5 баллов. В течение 24 ч после стимуляции чаще всего (46,8 %) отмечалась ГБ умерен-

ной интенсивности (4–6 баллов по ЧШБ). ГБ легкой интенсивности (1–2 балла) встречалась в 23,4 % случаев.

У большинства исследуемых ГБ была локализована в нескольких анатомических областях. Во время рТМС исследуемые чаще всего отмечали возникновение ГБ в лобной области (39 % от всех случаев ГБ). В теменной, лицевой и височной областях ГБ во время стимуляции локализовалась в 11–17 % случаев. В течение 24 ч после процедуры ГБ также возникала чаще в лобных областях (до 79 %), но имела более диффузное распространение, отмечаясь в теменной области в 49 % случаев, в височной – в 39 %, в заты-

лочной – в 25 % и в 36 % случаев распространяясь на шейную область.

Исследуемые наиболее часто характеризовали ГБ, возникающую во время стимуляции, как пульсирующую (43,9 %), колотящую (35 %) и дергающую (30,1 %). В течение 24 ч после стимуляции наиболее часто встречались давящая (58,4 %) и тупая (42,9 %) ГБ.

Различия НЭ в зависимости от области стимуляции. При исследовании зависимости возникновения ГБ, неприятных ощущений неболевого характера и других симптомов от диагноза и возраста статистически значимых различий выявлено не было. При стимуляции вертекса ГБ возникала статистически значимо реже, чем при стимуляции ПМК и ДЛПФК ($p=0,002$). Статистически значимых различий частоты возникновения ГБ при стимуляции ДЛПФК и ПМК выявлено не было ($p=0,17$). Сокращения мышц лица возникали только в группе исследуемых, которым проводилась стимуляция ДЛПФК. Кроме того, при стимуляции ДЛПФК по сравнению со стимуляцией вертекса или ПМК статистически значимо чаще возникали сонливость ($p=0,003$) и трудности концентрации внимания ($p<0,001$).

Обсуждение. Несмотря на то что НЭ возникают достаточно часто как во время рТМС (59,5 %), так и в течение 24 ч после процедуры (50,2 %), чаще всего они имеют слабую или умеренную выраженность и не приводят к отказу от продолжения терапии. Кроме того, возникновение НЭ во время стимуляции не имеет статистически значимых различий в зависимости от индивидуальных особенностей пациента (диагноза и возраста).

В проведенном исследовании прекращение терапии из-за НЭ зарегистрировано в 3 случаях вследствие возникновения выраженной ГБ (2 случая) и синкопального состояния (1 случай). Кроме того, зафиксирован 1 случай развития липотимии. При обследовании пациентов с синкопе и липотимией были исключены кардиогенные причины. Учитывая отсутствие у этих пациентов факторов риска развития синкопальных состояний, их можно рассматривать как рефлекторные (вазовагальные), что напоминает другие случаи, описанные в литературе [16, 19]. Считается, что раз-

витие синкопальных состояний при проведении рТМС связано не с биологическими эффектами стимуляции, а с психическим или физическим дискомфортом (в т.ч. необходимостью поддерживать неудобное положение тела в течение длительного времени) либо тревожностью пациента [14]. С другой стороны, нельзя полностью исключить возможность влияния рТМС на вегетативную нервную систему, в частности регуляцию гемодинамики. По данным метаанализа, рТМС может приводить к снижению частоты сердечных сокращений и незначительному снижению АД, в особенности при стимуляции ДЛПФК [20]. Напротив, у пациентов с инсультом высокочастотная рТМС приводит к статистически значимому повышению систолического АД (на 7 мм рт. ст.) [21]. Кроме того, есть данные о влиянии рТМС на вазомоторную реактивность, зависящем от частоты стимуляции [22, 23]. Учитывая расширение показаний к рТМС и ее использование в ряде случаев у пациентов с повышенным риском развития синкопальных состояний (например, при болезни Паркинсона и приеме гипотензивных препаратов), необходимо дальнейшее изучение влияния рТМС на системную и церебральную гемодинамику.

Нами показано, что ГБ является одним из наиболее частых НЭ, возникающих как во время рТМС (25,8 %), так и в течение 24 ч после стимуляции (15,7 %), что согласуется с данными литературы [18, 24]. Частота возникновения ГБ снижается с увеличением количества дней стимуляции, что согласуется с данными исследований по переносимости терапевтических протоколов рТМС при стимуляции ПФК [25]. В связи с тем что наиболее выраженная ГБ наблюдается в первые дни, может быть рекомендовано постепенное увеличение интенсивности стимуляции в течение нескольких сессий (титрация интенсивности) [14]. Соблюдение данной рекомендации может улучшить переносимость рТМС и уменьшить вероятность отказа от дальнейшей стимуляции после первых процедур.

ГБ, возникающая во время стимуляции, имеет существенные отличия от ГБ, развивающейся в течение суток после процедуры. Во время стимуляции ГБ в большинстве слу-

чаев имела низкую интенсивность (1–2 балла по ЧШБ), пульсирующий, колотящий или дергающий характер с локализацией в области стимуляции (лобная область). Эта боль может быть связана с раздражением волокон тройничного нерва, сокращением мимических и жевательных мышц, а её характер, вероятно, определяется ритмическим воздействием магнитного поля. Меньшая частота возникновения ГБ при стимуляции вертекса может быть связана с анатомически более удаленным положением катушки от области иннервации тройничного нерва и локализации мимической и жевательной мускулатуры, чем при стимуляции лобной области.

В течение суток после рТМС ГБ в подавляющем большинстве случаев имела умеренную интенсивность (4–6 баллов по ЧШБ), давящий и тупой характер с более диффузной локализацией и относительно частым распространением на затылочную или шейную область. По своим характеристикам эта боль сходна с головной болью напряжения, что согласуется с данными литературы [12]. Дополнительно сходство с ГБ напряжения подтверждается отсутствием сопутствующих симптомов (таких как тошнота, фотофобия и др.). Однако необходимо отметить, что патогенез данной ГБ до конца не выяснен. В настоящее время она чаще рассматривается как вторичная (симптоматическая) ГБ [14], но для окончательного подтверждения необходимо проведение дальнейших исследований с учетом предшествующей ГБ в анамнезе.

В большинстве случаев ГБ, возникающая после стимуляции, купировалась самостоятельно. В отдельных случаях для купирования ГБ исследуемые принимали НПВС с положительным эффектом, что согласуется с рекомендациями применять препараты данной группы при возникновении ГБ в течение 24 ч после процедуры [12].

Среди неболевых НЭ, возникающих во время стимуляции, следует отдельно отметить сокращение лицевых мышц, возникающее в 14,7 % случаев у исследуемых, которым проводилась стимуляция ДЛПФК. Кроме того, во время стимуляции пациенты часто испытывали сонливость (30,4 %) и трудности концентрации внимания (7,3 %), кото-

рые статистически значимо чаще отмечались при стимуляции ДЛПФК. В течение 24 ч после стимуляции трудности концентрации внимания наблюдались в 9,4 % случаев. Несмотря на то что субъективные когнитивные изменения являются достаточно частым НЭ рТМС [18], их связь с биологическими эффектами стимуляции остается спорной. Согласно результатам исследований, рТМС не оказывает статистически значимого негативного влияния на когнитивные функции при объективной оценке с помощью специальных шкал как у пациентов, так и у здоровых лиц [26–28]. Таким образом, применяемые терапевтические протоколы рТМС можно считать безопасными в отношении долговременного влияния на когнитивные функции. Применение нейропсихологических когнитивных тестов может быть рекомендовано в случае исследования новых протоколов рТМС [12]. Требуют дальнейшего изучения также возникающие после рТМС изменения настроения, отмеченные нами в 10,2 % случаев при стимуляции ДЛПФК у пациентов с депрессией и УКН, а также у здоровых добровольцев. Имеющиеся литературные данные о влиянии рТМС на настроение противоречивы, что может быть связано с использованием различных подходов к определению мишени для стимуляции и различиями в методах оценки [29].

Заключение. Ритмическая ТМС является активно развивающейся методикой неинвазивной стимуляции головного мозга, широко используемой как в клинической практике, так и в проведении научных исследований. При соблюдении рекомендаций по безопасности стимуляции серьезные НЭ, приводящие к отказу от продолжения рТМС, наблюдаются крайне редко. В то же время достаточно часто отмечаются более легкие по выраженности НЭ, определяющие переносимость процедуры. Использование стандартизированных опросников позволяет регистрировать все случаи возникновения НЭ, детально их анализировать и исследовать зависимость от параметров стимуляции, что необходимо для лучшего понимания механизмов их развития и совершенствования рекомендаций по профилактике и купированию. В проведенном исследовании оценена часто-

та возникающих НЭ, охарактеризованы особенности ГБ как наиболее частого НЭ, а также зависимость НЭ от области стимуляции. Для изучения зависимости НЭ от других параметров рТМС, а также связи НЭ с биологическими эффектами стимуляции необходимо

проведение дальнейших исследований. Кроме того, важным вопросом остается влияние рТМС на регуляцию гемодинамики, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией или патологией вегетативной нервной системы, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Kobayashi M., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003; 2 (3): 145–156.
2. Di Lazzaro V. Biological effects of non-invasive brain stimulation. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 116: 367–374.
3. Rossini P.M., Burke D., Chen R., Cohen L.G., Daskalakis Z., Di Iorio R., Di Lazzaro V., Ferreri F., Fitzgerald P.B., George M.S., Hallett M., Lefaucheur J.P., Langguth B., Matsumoto H., Miniussi C., Nitsche M.A., Pascual-Leone A., Paulus W., Rossi S., Rothwell J.C., Siebner H.R., Ugawa Y., Walsh V., Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* 2015; 126 (6): 1071–1107.
4. Lefaucheur J.P., Andre-Obadia N., Antal A., Ayache S.S., Baeken C., Benninger D.H., Cantello R.M., Cincotta M., de Carvalho M., De Ridder D., Devanne H., Di Lazzaro V., Filipovic S.R., Hummel F.C., Jaaskelainen S.K., Kimiskidis V.K., Koch G., Langguth B., Nyffeler T., Oliviero A., Padberg F., Poulet E., Rossi S., Rossini P.M., Rothwell J.C., Schonfeldt-Lecuona C., Siebner H.R., Slotema C.W., Stagg C.J., Valls-Sole J., Ziemann U., Paulus W., Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 2014; 125 (11): 2150–2206.
5. Chung C.L., Mak M.K. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Physical Function and Motor Signs in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimul.* 2016; 9 (4): 475–487.
6. Wang J., Zhou Y., Gan H., Pang J., Li H., Wang J., Li C. Efficacy Towards Negative Symptoms and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Patients with Schizophrenia: A Systematic Review. *Shanghai Arch. Psychiatry.* 2017; 29 (2): 61–76.
7. Li Y., Qu Y., Yuan M., Du T. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with aphasia after stroke: A meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2015; 47 (8): 675–681.
8. Soleimani R., Jalali M.M., Hasandokht T. Therapeutic impact of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on tinnitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016; 273 (7): 1663–1675.
9. Knijnik L.M., Dussan-Sarria J.A., Rozisky J.R., Torres I.L., Brunoni A.R., Fregni F., Caumo W. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Pract.* 2016; 16 (3): 294–304.
10. Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Назарова М.А., Гнездицкий В.В., Супонева Н.А., Черникова Л.А., Пирадов М.А. Навигационная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в постинсультной реабилитации: рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015; 9 (4): 49–56.
11. Добрушина О.Р., Сидякина И.В., Лядов К.В., Шаповаленко Т.В., Синецкин В.Е., Меришина Е.А., Печенкова Е.В., Казымаев С.А., Румишская А.Д. Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция в реабилитации травматического повреждения лобных долей головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2014; 8 (3): 30–36.
12. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M., Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.* 2009; 120 (12): 2008–2039.

13. *Perera T., George M.S., Grammer G., Janicak P.G., Pascual-Leone A., Wirecki T.S.* The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul.* 2016; 9 (3): 336–346.
14. *Супонева Н.А., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Пирадов М.А.* Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные. *Нервно-мышечные болезни.* 2017; 7 (2): 21–36.
15. *Wassermann E.M.* Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998; 108 (1): 1–16.
16. *Gillick B.T., Rich T., Chen M., Meekins G.D.* Case report of vasovagal syncope associated with single pulse transcranial magnetic stimulation in a healthy adult participant. *BMC Neurol.* 2015; 15: 248.
17. *Hadar A.A., Makris S., Yarrow K.* Single-pulse TMS related syncopal spell in a healthy subject. *Brain Stimul.* 2012; 5 (4): 652–653.
18. *Machii K., Cohen D., Ramos-Estebanez C., Pascual-Leone A.* Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin. Neurophysiol.* 2006; 117 (2): 455–471.
19. *Kesar T.M., McDonald H.S., Eicholtz S.P., Borich M.R.* Case Report of Syncope During a Single Pulse Transcranial Magnetic Stimulation Experiment in a Healthy Adult Participant. *Brain Stimul.* 2016; 9 (3): 471–472.
20. *Makovac E., Thayer J.F., Ottaviani C.* A meta-analysis of non-invasive brain stimulation and autonomic functioning: Implications for brain-heart pathways to cardiovascular disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 74 (Pt B): 330–341.
21. *Yozbatiran N., Alonso-Alonso M., See J., Demirtas-Tatlidede A., Luu D., Motiwala R.R., Pascual-Leone A., Cramer S.C.* Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke.* 2009; 40 (1): 309–312.
22. *Vernieri F., Maggio P., Tibuzzi F., Filippi M.M., Pasqualetti P., Melgari J.M., Altamura C., Palazzo P., Di Giorgio M., Rossini P.M.* High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cerebral vasomotor reactivity. *Clin. Neurophysiol.* 2009; 120 (6): 1188–1194.
23. *Vernieri F., Altamura C., Palazzo P., Altavilla R., Fabrizio E., Fini R., Melgari J.M., Paolucci M., Pasqualetti P., Maggio P.* 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation increases cerebral vasomotor reactivity: a possible autonomic nervous system modulation. *Brain Stimul.* 2014; 7 (2): 281–286.
24. *Maizey L., Allen C.P., Dervinis M., Verbruggen F., Varnava A., Kozlov M., Adams R.C., Stokes M., Klemen J., Bungert A., Hounsell C.A., Chambers C.D.* Comparative incidence rates of mild adverse effects to transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 2013; 124 (3): 536–544.
25. *Anderson B.S., Kavanagh K., Borckardt J.J., Nahas Z.H., Kose S., Lisanby S.H., McDonald W.M., Avery D., Sackeim H.A., George M.S.* Decreasing procedural pain over time of left prefrontal rTMS for depression: initial results from the open-label phase of a multi-site trial (OPT-TMS). *Brain Stimul.* 2009; 2 (2): 88–92.
26. *Loo C.K., McFarquhar T.F., Mitchell P.B.* A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2008; 11 (1): 131–147.
27. *Galletly C., Gill S., Rigby A., Carnell B.L., Clarke P.* Assessing the Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cognition in Major Depressive Disorder Using Computerized Cognitive Testing. *J. ECT.* 2016; 32 (3): 169–173.
28. *Lage C., Wiles K., Shergill S.S., Tracy D.K.* A systematic review of the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2016; 123 (12): 1479–1490.
29. *Remue J., Baeken C., De Raedt R.* Does a single neurostimulation session really affect mood in healthy individuals? A systematic review. *Neuropsychologia.* 2016; 85: 184–198.

SAFETY AND TOLERABILITY OF DIFFERENT PROTOCOLS OF HIGH-FREQUENCY RHYTHMIC TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

I.S. Bakulin¹, A.G. Poydasheva¹, D.Yu. Lagoda¹, K.M. Evdokimov²,
A.Kh. Zabirova², N.A. Suponeva¹, M.A. Piradov¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

e-mail: bakulin@neurology.ru

Rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive method for brain stimulation, widely used in the treatment of various diseases and in research. In this regard, the problems of rTMS safety and tolerability are becoming especially relevant. Most studies describe only serious side effects of rTMS, which, in fact, are extremely rare. Other side effects which affect rTMS tolerability have been studied to a much lesser extent.

The objective of the study is to examine all side effects which occur during and after rTMS sessions through prospective open observation of patients and healthy volunteers.

Materials and Methods. Using standardized questionnaires, the authors analyzed the incidence of side effects during high-frequency rTMS and within 24 hours after the procedure in 51 patients with various diseases of the nervous system and in 11 healthy volunteers.

Results. The overall frequency of side effects was 59.5 % during stimulation and 50.2 % within 24 hours after the procedure. Serious side effects, which led to cessation of stimulation were recorded in 5 % of cases (n=3). They were associated with the syncope development (n=1) and severe headache (n=2). During rTMS, the most frequent manifestations of side effects were drowsiness (30.4 %), headache (25.8 %) and facial muscle contraction (14.7 %). Twenty-four hours after rTMS the most common manifestations were headache (15.7 %), mood changes (10.2 %) and mental alertness problems (9.4 %). It was found out, that headache was statistically more frequent at the beginning of the rTMS course. During rTMS, headache is often not so heavy and it is usually throbbing. However, within 24 hours after stimulation headache is usually moderate, pressing or dull.

Conclusion. The obtained data confirm the importance of using standardized questionnaires for studying side effects and developing methods for their prevention and relief.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, non-invasive brain stimulation, safety, tolerance, side effects, headache, syncope.

References

1. Kobayashi M., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003; 2 (3): 145–156.
2. Di Lazzaro V. Biological effects of non-invasive brain stimulation. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 116: 367–374.
3. Rossini P.M., Burke D., Chen R., Cohen L.G., Daskalakis Z., Di Iorio R., Di Lazzaro V., Ferreri F., Fitzgerald P.B., George M.S., Hallett M., Lefaucheur J.P., Langguth B., Matsumoto H., Miniussi C., Nitsche M.A., Pascual-Leone A., Paulus W., Rossi S., Rothwell J.C., Siebner H.R., Ugawa Y., Walsh V., Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* 2015; 126 (6): 1071–1107.
4. Lefaucheur J.P., Andre-Obadia N., Antal A., Ayache S.S., Baeken C., Benninger D.H., Cantello R.M., Cincotta M., de Carvalho M., De Ridder D., Devanne H., Di Lazzaro V., Filipovic S.R., Hummel F.C., Jaaskelainen S.K., Kimiskidis V.K., Koch G., Langguth B., Nyffeler T., Oliviero A., Padberg F., Poulet E., Rossi S., Rossini P.M., Rothwell J.C., Schonfeldt-Lecuona C., Siebner H.R., Slotema C.W., Stagg C.J., Valls-Sole J., Ziemann U., Paulus W., Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 2014; 125 (11): 2150–2206.
5. Chung C.L., Mak M.K. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Physical Function and Motor Signs in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimul.* 2016; 9 (4): 475–487.

6. Wang J., Zhou Y., Gan H., Pang J., Li H., Wang J., Li C. Efficacy Towards Negative Symptoms and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Patients with Schizophrenia: A Systematic Review. *Shanghai Arch. Psychiatry*. 2017; 29 (2): 61–76.
7. Li Y., Qu Y., Yuan M., Du T. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with aphasia after stroke: A meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2015; 47 (8): 675–681.
8. Soleimani R., Jalali M.M., Hasandokht T. Therapeutic impact of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on tinnitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016; 273 (7): 1663–1675.
9. Knijnik L.M., Dussan-Sarria J.A., Rozisky J.R., Torres I.L., Brunoni A.R., Fregni F., Caumo W. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Pract.* 2016; 16 (3): 294–304.
10. Chervyakov A.V., Poydasheva A.G., Nazarova M.A., Gnezditskiy V.V., Suponeva N.A., Chernikova L.A., Piradov M.A. Navigatsionnaya ritmicheskaya transkranial'naya magnitnaya stimulyatsiya v postinsul'tnoy reabilitatsii: randomizirovannoe slepoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie [Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation in poststroke rehabilitation: a randomized, blind, sham-controlled study]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2015; 9 (4): 49–56 (in Russian).
11. Dobrushina O.R., Sidiyakina I.V., Lyadov K.V., Shapovalenko T.V., Sinitsyn V.E., Merschina E.A., Pechenkova E.V., Kazymaev S.A., Rumshiskaya A.D. Navigatsionnaya transkranial'naya magnitnaya stimulyatsiya v reabilitatsii travmaticheskogo povrezhdeniya lobnykh doley golovnogo mozga [Navigated transcranial magnetic stimulation in the rehabilitation of traumatic damage to the frontal brain lobes]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2014; 8 (3): 30–36 (in Russian).
12. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M., Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.* 2009; 120 (12): 2008–2039.
13. Perera T., George M.S., Grammer G., Janicak P.G., Pascual-Leone A., Wirecki T.S. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul.* 2016; 9 (3): 336–346.
14. Suponeva N.A., Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Piradov M.A. Bezopasnost' transkranial'noy magnitnoy stimulyatsii: obzor mezhdunarodnykh rekomendatsiy i novye dannye [Safety of transcranial magnetic stimulation: International guidelines review and recent data]. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2017; 7 (2): 21–36 (in Russian).
15. Wassermann E.M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998; 108 (1): 1–16.
16. Gillick B.T., Rich T., Chen M., Meekins G.D. Case report of vasovagal syncope associated with single pulse transcranial magnetic stimulation in a healthy adult participant. *BMC Neurol.* 2015; 15: 248.
17. Hadar A.A., Makris S., Yarrow K. Single-pulse TMS related syncopal spell in a healthy subject. *Brain Stimul.* 2012; 5 (4): 652–653.
18. Machii K., Cohen D., Ramos-Estebanez C., Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin. Neurophysiol.* 2006; 117 (2): 455–471.
19. Kesar T.M., McDonald H.S., Eicholtz S.P., Borich M.R. Case Report of Syncope During a Single Pulse Transcranial Magnetic Stimulation Experiment in a Healthy Adult Participant. *Brain Stimul.* 2016; 9 (3): 471–472.
20. Makovac E., Thayer J.F., Ottaviani C. A meta-analysis of non-invasive brain stimulation and autonomic functioning: Implications for brain-heart pathways to cardiovascular disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 74 (Pt B): 330–341.
21. Yozbatiran N., Alonso-Alonso M., See J., Demirtas-Tatlidede A., Luu D., Motiwala R.R., Pascual-Leone A., Cramer S.C. Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke*. 2009; 40 (1): 309–312.
22. Vernieri F., Maggio P., Tibuzzi F., Filippi M.M., Pasqualetti P., Melgari J.M., Altamura C., Palazzo P., Di Giorgio M., Rossini P.M. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cerebral vasomotor reactivity. *Clin. Neurophysiol.* 2009; 120 (6): 1188–1194.
23. Vernieri F., Altamura C., Palazzo P., Altavilla R., Fabrizio E., Fini R., Melgari J.M., Paolucci M., Pasqualetti P., Maggio P. 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation increases cerebral vasomotor reactivity: a possible autonomic nervous system modulation. *Brain Stimul.* 2014; 7 (2): 281–286.

24. Maizey L., Allen C.P., Dervinis M., Verbruggen F., Varnava A., Kozlov M., Adams R.C., Stokes M., Klemen J., Bungert A., Hounsell C.A., Chambers C.D. Comparative incidence rates of mild adverse effects to transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 2013; 124 (3): 536–544.
25. Anderson B.S., Kavanagh K., Borckardt J.J., Nahas Z.H., Kose S., Lisanby S.H., McDonald W.M., Avery D., Sackeim H.A., George M.S. Decreasing procedural pain over time of left prefrontal rTMS for depression: initial results from the open-label phase of a multi-site trial (OPT-TMS). *Brain Stimul.* 2009; 2 (2): 88–92.
26. Loo C.K., McFarquhar T.F., Mitchell P.B. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2008; 11 (1): 131–147.
27. Galletly C., Gill S., Rigby A., Carnell B.L., Clarke P. Assessing the Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cognition in Major Depressive Disorder Using Computerized Cognitive Testing. *J. ECT.* 2016; 32 (3): 169–173.
28. Lage C., Wiles K., Shergill S.S., Tracy D.K. A systematic review of the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2016; 123 (12): 1479–1490.
29. Remue J., Baeken C., De Raedt R. Does a single neurostimulation session really affect mood in healthy individuals? A systematic review. *Neuropsychologia.* 2016; 85: 184–198.

УДК 616.61-78:616.12-008.331.1

DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-38-45

ПРОФИЛИРОВАНИЕ НАТРИЯ И УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИЯ У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ: К ВОПРОСУ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ

А.В. Литун¹, Е.В. Колмакова², Ж.Г. Симонова³

¹МЧУ ДПО «Нефросовет», г. Киров, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Киров,
Россия

e-mail: litunav@mail.ru

Цель исследования – оценить влияние профилирования натрия и ультрафильтрации на клинико-функциональный статус больных, находящихся на программном гемодиализе (ГД).

Материалы и методы. Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе была сформирована группа больных (n=25), находившихся на ГД. Длительность наблюдения составила 20 мес. Оценка уровней артериального давления, междиализной прибавки веса и лабораторных показателей проводилась при пяти вариантах профилирования натрия и ультрафильтрации. На втором этапе в группе (n=20) был осуществлен сравнительный анализ клинико-функционального статуса больных в зависимости от вариантов профилирования (3 и 5).

Результаты. На первом этапе было выявлено, что наиболее оптимальными для стабилизации АД, снижения междиализной прибавки веса и улучшения лабораторных показателей являются профили 3 и 5. На втором этапе установлено, что использование профиля 5 при условии адекватности гемодиализа способствует повышению клинико-лабораторного статуса и сокращению сопутствующей медикаментозной терапии у 63,3 % больных.

Выводы. При условиях профилирования у больных на гемодиализе отмечается стабилизация АД, уменьшение междиализного набора веса и улучшение таких показателей крови, как общий белок, альбумин, гемоглобин.

Ключевые слова: гемодиализ, профилирование натрия, ультрафильтрация, артериальное давление, альбумин, гемоглобин.

Введение. У больных на программном гемодиализе (ГД) возникает множество осложнений вследствие неоптимального изменения объема крови, концентрации натрия в плазме крови и нарушения взаимного равновесия вне- и внутриклеточного секторов организма. Эти причины снижают качество жизни пациентов и приводят к более тяжелым осложнениям, вплоть до летальных исходов.

Важность профилирования натрия (Na) и ультрафильтрации (УФ) далеко не всегда принимается во внимание, в то время как проблемы интра- и постдиализных осложнений, таких как гипотония, дисэквилибрийный синдром, судороги, головные боли, постдиализная гипертензия и обусловленный гипернатриемией избыток жидкости, а также

подбора адекватного сухого веса возникают довольно часто во всех диализных центрах России и за рубежом [1]. Они являются одной из основных причин снижения качества жизни пациентов, находящихся на программном ГД, и могут привести к другим более тяжелым осложнениям, таким как инфаркты и инсульты [2–4]. В популяции диализных пациентов установлен крайне высокий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [5]. В России в 2011 г. смертность от кардиоваскулярной патологии составила 54,5 % [6].

Возникновение данных симптомов не зависит от возраста, т.е. характерно как для молодых, так и для пожилых пациентов, а также для любой исходной патологии почек [7].

Компенсаторные механизмы, такие как периферическое сопротивление сосудов, частота сердечных сокращений, мобилизация депонированной крови и т.п., бывают не всегда эффективны, что приводит к нарушению баланса жидкости и электролитов в сосудистом русле и интерстициальной жидкости. Следовательно, поддержание внутрисосудистого объема является одной из приоритетных задач в гемодиализе [8, 9].

Применение профилирования УФ в течение процедуры гемодиализа предполагает постепенное удаление жидкости из сосудистого русла, что позволяет адекватно восполнять его путем выхода воды из интерстициального пространства. В исследованиях ряда зарубежных ученых показано, что эффективность данного метода высока преимущественно у больных с большим междиализным набором веса [10–12].

Формирование единых подходов к профилированию Na и UF является исключительно важной, но и трудной задачей. Остаются неясными вопросы совместного профилирования Na и UF, отсутствуют четко отработанные критерии, позволяющие практическим врачам применять определенные профили. Все это диктует настоятельную необходимость дальнейшего всестороннего изучения данной проблемы, а также разработки оптимальных принципов ее решения.

Цель исследования. Оценить влияние профилирования натрия и ультрафильтрации на клинико-функциональный статус больных, находящихся на программном гемодиализе.

Материалы и методы. Работа соответствовала проведению двухэтапного открытого нерандомизированного исследования. На первом этапе формировалась группа больных ($n=25$) с терминальной стадией хронической болезни почек (диагнозы: гломерулонефрит, поликистоз почек, артериальная гипертензия, интерстициальный нефрит, врожденная патология почек, мочекаменная болезнь), находившихся на ГД от 0 до 12 лет с режимом его проведения 3 раза в неделю по 4 ч. Мужчины составили 68 % (17 чел.), женщины – 32 % (8 чел.). Средний возраст больных – $45,0 \pm 3,2$ года. Всем пациентам диализ проводился через артериовенозную

фистулу. Критериями невключения явились хронические заболевания печени, субкомпенсированный и декомпенсированный сахарный диабет, адекватно не корригируемая анемия тяжелой степени (гемоглобин менее 60 г/л).

Исследование проводилось на базе специализированного отделения гемодиализа КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница».

Гемодиализ осуществлялся на аппаратах искусственной почки Baxter Tina 1000 и Dialog B-Braun. Масса тела определялась на весах электронных медицинских ВЭМ-150 «Масса-К» (диапазон измерений – от 1 до 200 кг, точность измерения – 0,01 г). Использовались общеклинические методы: измерение артериального давления (до процедуры, 3 раза во время неё, а также после процедуры), определение лабораторных показателей (гемоглобин, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, АсТ, АлТ, общий билирубин) и показателя Kt/V. Общая продолжительность исследования составила 20 мес.

Каждый из пациентов последовательно проходил гемодиализ на каждом из 5 профилей в течение 4 мес.

1-й профиль (стандартный) – на протяжении всей процедуры постоянный уровень Na (136 ммоль/л) и UF.

2-й профиль – постепенное снижение Na и UF (снижение Na со 144 до 136 ммоль/л, UF высокая в начале гемодиализа и относительно умеренная при завершении).

3-й профиль – снижение UF и повышение Na при завершении ГД (повышение Na со 136 до 144 ммоль/л, UF высокая в начале гемодиализа и относительно умеренная при завершении).

4-й профиль – снижение Na и повышение UF к окончанию ГД (снижение Na со 144 до 136 ммоль/л, UF относительно умеренная в начале гемодиализа и высокая при завершении).

5-й профиль – постоянный уровень Na (136 ммоль/л) в течение всей процедуры и снижение UF при завершении (UF высокая в начале гемодиализа и относительно умеренная в конце).

По результатам первого этапа был проведен второй этап исследования. Больные

получали гемодиализ по профилям 3 и 5. Сформированная группа больных ($n=20$) включала 9 мужчин (45 %) и 11 женщин (55 %), средний возраст – $49,1 \pm 2,7$ года. Представленные диагнозы: ХГН, поликистоз, СД, подагрический нефрит. Длительность пребывания больных на гемодиализе – от 0 до 11 лет. Исследование проводилось на аппаратах Gambra с подключенной системой Exalis, которая позволяла рассчитывать Kt/V и измерять АД. Каждый пациент находился на каждом профиле по 3 мес., общая продолжительность второго этапа исследования составила 6 мес.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием общепотребительных методов параметрической и непараметрической статистики. Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m), час-

тоты встречаемости признаков (%). Для оценки межгрупповых различий применялся t -критерий Стьюдента, ранговый H -критерий Краскела–Уоллиса, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и методы множественных сравнений (Стьюдента–Ньюмана–Коулза, Шеффе и др.). Для сравнения парных (сопряженных) выборок (при сравнении значений показателей до начала лечения, через 1, 2, 3 и 4 мес., а также для моментов смены профилей) использовался парный t_d -критерий Стьюдента; при сравнении частотных величин – χ^2 -критерий Пирсона.

Результаты и обсуждение. На первом этапе исходный уровень альбумина составил $39,40 \pm 2,44$ г/л, общего белка – $67,10 \pm 4,52$ г/л, гемоглобина – $93,9 \pm 3,7$ г/л. В ходе исследования было установлено повышение уровня альбумина и общего белка в сравнении с исходными данными на всех профилях, кроме профиля 4 (табл. 1).

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей у больных на гемодиализе ($n=25$)

Профиль	Альбумин, г/л			Общий белок, г/л			Гемоглобин, г/л		
	$M \pm m$	t_d	p	$M \pm m$	t_d	p	$M \pm m$	t_d	p
1	$41,60 \pm 3,92$	2,64	0,014	$68,4 \pm 4,8$	1,22	0,16	$98,8 \pm 4,3$	1,69	0,12
2	$41,90 \pm 2,72$	4,31	$<0,001$	$71,4 \pm 3,8$	5,09	$<0,001$	$96,4 \pm 4,3$	0,68	0,18
3	$42,50 \pm 2,76$	5,22	$<0,001$	$71,10 \pm 3,98$	4,01	$<0,001$	$109,7 \pm 3,9$	4,47	$<0,001$
4	$41,30 \pm 3,13$	1,29	0,16	$72,40 \pm 5,44$	1,65	0,15	128 ± 10	4,92	$<0,001$
5	$42,60 \pm 2,94$	5,47	$<0,001$	$70,20 \pm 4,71$	2,91	$<0,008$	$112,6 \pm 3,7$	5,11	$<0,001$

Однако наиболее значимое повышение уровня гемоглобина было определено у больных именно на профиле 4 ($p<0,05$). Данный факт можно объяснить снижением уровня натрия к концу диализа и, как следствие, дегидратацией организма и набором веса в междиализном периоде ($p<0,05$). Необходимо отметить, что у большинства пациентов отмечалось субъективное ухудшение состояния и резкое падение АД к концу ГД уже на первом месяце исследования ($p<0,05$). В результате в течение третьего месяца исследования 92 % больных отказались от дальнейшего лечения на этом профиле.

Мониторинг систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового артериального давления (ПАД) продемонстрировал снижение давления на всех профилях как после каждого отдельного сеанса, так и по сравнению с исходным ($t_{d2}=7,33$, $p<0,05$; $t_{d3}=3,46$, $p<0,05$; $t_{d5}=4,08$, $p<0,05$) (рис. 1). Полученные нами результаты лишь частично перекликаются с имеющимися данными исследований, проведенных или только с профилированием Na без УФ или с УФ без профилирования Na [9, 10].

Абсолютная междиализная прибавка веса оказалась одинаковой во всех возрастных

группах и не зависела от профилей. Для более детального и глубокого анализа в зависимости от возрастных категорий были сформированы две группы. В I группу включили больных в возрасте до 45 лет ($n=12$), во II группу – старше 45 лет ($n=13$). В итоге оказалось, что на всех профилях относительная прибавка веса менее выражена у пациентов II группы.

У больных II группы максимальное изменение АД по сравнению с исходным наблюдалось на 1-м и 5-м профилях ($t_{d1}=3,14$, $p<0,05$; $t_{d5}=4,28$, $p<0,05$). Причем если на профиле 5 у пациентов II группы отмечалось достоверное снижение АД ко второму месяцу, то у пациентов I группы – повышение АД.

В то же время по сравнению с исходным уровнем более благоприятная динамика АД отмечалась среди больных I группы на 2-м и 3-м профилях ($t_{d2}=3,38$, $p<0,05$; $t_{d3}=3,52$, $p<0,05$).

Абсолютная междиализная прибавка веса оказалась одинаковой во всех возрастных группах и не зависела от профилей. Для более детального и глубокого анализа в зависимости от возрастных категорий были сформированы две группы. В I группу включили больных в возрасте до 45 лет ($n=12$), во II группу – старше 45 лет ($n=13$). В итоге оказалось, что на всех профилях относительная прибавка веса менее выражена у пациентов II группы.

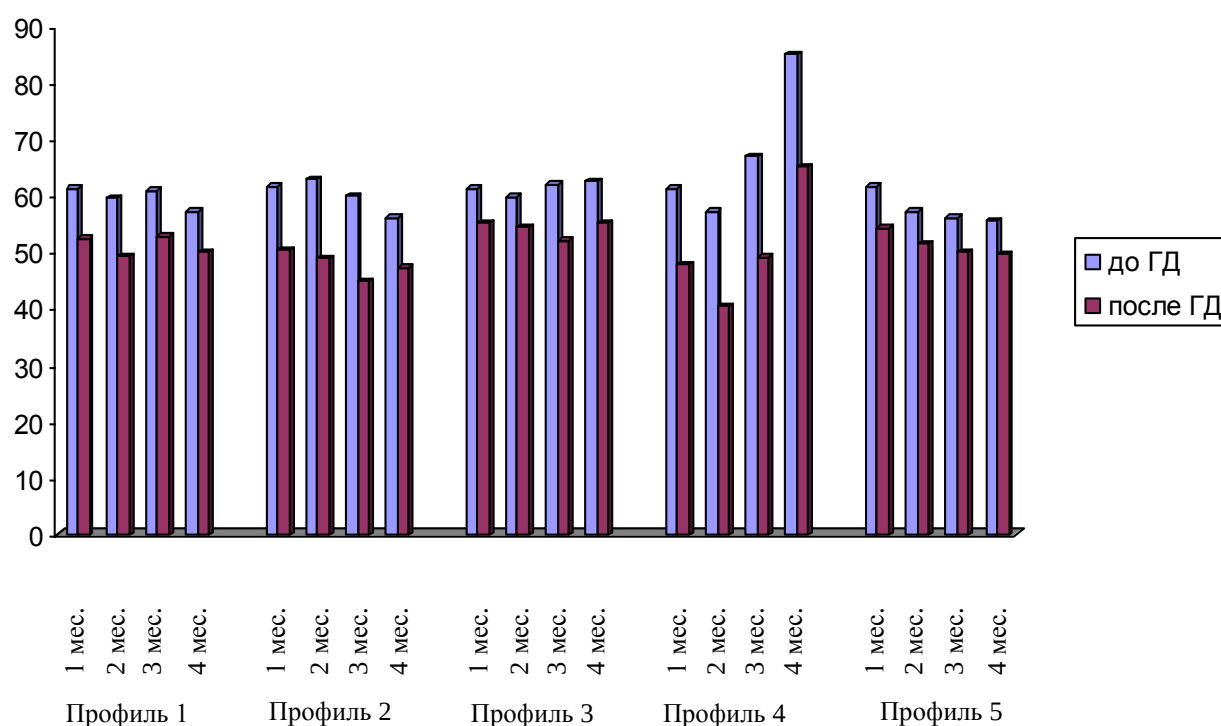


Рис. 1. Динамика ПАД на профилях гемодиализа в ходе первого этапа исследования

У больных II группы максимальное изменение АД по сравнению с исходным наблюдалось на 1-м и 5-м профилях ($t_{d1}=3,14$, $p<0,05$; $t_{d5}=4,28$, $p<0,05$). Причем если на профиле 5 у пациентов II группы отмечалось достоверное снижение АД ко второму месяцу, то у пациентов I группы – повышение АД. В то же время по сравнению с исходным уровнем более благоприятная динамика АД

отмечалась среди больных I группы на 2-м и 3-м профилях ($t_{d2}=3,38$, $p<0,05$; $t_{d3}=3,52$, $p<0,05$).

Результаты исследования продемонстрировали более благоприятную динамику АД при использовании профилей 3 и 5, когда имело место выраженное и постепенное снижение давления ($p<0,05$). Причем субъективная оценка больными своего самочувствия на

этих профилях была значимо выше. Следует отметить, что по результатам Kt/V диализ на всех профилях проходил адекватно.

В процессе исследования было показано отсутствие связи между возрастом и абсолютной прибавкой массы тела. Одновременно оказалась достоверной зависимость между возрастом и относительной прибавкой. Данный факт может быть объяснен тем, что у пациентов старшей возрастной категории масса тела исходно была выше. По этой причине при одинаковой абсолютной междиализной прибавке относительная прибавка может отличаться (рис. 2).

При этом на всех профилях была выявлена прямая корреляционная зависимость между абсолютной прибавкой массы тела в

междиализный период и исходным АД ($r=0,56$; $p=0,0031$).

Во время исследования пациенты не получали дополнительных белковых препаратов. Контроль диеты проводился путем опроса больных. Результаты исследования продемонстрировали отсутствие влияния длительности гемодиализа как на уровень альбумина ($r=0,18$; $p=0,09$), так и на уровень общего белка ($r=0,26$; $p=0,087$). К тому же отмечалась зависимость между возрастом пациентов и содержанием альбумина в сыворотке крови: у больных старшей возрастной группы уровень альбумина был ниже ($t_d=2,41$; $p=0,02$).

Наиболее значимое повышение альбумина выявлено у больных на 3-м и 5-м профилях (табл. 1).

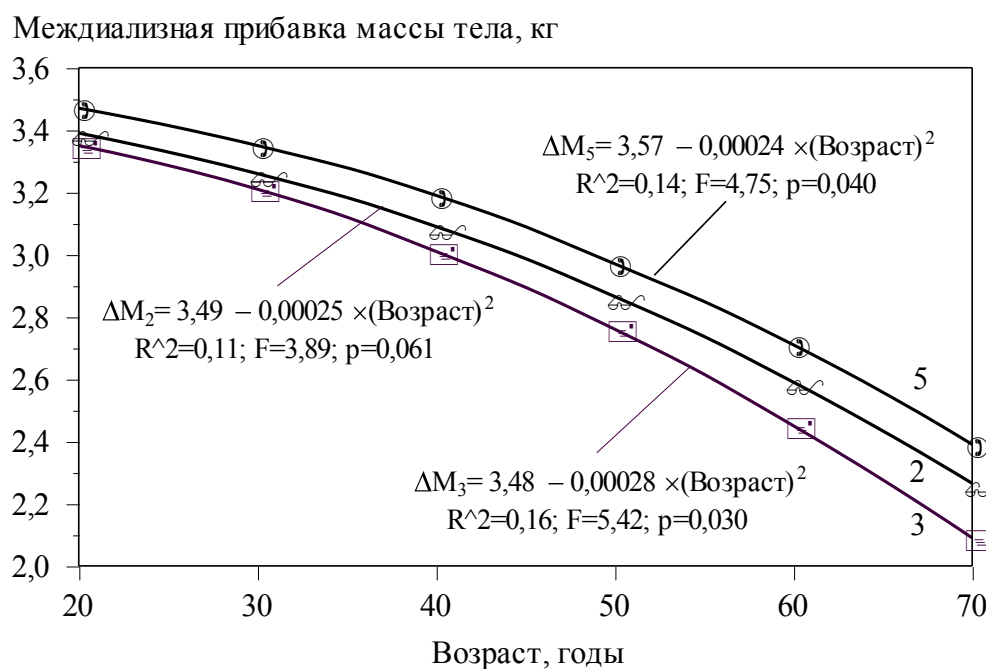


Рис. 2. Междиализная прибавка массы тела больных на гемодиализе в зависимости от возраста (первый этап)

В качестве дополнительной терапии 92 % больных (23 чел.) получали эритропоэтин (ЭПО) в дозе 2000 МЕ 3 раза в неделю. Перерывы в приеме препарата отсутствовали. В процессе исследования было установлено повышение уровня гемоглобина в сравнении с исходным ($93,9 \pm 18,5$ г/л) на профилях 3 ($t_{d3}=4,47$; $p<0,001$), 4 ($t_{d4}=4,92$; $p<0,001$) и 5 ($t_{d5}=5,11$; $p<0,001$). Максимальное увеличение

гемоглобина наблюдалось к концу третьего месяца на 3-м и 5-м профилях ($116,5 \pm 3,9$ vs $93,9 \pm 18,5$ г/л, $p<0,001$; $115,5 \pm 3,2$ vs $93,9 \pm 18,5$ г/л, $p<0,001$).

Коррекция дозы ЭПО проводилась 1 раз в месяц с учетом достигнутого уровня гемоглобина крови. При этом на 3-м профиле у 6 (26,1 %) из 23 пациентов, получавших ЭПО, потребовалось снижение дозы ЭПО до

2000 МЕ 2 раза в неделю, у 1 пациента – до 2000 МЕ 1 раз в неделю. На 5-м профиле произошло более существенное снижение дозы ЭПО: у 10 (43,5 %) пациентов до 2000 МЕ 1 раз в неделю, у 3 (13 %) – до 2 раз в неделю.

В ходе второго этапа исследования максимальное снижение АД, особенно САД, происходило на первом и втором месяцах пребывания больных на профиле, что согласуется с данными первого этапа. В дальнейшем отмечалась стабилизация давления.

Разница пульсового давления в первый месяц объяснялась снижением САД при незначительном снижении ДАД (рис. 3). Корреляционная зависимость между возрастом пациентов и артериальной гипертензией у больных на профилях 3 и 5 отсутствовала (по t -, t_d -, r - и U -критериям $p > 0,05$). На обоих профилях у пациентов, как и на первом этапе исследования, отмечалось повышение уровня общего белка, альбумина и гемоглобина ($p < 0,05$) (табл. 2).

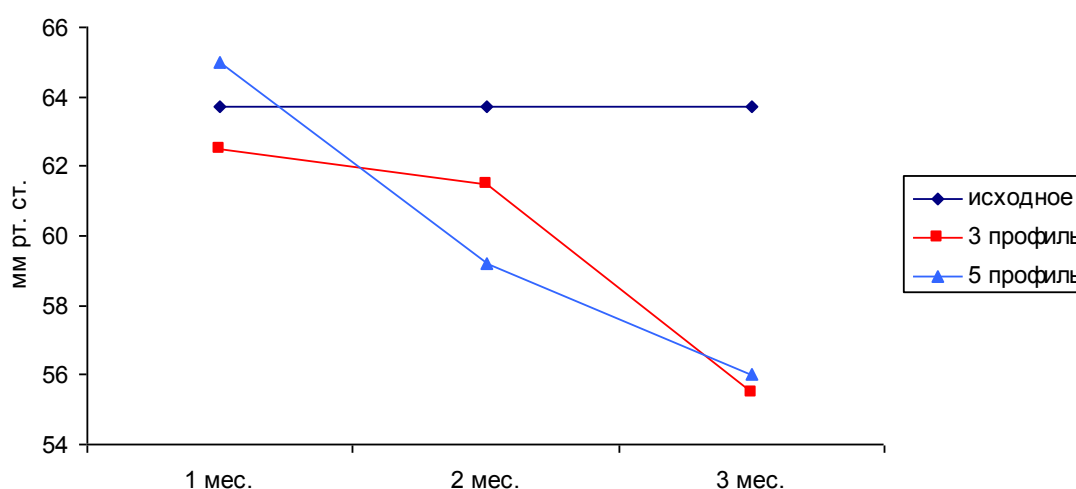


Рис. 3. Динамика ПАД у больных на гемодиализе (профили 3 и 5) и в сравнении с исходным

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей у больных на гемодиализе в ходе второго этапа (профили 3 и 5) (n=20)

Профиль	Альбумин, г/л			Общий белок, г/л			Гемоглобин, г/л		
	M±m	t_d	p	M±m	t_d	p	M±m	t_d	p
Исходно	40,30±0,37			67,80±0,78			111,25±1,55		
3	41,05±0,38	3,05	0,01	69,19±0,52	3,24	0,01	116,55±0,89	4,21	0,01
5	41,89±0,33	5,83	0,01	70,59±0,37	4,12	0,01	119,00±0,66	6,4	0,01

Коррекция доз ЭПО проводилась 1 раз в месяц с учетом достигнутого уровня гемоглобина крови.

На 3-м профиле у 5 (26,3 %) из 19 пациентов, получающих ЭПО, потребовалось снижение дозы до 2000 МЕ 2 раза в неделю, у 1 пациента – до 2000 МЕ 1 раз в неделю.

На 5-м профиле у 63,2 % пациентов произошло снижение доз ЭПО: у 8 пациентов до 2000 МЕ 1 раз в неделю, у 4 больных – до 2 раз в неделю.

Адекватность гемодиализа была подтверждена показателем Kt/V ($p < 0,05$), причем длительность пребывания больных на ГД и

возрастные аспекты не оказывали влияния на данный показатель ($r=0,24$; $p>0,05$).

Выводы:

1. При условиях профилирования у больных на гемодиализе отмечается стабилизация АД, уменьшение междиализного набора веса и улучшение таких показателей крови, как общий белок, альбумин, гемоглобин.

2. Использование профиля 5 при условии адекватности гемодиализа, помимо стабилизации АД и положительной динамики клинико-лабораторного статуса, позволило у 63,3 % больных скорректировать и сократить сопутствующую медикаментозную терапию, что дает возможность данный профиль считать оптимальным.

Литература

1. Строков А.Г., Терехов В.А. Показатель относительного объема крови у пациентов на программном гемодиализе. Нефрология и диализ. 2010; 12 (2): 101–105.
2. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности: руководство для врачей. М.: Московское информационное агентство; 1999. 363.
3. Charra B. «Dry weight» in dialysis: the history of a concept. Nephrol. Dial. Transplant. 1998; 13 (7): 1882–1885.
4. Zager P.G., Nikolic J., Brown R.H. ‘U’ curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int. 1998; 54: 561–569.
5. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. Am. J. Kidney Dis. 1998; 32 (5): 112–119.
6. Бибков Б.Т., Томилиа Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. Нефрология и диализ. 2014; 16 (1): 11–128.
7. Строков А.Г., Гуревич К.Я., Ильин А.П., Денисов А.Ю., Земченков А.Ю., Андрусев А.М., Шустов Е.В., Котенко О.Н., Злоказов В.Б. Клинические рекомендации «Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализа с ультрафильтрацией». 2016. URL: https://bmc-med.ru/assets/documenty/Klinicheskie_rekomendacii_gemodializ (дата обращения: 6.11.2018).
8. Schroeder K.L., Sallustio J.E., Ross E.A. Continuous haematocrit monitoring during intradialytic hypotension: precipitous decline in plasma refill rates. Nephrol. Dial. Transplant. 2004; 19: 652–656.
9. Amine Mohamed Hamzi, Mohamed Asseraji, Kawtar Hassani. Applying SodiumProfile with or without ultrafiltration Profile Failed to Show Beneficial Effects on the Incidence of Intradialytic Hypotension in Susceptible Hemodialysis Patients. Arab Journal of Nephrology and Transplantation. 2012; 5 (3): 129–134.
10. Song J.H., Park G.H., Lee S.Y. Effect of sodium balance and the combination of ultrafiltration profile during sodium profiling hemodialysis on the maintenance of the quality of dialysis and sodium and fluid balances. J. Am. Soc. Nephrol. 2005; 16 (1): 237–246.
11. Rubinger D., Backenroth R., Pollak A. Blood pressure and heart rate variability in patients on conventional or sodium-profiling hemodialysis. Ren. Fail. 2008; 30 (3): 277–286.
12. Rania Ibrahim Awad, Doaa Ibrahim Hashad. Combination of sodium and ultrafiltration profiles for prevention of intradialytic hypotension and related symptoms. Biolife. 2016; 4 (2): 303–307.

SODIUM PROFILING AND ULTRAFILTRATION IN PATIENTS UNDERGOING PROGRAMMED HEMODIALYSIS: THERAPY OPTIMIZATION

A.V. Litun¹, E.V. Kolmakova², Zh.G. Simonova³

¹Private Medical Institution “Nefrosvet”, Kirov, Russia;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia;

³Kirov State Medical University, Kirov, Russia

e-mail: litunav@mail.ru

The objective of the study is to evaluate the effect of sodium profiling and ultrafiltration on the clinical and functional status of patients undergoing programmed hemodialysis (HD).

Materials and Methods. The study consisted of two stages. During the first stage, a group of patients (n=25) undergoing HD was formed. The follow-up period lasted 20 months. Evaluation of blood pressure levels, interdialytic weight gain and laboratory parameters was carried out taking into consideration five variants of sodium profiling and ultrafiltration. During the second stage a comparative analysis of patients' clinical and functional status according to the profiling option (3 and 5) was conducted in the group (n=20).

Results. During the first stage, the authors found out that profiles 3 and 5 were desirable for blood pressure stabilization, interdialytic weight gain loss and improvement of laboratory parameters. The second stage showed that using profile 5 in case of adequate hemodialysis contributes to improving clinical and laboratory status and reducing concomitant drug therapy in 63.3% of patients.

Conclusions. Under profiling patients undergoing hemodialysis demonstrate blood pressure stabilization, interdialytic weight gain loss and improvement in such blood values as total protein, albumin and hemoglobin.

Keywords: hemodialysis, sodium profiling, ultrafiltration, blood pressure, albumin, hemoglobin.

References

1. Stokov A.G., Terekhov V.A. Pokazatel' otnositel'nogo ob"ema krovi u patsientov na programmnom gemodialize [Relative blood volume in patients undergoing programmed hemodialysis]. *Nefrologiya i dializ.* 2010; 12 (2): 101–105 (in Russian).
2. Nikolaev A.Yu., Milovanov Yu.S. *Lechenie pochechnoy nedostatochnosti: rukovodstvo dlya vrachey* [Renal failure treatment: Physician's manual]. Moscow: Moskovskoe informatsionnoe agentstvo; 1999. 363 (in Russian).
3. Charra B. «Dry weight» in dialysis: the history of a concept. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13 (7): 1882–1885.
4. Zager P.G., Nikolic J., Brown R.H. 'U' curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998; 54: 561–569.
5. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32 (5): 112–119.
6. Bibkov B.T., Tomilina N.A. Zamestitel'naya terapiya bol'nykh s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu v Rossiyskoy Federatsii v 1998–2011 gg [Replacement therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2011]. *Nefrologiya i dializ.* 2014; 16 (1): 11–128 (in Russian).
7. Stokov A.G., Gurevich K.Ya., Il'in A.P., Denisov A.Yu., Zemchenkov A.Yu., Andrushev A.M., Shutov E.V., Kotenko O.N., Zlokazov V.B. *Klinicheskie rekomendatsii «Lechenie patsientov s khronicheskoy boleznyu pochek 5 stadii (KhBP 5) metodami gemodializa i gemodiafil'tratsii»*. 2016 [Clinical guidelines "Treatment of patients with chronic kidney disease (stage 5) using hemodialysis and hemodiafiltration"]. Available at: https://bmc-med.ru/assets/documenty/Klinicheskie_rekomendatsii_gemodializ (accessed: 6.11.2018) (in Russian).
8. Schroeder K.L., Sallustio J.E., Ross E.A. Continuous haematocrit monitoring during intradialytic hypotension: precipitous decline in plasma refill rates. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 652–656.
9. Amine Mohamed Hamzi, Mohamed Asseraji, Kawtar Hassani. Applying SodiumProfile with or without ultrafiltration Profile Failed to Show Beneficial Effects on the Incidence of Intradialytic Hypotension in Susceptible Hemodialysis Patients. *Arab Journal of Nephrology and Transplantation.* 2012; 5 (3): 129–134.
10. Song J.H., Park G.H., Lee S.Y. Effect of sodium balance and the combination of ultrafiltration profile during sodium profiling hemodialysis on the maintenance of the quality of dialysis and sodium and fluid balances. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16 (1): 237–246.
11. Rubinger D., Backenroth R., Pollak A. Blood pressure and heart rate variability in patients on conventional or sodium-profiling hemodialysis. *Ren. Fail.* 2008; 30 (3): 277–286.
12. Rania Ibrahim Awad, Doaa Ibrahim Hashad. Combination of sodium and ultrafiltration profiles for prevention of intradialytic hypotension and related symptoms. *Bioline.* 2016; 4 (2): 303–307.

УДК 591.1

DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-46-52

ХАРАКТЕРИСТИКА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ЕГО СВЯЗЬ С ОБМЕНОМ ЖЕЛЕЗА ПРИ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТИТА

Н.А. Пудовкин, Д.А. Баркова

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова»,
г. Саратов, Россия

e-mail: niko-pudovkin@yandex.ru

Цель работы – изучение состояния процессов свободнорадикального окисления липидов, активности антиоксидантной системы и их связи с обменом железа в организме белых крыс с экспериментальным гепатитом, а также после применения гепатопротекторов.

Материалы и методы. Исследования проводили на белых крысах линии Wistar: масса тела – 180–200 г, возраст – 3 мес. Животным вводили препараты «Берлитион» и «Легалон М» внутримышечно в дозе 0,2 мл на животное 1 раз в сутки в течение 30 дней. Определяли содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов, активность каталазы, уровень сывороточного железа, общую и ненасыщенную железосвязывающую способность.

Результаты. При экспериментальном гепатите уровень диеновых конъюгатов повысился в 1,8 раза по сравнению со здоровыми животными. После введения препаратов «Легалон М» и «Берлитион» концентрация диеновых конъюгатов снизилась на 58,6 % и в 2 раза по сравнению с показателями животных с экспериментальным гепатитом. Содержание МДА достоверно повысилось во всех тканях. После введения препаратов «Легалон М» и «Берлитион» наибольшее снижение содержания МДА произошло в печени, легких и мышечной ткани. В тканях кишечника и сыворотке крови уровень МДА вернулся к показателям здоровых животных. У животных с экспериментальным гепатитом активность каталазы значительно увеличилась по сравнению со здоровыми. После введения препаратов «Легалон М» и «Берлитион» произошло снижение активности фермента в тканях всех органов. После введения препаратов крысам с экспериментальным гепатитом наблюдалась активация обмена железа в организме.

Выводы. Препараты «Легалон М» и «Берлитион» оказывают антиоксидантный эффект и стимулируют обмен железа.

Ключевые слова: гепатит, антиоксиданты, свободные радикалы, малоновый диальдегид, каталаза, диеновые конъюгаты, обмен железа, трансферрин, липиды.

Введение. Потенциальная опасность воздействия токсинов на организм обусловлена активированием свободнорадикальных реакций, дальнейшим формированием тканевой гипоксии и нарушением детоксикационной функции печени. Система антиоксидантной защиты организма достаточно эффективна, но не рассчитана на длительное воздействие, сопровождающееся истощением и прекращением защитных механизмов [1]. Нарушение процессов свободнорадикального окисления является одним из ведущих компонентов патогенеза заболеваний печени различной этиологии.

Также печень является органом, депонирующим железо, но в высокой концентрации оно может оказывать токсическое действие и

способствовать перекисному окислению липидов [2].

Железо – мощный стимулятор перекисного окисления липидов. Оно является побудителем для запуска окислительных реакций, участвует в процессах регенерации и способствует выведению токсинов, но в больших количествах железо можно обнаружить на последних стадиях гепатита печени [3, 4]. Поэтому учет такого значимого показателя при подозрении на гепатит является необходимым.

Цель исследования. Изучение состояния процессов свободнорадикального окисления липидов, активности антиоксидантной системы и их связи с обменом железа в организме белых крыс с экспериментальным ге-

патитом, а также после применения гепатопротекторов.

Материалы и методы. Исследования проводили в лаборатории кафедры «Морфология, патология животных и биология» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова».

Для исследований были сформированы 4 группы белых крыс линии Wistar: масса тела – 180–200 г, возраст – 3 мес. Животных подбирали в группы по принципу аналогов, по 6 крыс в каждой.

Для моделирования экспериментального гепатита животным первой, второй и третьей групп внутрибрюшинно вводили 50 % раствор четыреххлористого углерода (CCl_4) на оливковом масле из расчета 1 мл на кг массы тела 2 раза в неделю в течение 20 дней.

Первой и второй группе животных вводили препараты «Берлитион» и «Легалон М» внутримышечно в дозе 0,2 мл на животное 1 раз в сутки в течение 30 дней. Третьей группе животных препараты не вводили, четвертая группа служила контролем.

Декапитацию животных проводили на 35-е сут в соответствии с Европейской директивой по защите животных, используемых в научных целях [5].

В качестве методов диагностики экспериментального гепатита проводили анализ показателей сыворотки крови лабораторными методами.

Определение содержания малонового диальдегида (МДА) проводили с помощью тиобарбитуровой кислоты [6]. Уровень диеновых конъюгатов (ДК) определяли спектрофотометрическим методом [7]. Активность каталазы – по методу М.А. Королюка [8].

Уровень сывороточного железа (СЖ), общую и ненасыщенную железосвязывающую способность (ОЖСС и НЖСС соответственно) сыворотки крови определяли фотометрическим методом [8].

Цифровой материал подвергался статистической обработке с вычислением критерия Стьюдента на персональном компьютере.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования по содержанию диеновых конъюгатов в сыворотке представлены на рис. 1.

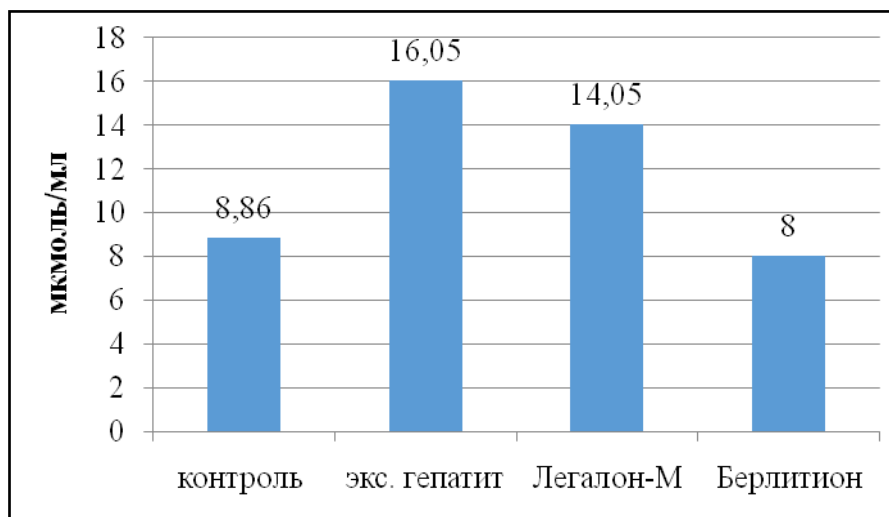


Рис. 1. Содержание диеновых конъюгатов в сыворотке крови в тканях внутренних органов белых крыс при экспериментальном гепатите, мкмоль/мл

Установлено, что при экспериментальном гепатите уровень ДК составил $16,05 \pm 0,51$ мкмоль/мл, что в 1,8 раза выше, чем у здоровых животных ($8,86 \pm 0,54$ мкмоль/мл) (рис. 1). После введения препаратов «Легалон М» и «Берлитион» концентрация ДК

снизилась на 58,6 % ($14,05 \pm 0,87$ мкмоль/мл) и 2 раза ($8,0 \pm 0,17$ мкмоль/мл) соответственно по сравнению с животными с экспериментальным гепатитом. Возможно, это связано

со способностью изучаемых препаратов ингибировать липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты с подавлением лейкотриенов B_4 в купферовских клетках. Установлено, что происходит подавление активации NF- κ B и его киназ, что также вносит

дополнительный вклад в молекулярные механизмы антиоксидантного эффекта [9].

Результаты исследований по влиянию препаратов «Легалон М» и «Берлитион» на уровень МДА в организме белых крыс представлены в табл. 1.

Таблица 1

Влияние препаратов «Легалон М» и «Берлитион» на содержание малонового диальдегида в тканях внутренних органов белых крыс при экспериментальном гепатите, нмоль/г

Внутренние органы	Здоровые животные	Экспериментальный гепатит	«Легалон М»	«Берлитион»
Сыворотка крови	7,95±0,31	14,87±0,07*	8,06±0,04	7,70±0,18
Печень	14,12±1,24	38,72±2,33*	18,91±0,10*	13,90±0,81
Почки	13,43±1,42	25,57±1,15*	14,14±0,76	12,03±0,23
Легкие	12,95±0,66	26,12±2,24*	17,28±0,19*	15,59±0,19*
Головной мозг	11,64±0,72	22,0±0,62*	13,05±0,20*	11,99±0,02
Сердце	8,39±0,37	16,03±0,87*	11,26±0,31*	11,07±0,30*
Мышцы	7,12±0,65	12,93±1,00*	9,18±0,26*	8,22±0,17
Желудок	8,33±0,72	15,92±1,76*	12,23±0,20*	12,00±0,21*
Тонкий кишечник	4,41±0,53	9,00±0,97*	4,64±0,18	4,63±0,20
Толстый кишечник	7,12±0,47	13,32±1,13*	8,87±0,18	8,09±0,15

Примечание. * – достоверность различий относительно здоровых животных ($p \leq 0,05$).

Анализируя результаты исследований, представленные в табл. 1, можно сделать вывод, что у животных с экспериментальным гепатитом по сравнению со здоровыми животными произошло усиление процессов перекисидации: в печени – в 2,7 раза; в почках – на 90,3 %; в легких – в 2 раза; в головном мозге – в 2 раза; в сердце – на 91 %; в мышцах – на 81,6 %; в желудке – на 91,1 %; в тонком кишечнике – в 2 раза; в толстом кишечнике – на 87,1 % и в сыворотке крови – на 87 %.

После введения препаратов «Легалон М» и «Берлитион» произошло снижение содержания МДА в печени по сравнению животными с экспериментальным гепатитом в 2 и 2,7 раза соответственно. Подобный эффект препаратов, возможно, связан с переводом свободных радикалов в печени в менее токсичные соединения.

В почках после введения препаратов «Легалон М» и «Берлитион» содержание МДА понизилось на 5,2 и 10,4 % соответственно. Очевидно, что усиление перекисидации липидов связано с токсическим поражением почек и вероятным нарушением синтеза и секреции эритропоэтинов, что ведет к снижению интенсивности эритропоэза и уменьшению количества эритроцитов [10].

В легких после лечения «Легалон М» и «Берлитион» содержание МДА понизилось на 33,4 и 20,4 % соответственно. Анатомофизиологические особенности легких уже изначально способствуют развитию окислительного стресса, и прежде всего за счёт непосредственного контакта с кислородом атмосферного воздуха, высоких концентраций субстрата окисления ненасыщенных жирных кислот и присутствия в дыхательных путях нейтрофилов и альвеолярных макрофа-

гов, продуцирующих активные формы кислорода [11].

Значительные изменения произошли в сердечной мышце. Так, после введения препаратов «Легалон М» и «Берлитион» уровень МДА повысился примерно на 30 % относительно животных, которым препараты не вводили.

В мышечной ткани и стенке желудка у крыс с экспериментальным гепатитом концентрация МДА составила $12,93 \pm 1,00$ и $15,92 \pm 1,76$ нмоль/г. После введения препара-

тов концентрация МДА понизилась примерно на 33 и 23 % соответственно относительно животных, которым препарат не вводили. После введения «Берлитиона» и «Легалона М» показатели содержания МДА в тканях кишечника и сыворотке крови вернулись к показателям здоровых животных.

Далее мы изучили активность фермента каталазы в сыворотке крови и тканях внутренних органов белых крыс после введения препаратов. Результаты исследований представлены в табл. 2.

Таблица 2

Активность каталазы в тканях внутренних органов белых крыс с экспериментальным гепатитом, ммоль/л

Внутренние органы	Контроль	Экспериментальный гепатит	«Легалон М»	«Берлитион»
Сыворотка крови	$19,97 \pm 0,53$	$26,87 \pm 0,65^*$	$25,19 \pm 1,25^*$	$26,22 \pm 0,36^*$
Печень	$64,75 \pm 1,15$	$148,79 \pm 3,01^*$	$84,61 \pm 1,51^*$	$81,93 \pm 0,48^*$
Почки	$62,52 \pm 1,23$	$133,66 \pm 2,54^*$	$75,72 \pm 3,05^*$	$65,63 \pm 0,80$
Легкие	$40,12 \pm 2,02$	$56,83 \pm 1,01^*$	$44,31 \pm 1,03$	$45,13 \pm 0,42$
Головной мозг	$12,63 \pm 0,99$	$17,99 \pm 1,00^*$	$17,04 \pm 0,71^*$	$16,95 \pm 0,20^*$
Сердце	$19,83 \pm 1,03$	$38,12 \pm 0,96^*$	$20,32 \pm 0,27$	$19,19 \pm 0,09$
Мышцы	$27,15 \pm 0,66$	$47,13 \pm 0,48^*$	$29,85 \pm 0,65$	$27,59 \pm 0,20$
Желудок	$17,23 \pm 1,27$	$24,99 \pm 0,99^*$	$21,57 \pm 0,55^*$	$22,94 \pm 0,28^*$
Тонкий кишечник	$16,13 \pm 1,00$	$26,01 \pm 1,11^*$	$17,87 \pm 0,36$	$17,22 \pm 0,42$
Толстый кишечник	$17,21 \pm 0,96$	$25,81 \pm 1,12^*$	$19,75 \pm 0,74$	$17,55 \pm 0,16$

Примечание. * – достоверность различий относительно здоровых животных ($p \leq 0,05$).

После введения препарата «Легалон М» произошло снижение активности фермента по сравнению с крысами с экспериментальным гепатитом: в печени – на 43,1 %; в почках – на 76,5 %; в легких – на 28,3 %; в сердце – на 87,6 %; в мышцах – на 57,9 %; в желудке – на 15,9 %; в стенке тонкого кишечника – на 45,6 %; в стенке толстого кишечника – на 30,7 %. После введения препарата «Берлитион» активность фермента снизилась: в печени – на 44,9 %; в почках – примерно в 2 раза; в легких – на 25,92 %; в сердце – на 98,5 %; в мышечной ткани – на 70,1 %; в желудке –

на 8,9 %; в тонком кишечнике – на 51,0 % и в стенке толстого кишечника – на 47,1%.

В сыворотке крови и ткани головного мозга снижения активности каталазы не обнаружено.

В многочисленных исследованиях показано, что терапевтические дозы гепатопротекторов стимулируют антиоксидантную систему и в конечном итоге уменьшают интенсивность свободнорадикальных процессов. Проникая внутрь клеток, действующие вещества гепатопротекторов связываются с содержащимися там полиненасыщенными жирными кислотами и активируют деятельность

собственной глутатионовой системы, которая в свою очередь обладает мощным антиоксидантным эффектом [13].

Учитывая тот факт, что в метаболизме железа печень играет ключевую роль, мы изучили влияние препаратов «Легалон М» и «Берлитион» на некоторые показатели обмена железа (табл. 3).

Концентрация СЖ и уровень трансферрина в сыворотке крови у животных с экспериментальным гепатитом после введения препаратов «Берлитион» и «Легалон М» достоверно не изменились. Важное биологическое значение трансферрина для организма определяется его защитной функцией.

Таблица 3

Влияние препаратов на обмен железа в организме крыс

Группа животных	СЖ, мкмоль/л	ОЖСС, мкмоль/л	КНТ, %	НЖСС, мкмоль/л	Трансферрин, г/л
Контроль	109,10±3,17	49,10±1,6	45,00	50,90±1,23	2,57±0,11
Экспериментальный гепатит	115,99±2,08	64,98±0,36*	56,02	61,41±2,78*	2,00±0,78
«Берлитион»	101,03±2,01*	57,28±1,86*	56,69	59,81±2,96*	2,65±0,16
«Легалон М»	100,43±5,15	58,04±1,33*	57,79	53,05±1,14	2,64±0,33

Примечание. * – достоверность различий относительно контроля ($p \leq 0,05$).

Железо сыворотки крови, связанное и способное связаться, как известно, определяет ОЖСС. У животных с экспериментальным гепатитом ОЖСС составила $64,98 \pm 0,36$ мкмоль/л, после введения «Берлитиона» и «Легалона М» этот показатель понизился на 13,4 и 12,0 % соответственно, однако данный показатель оставался выше, чем у здоровых животных. Понижение ОЖСС является первым признаком истощения доступных запасов ионов железа в периферической крови экспериментальных животных [14].

Коэффициент насыщения трансферрином (КНТ) у животных с экспериментальным гепатитом составил 56,02 %, после введения препаратов данный показатель повысился до 57,79 % («Легалон М») и 56,69 % («Берлитион»).

Заключение. Препараты «Легалон М» и «Берлитион» обладают выраженным антиоксидантным эффектом. При экспериментальном гепатите уровень диеновых конъюгатов повысился в 1,8 раза по сравнению со здоровыми животными. После введения препаратов «Легалон М» и «Берлитион» концентрация диеновых конъюгатов снизилась на 58,6 % и в 2 раза по сравнению с показателями животных с экспериментальным гепатитом.

Установлено, что содержание малонового диальдегида достоверно повысилось во всех тканях. После введения препаратов «Легалон М» и «Берлитион» произошло снижение содержания малонового диальдегида в печени, по сравнению с животными с экспериментальным гепатитом, в 2,0 и 2,7 раза, в почках – на 5,2 и 10,4 %, в легких – на 33,4 и 20,4 %, в мышечной ткани – на 41 и 30 % соответственно. В тканях кишечника и сыворотке крови уровень МДА вернулся к показателям здоровых животных.

У животных с экспериментальным гепатитом активность каталазы значительно увеличилась по сравнению с контролем. После введения препаратов «Легалон М» и «Берлитион» произошло снижение активности фермента: в печени – на 30,7 и 26,5 %; почках – на 15,6 и 5,0 %; в легких – на 10,4 и 12,5 %; в головном мозге – на 34,9 и 34,2 %; в желудке – на 25,2 и 33,1 % соответственно.

У животных с экспериментальным гепатитом наблюдается сбой обмена железа в организме. После введения препаратов крысам с экспериментальным гепатитом наблюдается активация обмена железа в организме.

Литература

1. Жерлицын С.Н. Обзор встречаемости и классификация основных заболеваний печени у животных. Международный научно-исследовательский журнал. 2016; 2 (44): 40–42.
2. Бурцева С.В., Рудишин О.Ю. Современные биологические и биохимические методы исследования в зоотехнии: учебное пособие. Барнаул: АГАУ; 2014. 7216.
3. Fuqua B.K., Vulpe C.D., Anderson G.J. Intestinal iron absorption. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2012; 26 (2–3): 115–119.
4. Баркова Д.А., Пудовкин Н.А. Особенности свободнорадикального окисления липидов при хроническом циррозе печени. Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2018; 2 (234): 40–44.
5. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance); European Commission: Brussels. 2010.
6. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. М.: Медицина; 1977: 66–68.
7. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Методы определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. Современные методы в биохимии. М.: Медицина; 1977: 63–64.
8. Королюк М.А. Медицинская биохимия. Лабораторное дело. 1988; 1: 40–41.
9. Меньшиков В.В., ред. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник. М.: Медицина; 1987.
10. Романова Е.И. Современные аспекты гепатопротективной терапии. Проблемы здоровья и экологии. 2007; 2 (12): 42–50.
11. Джигоев И.Г. Функциональные и морфологические особенности почек и состояние антиоксидантной системы при экспериментальной острой почечной недостаточности. Фундаментальные исследования. 2013; 9–3: 346–350.
12. Полунина О.С. О роли активации процессов липопероксидации и состояния активности антиоксидантной системы крови и плевральной жидкости у больных с плевритами различного генеза. Вестник Астраханского государственного технического университета. 2006; 3 (32): 289–296.
13. Осипов Б.Б. Влияние озонотерапии на показатели окислительного стресса и антиоксидантных механизмов при экспериментальном циррозе печени. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2018; 1 (17): 34–42.
14. Пудовкин Н.А. Свободнорадикальные процессы в организме разных видов животных и пути их коррекции железо- и селенсодержащими препаратами: дис. ... д-ра биол. наук. Казань; 2016. 290.

CHARACTERISTICS OF FREE RADICAL LIPID PEROXIDATION AND ITS CONNECTION WITH IRON EXCHANGE IN EXPERIMENTAL HEPATITIS THERAPY

N.A. Pudovkin, D.A. Barkova

Saratov State Vavilov Agrarian University

e-mail: niko-pudovkin@yandex.ru

The purpose of the work is to study the processes of free radical lipid peroxidation, antioxidant system activity and their connection with the iron metabolism in white rats with experimental hepatitis, and after the use of hepatoprotectors.

Materials and Methods. Studies were conducted on white Wistar rats: body weight – 180–200 g, age – 3 months. “Berlition” and “Legalon M” were administered intramuscularly, 0.2 ml per animal once a day (30 days). The authors registered the content of malonic dialdehyde (MDA), diene conjugates, catalase activity, serum iron level, total and unsaturated iron binding capacity.

Results. In experimental animals, the level of diene conjugates increased 1.8 times if compared with healthy ones. After the administration of “Legalon M” and “Berlition”, the concentration of diene conjugates decreased by 58.6 % (by half) compared with the experimental animals. It was established that the malondialdehyde content significantly increased in all tissues. After the administration of “Legalon M” and “Berlition”, the malondialdehyde content decreased in the liver, lungs and muscle tissues.

In the tissues of the intestine and in the blood serum, MDA level resolved to that of healthy animals. In experimental animals, catalase activity increased significantly if compared with healthy ones. After "Legalon M" and "Berlition" administration there was a decrease in enzyme activity in all body tissues. In animals with experimental hepatitis, there was a failure of iron metabolism in the body. The authors observed activation of iron metabolism in the body after drug administration to rats with experimental hepatitis.

Conclusions. "Legalon M" and "Berlition" have an antioxidant effect and stimulate iron metabolism.

Keywords: hepatitis, antioxidants, free radicals, malonic dialdehyde, catalase, diene conjugates, iron metabolism, transferrin, lipids.

References

1. Zherlitsyn S.N. Obzor vstrechaemosti i klassifikatsiya osnovnykh zabolevaniy pecheni u zhivotnykh [Review on incidence and classification of major liver diseases in animals]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2016; 2 (44): 40–42 (in Russian).
2. Burtseva S.V., Rudishin O.Yu. *Sovremennye biologicheskie i biokhimicheskie metody issledovaniya v zootekhnii: uchebnoe posobie* [Modern biological and biochemical research methods in animal science: Textbook]. Barnaul: AGAU; 2014. 7216 (in Russian).
3. Fuqua B.K., Vulpe C.D., Anderson G.J. Intestinal iron absorption. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2012; 26 (2–3): 115–119.
4. Barkova D.A., Pudovkin N.A. Osobennosti svobodnoradikal'nogo okisleniya lipidov pri khronicheskom tsirroze pecheni [Characteristics of free radical lipid peroxidation in chronic liver cirrhosis]. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Baumana*. 2018; 2 (234): 40–44 (in Russian).
5. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance); European Commission: Brussels. 2010.
6. Stal'naya I.D. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty [Method for malonic dialdehyde determination by means of thiobarbituric acid]. *Sovremennye metody v biokhimii*. Moscow: Meditsina; 1977: 66–68 (in Russian).
7. Stal'naya I.D., Garishvili T.G. Metody opredeleniya dienovoy kon'yugatsii nenasyshchennykh vysshikh zhirnykh kislot [Methods for determination of diene conjugation of unsaturated higher fatty acids]. *Sovremennye metody v biokhimii*. Moscow: Meditsina; 1977: 63–64 (in Russian).
8. Korolyuk M.A. Meditsinskaya biokhimiya [Medical biochemistry]. *Laboratornoe delo*. 1988; 1: 40–41 (in Russian).
9. Men'shikov V.V. *Laboratornye metody issledovaniya v klinike: spravochnik* [Laboratory research methods in the clinic: Reference book]. Moscow: Meditsina; 1987 (in Russian).
10. Romanova E.I. Sovremennye aspekty gepatoprotektivnoy terapii [Modern aspects of hepatoprotective therapy]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2007; 2 (12): 42–50 (in Russian).
11. Dzhioev I.G. Funktsional'nye i morfologicheskie osobennosti pochk i sostoyanie antioksidantnoy sistemy pri eksperimental'noy ostroy pochechnoy nedostatochnosti [Functional and morphological features of the kidneys and antioxidant system under experimental acute renal failure]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 9–3: 346–350 (in Russian).
12. Polunina O.S. O roli aktivatsii protsessov lipoperoksidatsii i sostoyaniya aktivnosti antioksidantnoy sistemy krovi i plevral'noy zhidkosti u bol'nykh s plevritami razlichnogo geneza [Activation of lipid peroxidation processes and the activity of the antioxidant blood system and pleural fluid in patients with pleurisy of various origins]. *Vestnik Astrakhanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2006; 3 (32): 289–296 (in Russian).
13. Osipov B.B. Vliyanie ozonoterapii na pokazateli okislitel'nogo stressa i antioksidantnykh mekhanizmov pri eksperimental'nom tsirroze pecheni [Effect of ozone therapy on oxidative stress indicators and antioxidant mechanisms in experimental liver cirrhosis]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018; 1 (17): 34–42 (in Russian).
14. Pudovkin N.A. *Svobodnoradikal'nye protsessy v organizme raznykh vidov zhivotnykh i puti ikh korrektsii zhelezo- i selenosoderzhashchimi preparatami* [Free radical processes in the body of different animals and ways of their correction with iron and selenium-containing drugs]: dis. ... d-ra biol. nauk. Kazan'; 2016. 290 (in Russian).

УДК 618.3-06:618.396:618.2-071.1:616.8-009.24:6616-092.19
DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-53-59

ИНГИБИН А и β -ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА КАК ПРЕДИКТОРЫ РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА СРОКЕ 16–18 НЕДЕЛЬ ГЕСТАЦИИ*

Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Д.П. Телицын

БУ ВО «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия

e-mail: telicyndenis@gmail.com

Целью исследования явилось изучение уровней β -хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) и ингибина А как прогностических критериев развития ранней преэклампсии на сроке 16–18 нед. гестации.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 60 пациенток с одноплодными беременностями, прошедшие первый пренатальный скрининг на сроке 11–13 нед. беременности, отобранные из 300 больных методом сплошной выборки. Согласно течению и исходу беременности пациентки были разделены на 2 группы: первая группа – 45 чел. с неосложненным течением беременности, вторая группа – 15 чел. с развившейся преэклампсией до 34-й нед. На основании расчета индивидуального риска развития преэклампсии до 34-й нед. беременности по результатам программы Astraia ($>1:300$) пациентки на сроке 16–18 нед. гестации дополнительно прошли исследование, включающее определение ингибина А и β -ХГЧ.

Результаты. В обеих группах преобладали отягощенные акушерские и соматические анамнезы. В группе с развившейся преэклампсией до 34-й нед. достоверно чаще встречались миома матки и эктопия шейки матки, а также преобладала угроза прерывания беременности во II триместре. В группе с развившейся преэклампсией до 34-й нед. значения β -ХГЧ и ингибина А составили соответственно >35 нг/мл и >260 пг/мл, что было достоверно больше, чем в группе неосложненного течения беременности.

Выводы. Рассчитанный по программе Astraia индивидуальный риск развития преэклампсии до 34-й нед. $>1:300$ и повышенные уровни ингибина А и β -ХГЧ можно считать предикторами развития ранней преэклампсии.

Ключевые слова: ранняя преэклампсия, ингибин А, β -хорионический гонадотропин человека.

Введение. Преэклампсия возникает в 2–5 % беременностей и является ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1].

Учитывая многофакторную причинность возникновения преэклампсии, наиболее перспективным представляется использование расширенной скрининговой модели, включающей в себя комбинацию данных о материнском анамнезе и биофизических и биохимических маркеров [2].

В нашем предыдущем исследовании уровень ингибина А на сроке гестации 30 нед. у пациенток с начальными формами проявления преэклампсии, у которых в последующем развивалась преэклампсия до 34-й нед. беременности, значения ингибина А составили ≥ 2000 пг/мл [3]. На основании полученных данных было сделано предположение, что ингибин А, секретируемый плацентой во время беременности, может указывать на возникновение патологических состояний, которые связаны с нарушением ангиогенеза в плацентарном ложе, на доклиническом этапе.

D. Hui et al. было продемонстрировано использование ингибина А в качестве прогностического маркера преэклампсии в комбинации с α -фетопротеином, β -хорионическим гонадотропином (β -ХГЧ) и неконъюги-

* Исследование выполнено в рамках гранта РФФИ № 18-415-860006 «Влияние генетического полиморфизма и эндотелий-опосредованных факторов на формирование тяжелых плацентарных нарушений при ранней и поздней преэклампсии. Патогенетические подходы к превентивной и персонифицированной терапии».

рованным эстриолом, однако авторы отмечают неоднородность используемой выборки, отсутствие сведений об акушерском анамнезе и течении настоящей беременности и, как следствие, низкую прогностическую значимость данного теста в отношении развития ранней преэклампсии [4].

Существует большое количество противоречий, свидетельствующих о неоднозначной роли данных показателей в прогнозе развития ранней преэклампсии. Так, одни авторы указывают на низкую прогностическую значимость маркеров, использованных в модели, включающей в качестве фактора риска преждевременные роды [5].

Другими исследованиями, наоборот, установлено увеличение прогностической ценности теста с использованием данных маркеров, однако он, по заключению авторов, может работать только в условиях абсолютного знания анамнеза пациентки и течения беременности по триместрам [6].

Учитывая появление в крови беременной ингибина А, совпадающее с выходом яйцеклетки на 9-й день оплодотворения, его повышение происходит одновременно с нарастанием концентрации β -ХГЧ. В последующем стимулирование выработки β -ХГЧ осуществляется за счет активина А, который относится, как и ингибин А, к β -семейству трансформирующего фактора роста. Предполагается, что повышенный уровень β -ХГЧ стимулирует повышение ингибина А [7].

Учитывая многообразие выводов об использовании маркеров II пренатального скрининга в выявлении хромосомных анеуплоидий, логично было бы предположить целесообразность использования совокупности материнского анамнеза, показателей скрининга I триместра и изолированного использования β -ХГЧ и ингибина А в начале II триместра для прогнозирования развития ранней преэклампсии. Возможно, приведенный в литературе в качестве маркера развития преэклампсии увеличенный уровень β -ХГЧ (>2 МоМ) во II триместре [8] может иметь более высокую прогностическую ценность совместно с ингибином А.

Таким образом, представляет интерес одновременное изучение β -ХГЧ и ингиби-

на А в качестве маркеров развития ранней преэклампсии.

Цель исследования. Изучение уровней β -ХГЧ и ингибина А как прогностических критериев развития ранней преэклампсии на сроке 16–18 нед. гестации.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 60 пациенток с одноплодными беременностями, прошедшие первый пренатальный скрининг на сроке 11–13 нед. беременности в Сургутском клиническом перинатальном центре за период с 01.01.2018 по 28.12.2018, отобранные из 300 больных методом сплошной выборки.

Гестационный возраст рассчитывался на основе данных о копчико-теменном размере (КТР), полученных во время выполнения ультразвукового исследования в I триместре. Регистрировались данные о материнском анамнезе и факторах риска, уровне артериального давления (АД), доплерометрии маточных артерий, концентрации в плазме β -ХГЧ и ассоциированного с беременностью протеина плазмы-А (PAPP-A). Измерение проводилось с использованием клинической технологической платформы для скрининга с произвольной выборкой и соответствующими наборами реагентов DELFIA® Xpress FreeBhCG и DELFIA® Xpress PAPP-A (Wallac Oy, Финляндия) на анализаторе DELFIA® Xpress (Финляндия). Исходные данные конвертировались исходя из гестационного возраста, веса матери, этнической принадлежности, курения и метода наступления беременности. Расчет рисков проводился с помощью программы Astraia software for women's health (Германия). Критерием включения пациенток в исследование с помощью квадрата-теста на сроке 16–18 нед. был рассчитанный индивидуальный риск развития преэклампсии до 34-й нед. беременности, превышающий 1:300, согласно данным I пренатального скрининга.

На сроке 16–18 нед. пациентки направлялись на II пренатальный скрининг, включающий определение уровней β -ХГЧ и ингибина А.

Измерение β -ХГЧ (нг/мл) проводилось иммунофлюоресцентным методом с помощью набора реагентов DELFIA® Xpress kit

на анализаторе идентичной фирмы. Для определения ингибина А (пг/мл) применялся иммуноферментный анализ, основанный на принципе «сэндвич», проведенный на аппарате Access с использованием реактивов Access Inhibin A.

По результатам течения беременности пациентки были разделены на две группы: первая группа – 45 чел. с неосложненным течением физиологической беременности, вторая группа – 15 чел. с развившейся преэклампсией до 34-й нед.

Критериями постановки диагноза преэклампсии служили артериальная гипертензия с систолическим АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и/или диастолическим АД ≥ 90 мм рт. ст. (после 20-й нед.) в сочетании с протеинурией ($\geq 0,3$ г/л белка в суточной моче).

Данные о течении и исходе беременностей собирались в ходе проспективного наблюдения за пациентками, родоразрешенными в Сургутском клиническом перинатальном центре. Выяснялись срок и метод родоразрешения, масса ребенка при рождении.

Исследование выполнялось на базе медицинских организаций при положительном решении этического комитета организации, при соблюдении этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и директивах Европейского сообщества (8/609ЕС), с получением добровольного информированного согласия на участие в комплексном исследовании.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica-10. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медиан

ны (Me), верхнего (75 %) и нижнего (25 %) квартилей: Me (Q1–Q3). Статистически значимыми считались значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Распределение пациенток по возрасту представлено в табл. 1. Преобладающее большинство женщин в обеих группах имели возраст от 25 до 34 лет.

При анализе анамнеза пациенток обеих групп была выявлена следующая патология (табл. 2).

Как видно из представленных данных, в обеих группах наблюдались пациентки с отягощенным гинекологическим, соматическим и акушерским анамнезом, что являлось следствием включения в исследование беременных, имеющих факторы риска развития преэклампсии и повышенный индивидуальный риск развития преэклампсии до 34-й нед. по программе Astraia. При структурном анализе выявлено достоверное ($p < 0,05$) преобладание в гинекологическом анамнезе миомы матки и эктопии шейки матки во 2-й группе. Также во 2-й группе отмечалось достоверно большее количество пациенток с различной соматической и акушерской патологией.

При анализе течения беременности было выявлено, что в I триместре угроза прерывания беременности наблюдалась у 10 (22,2 %) пациенток 1-й группы и 4 (26,7 %) женщин 2-й группы ($p > 0,05$); во II триместре – у 8 (17,8 %) и 7 (46,7 %) пациенток соответственно ($p < 0,05$).

Наличие отягощенного течения I и II триместра может являться дополнительным критерием для выделения пациенток в группу риска по развитию преэклампсии.

Результаты проведенного исследования, включающего определение уровней β -ХГЧ и ингибина А, представлены в табл. 3.

Таблица 1

Распределение пациенток по возрасту, n (%)

Возраст, годы	1-я группа, n=45	2-я группа, n=15
18–24	4 (8,9)	2 (13,3)
25–29	21 (46,7)	8 (53,3)
30–34	17 (37,7)*	4 (26,7)
35–40	3 (6,7)	1 (6,7)

Примечание. * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Таблица 2

**Структура гинекологических, соматических и акушерских заболеваний
обследуемых пациенток, n (%)**

Патология	1-я группа, n=45	2-я группа, n=15
Гинекологические заболевания		
Субсерозная миома матки	2 (4,4)	2 (13,3)**
Эктопия шейки матки	3 (6,7)	3 (20,0)**
Заболевания, передающиеся половым путем	6 (13,3)	2 (13,3)
Неотягощенный анамнез	34 (75,6)*	8 (53,3)
Соматические заболевания		
Сердечно-сосудистые заболевания	4 (8,9)	5 (33,3)**
Патология почек	8 (17,8)	4 (26,7)*
Сахарный диабет	5 (11,1)	3 (20,0)*
Носительство генов тромбофилии	7 (15,5)	6 (40,0)**
Гипотиреоз субклинический	15 (33,3)	7 (46,7)*
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	7 (15,5)	4 (26,7)*
Неотягощенный анамнез	7 (15,5)	2 (13,3)
Акушерская патология		
Невынашивание беременности	31 (68,9)	9 (60,0)
Преэклампсия	4 (8,9)	2 (13,3)*
Отслойка плаценты	3 (6,7)	2 (13,3)*
ЭКО	1 (2,2)	0
Неотягощенный анамнез	10 (22,2)*	2 (13,3)

Примечание. Статистически значимые различия между группами при: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

Таблица 3

**Показатели II пренатального скрининга на сроке 16–18 нед. беременности
и показатели ребенка при рождении, Me (Q1–Q3)**

Показатели	1-я группа, n=45	2-я группа, n=15
β -ХГЧ, нг/мл	10,65 (5,6–15,7)	43,5 (35,7–67,5)**
Ингибин А, пг/мл	153,0 (121,0–186,0)	378,0 (290,0–450,0)**
Срок родов, нед.	39 (38–40)	33 (30–33,5)*
Вес при рождении, г	3350 (3050–3646)	1460 (1342–1912)*
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы	8 (8–8)	6 (6–7)*
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы	9 (9–9)	7 (7–8)*

Примечание. Статистически значимые различия между группами при: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

Приведенные данные показывают, что в 1-й группе концентрация β -ХГЧ и ингибина А на сроке 16–18 нед. беременности была достоверно более низкой, чем во 2-й группе.

Анализ уровня β -ХГЧ во 2-й группе показывает, что при значениях ≥ 35 нг/мл риск развития ранней преэклампсии повышается, при показателях < 30 нг/мл – уменьшается. Анализ содержания ингибина А свидетельствует, что при значениях ≥ 260 пг/мл риск развития ранней преэклампсии увеличивается, при значениях < 200 пг/мл – уменьшается.

Таким образом, проведенным проспективным исследованием установлены факторы риска развития преэклампсии: наличие экстрагенитальных заболеваний, а также осложненное течение беременности в I и II триместрах, что согласуется с результатами нашего исследования [9].

Учитывая механизм появления ингибина А в крови беременных, можно предположить, что увеличение продукции данного маркера у женщин с развивающейся ранней преэклампсией связано с нарушением нормального формирования плаценты на ранних сроках беременности. Являясь пептидом с молекулярной массой 32 000 Да, ингибин А в течение I триместра секретируется плодом, плацентой и плодными оболочками. В течение беременности уровень ингибина А повышается до 10-й нед., несколько снижается с 10-й по 15-ю нед., остается стабильным с 15-й по 25-ю нед., затем повторно возрастает до пиковых значений перед родами [10]. Учитывая стабильные показатели при неосложненном течении беременности, повышение уровня ингибина А, определение которого может быть без больших трудностей осу-

ществлено в практической деятельности, может служить основанием для выделения пациентки в группу риска по развитию преэклампсии.

Обращает на себя внимание совместное повышение β -ХГЧ и ингибина А у пациенток с развившейся преэклампсией до 34-й нед. На данную закономерность также указывает исследование, проведенное другими авторами [11, 12]. Возможно, предположение о повышении ингибина А за счет увеличенного уровня β -ХГЧ в крови матери является верным, что указывает на прогностическую роль ингибина А при повреждении плаценты.

Важным параметром в нашем исследовании было формирование группы риска по развитию преэклампсии на основе готового расчета программой Astraia индивидуального риска по развитию преэклампсии до 34-й нед. ($> 1:300$). Данный скрининг является частью программы I пренатального скрининга и представляет собой стандартизированный метод, что упрощает выявление пациенток высокого риска.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование показало, что на сроке 16–18 нед. беременности возможно прогнозирование развития ранней преэклампсии. Принадлежность беременных к группе риска определяется расчетом индивидуального риска развития преэклампсии до 34-й нед. по программе Astraia в I пренатальном скрининге, осложненным течением I и начала II триместра в совокупности со значениями ингибина А ≥ 260 пг/мл и β -ХГЧ ≥ 35 нг/мл на сроке 16–18 нед. гестации.

При полученных значениях ингибина А ≤ 200 пг/мл и β -ХГЧ ≤ 30 нг/мл вероятность развития преэклампсии до 34-й нед. низкая.

Литература

1. Сидорова И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; 15 (2): 4–9.
2. Kleinrouweler C.E., Cheong-See F.M., Collins G.S., Kwee A., Thangaratinam S., Khan K.S. Prognostic models in obstetrics: available, but far from applicable. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 214 (1): 79–90. E36.
3. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Телицын Д.П. Ингибин А в прогнозировании ранних преэклампсий. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017; 16 (2): 21–25.
4. Hui D., Okun N., Murphy K. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2012; 34 (2): 142–153.

5. Hee L. Likelihood ratios for the prediction of preterm delivery with biomarkers. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011; 90 (11): 1189–1199.
6. Metcalfe A., Langlois S., Macfarlane J., Vallance H., Joseph K.S. Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors. *Prenat. Diagn.* 2014; 34 (2): 172–179.
7. Sibai B.M., Koch M.A., Freire S. Serum inhibin-A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and / or chronic hypertension: Are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199: 268e1–e9.
8. Sirikunlai P., Wanapirac C., Sirichotiyaku S., Tongprasert F., Srisupundit K., Luewan S., Traisrisilp K., Tongsong T. Association between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. *J. of Obstet. Gynecol.* 2016; 36: 178–182.
9. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Телицын Д.П. Ретроспективный анализ ранних преэклампсий в Сургутском клиническом перинатальном центре. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2017; 4 (34): 17–21.
10. Birdsall M., Ledger W., Groome N., Abdalla H., Muttukrishna S. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1557–1560
11. Lambert-Messerlian G.M., Silver H.M., Petraglia F., Luisi S., Pezzani I., Maybruck W.M., Hogge W.A., Hanley-Yanez K., Roberts J.M., Neveux L.M., Canick J.A. Second-trimester levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and inhibin A as predictors of preeclampsia in the third trimester of pregnancy. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2000; 7 (3): 170–174.
12. Staff A.C. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension. An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2011; 1 (1): 28–42.

INHIBIN A AND HUMAN β -CHORIONIC GONADOTROPIN AS PREDICTORS OF EARLY PRE-ECLAMPSIA AT 16–18 WEEKS OF PREGNANCY

L.D. Belotserkovtseva, L.V. Kovalenko, D.P. Telitsyn

Surgut State University, Surgut, Russia

e-mail: telicyndenis@gmail.com

The aim of the study was to examine the levels of human β -chorionic gonadotropin (β -hCG) and inhibin A, as prognostic criteria for the development of early pre-eclampsia at 16–18 weeks of pregnancy.

Materials and Methods. The prospective study included 60 patients with singlet pregnancies who underwent their first prenatal screening at 11–13 weeks. The patients were selected from 300 patients using continuous sampling method. According to the gestation course and outcome, the patients were divided into 2 groups: group 1 included 45 women with uncomplicated birth, group 2 consisted of 15 women with pre-eclampsia which developed before the 34th week. Based on calculations of the individual pre-eclampsia risks up to the 34th week of pregnancy according to the results of Astraia program (>1:300), women at 16–18 weeks of pregnancy underwent additional examination to determine inhibin A and β -hCG.

Results. In both groups, burdened obstetric and somatic anamnesis prevailed. Uterus fibroids and cervical ectopia were significantly more common in women with pre-eclampsia, developed up to the 34th week of pregnancy. Moreover, the threatened miscarriage prevailed in the second trimester. In the group with pre-eclampsia developed up to the 34th week, β -hCG and inhibin A values were, respectively, >35 ng/ml and >260 pg/ml. The indicators were significantly higher than in the uncomplicated birth group.

Conclusions. The individual risk of preeclampsia calculated according to the Astraia program up to the 34th week of pregnancy (>1:300) and elevated levels of inhibin A and β -hCG can be considered the predictors of the early pre-eclampsia development.

Keywords: early pre-eclampsia, inhibin A, human β -chorionic gonadotropin.

References

1. Sidorova I.S. Reshennye voprosy i nereshennye problemy preeklampsii v Rossii [Resolved issues and unresolved problems of preeclampsia in Russia]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2015; 15 (2): 4–9 (in Russian).
2. Kleinrouweler C.E., Cheong-See F.M., Collins G.S., Kwee A., Thangaratinam S., Khan K.S. Prognostic models in obstetrics: available, but far from applicable. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214 (1): 79–90. E36.
3. Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Telitsyn D.P. Ingibin A v prognozirovanii rannikh preeklampsiy [Inhibin A in early preeclampsia prediction]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017; 16 (2): 21–25 (in Russian).
4. Hui D., Okun N., Murphy K. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2012; 34 (2): 142–153.
5. Hee L. Likelihood ratios for the prediction of preterm delivery with biomarkers. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011; 90 (11): 1189–1199.
6. Metcalfe A., Langlois S., Macfarlane J., Vallance H., Joseph K.S. Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors. *Prenat. Diagn.* 2014; 34 (2): 172–179.
7. Sibai B.M., Koch M.A., Freire S. Serum inhibin-A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and / or chronic hypertension: Are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199: 268e1–e9.
8. Sirikunalai P., Wanapirac C., Sirichotiyaku S., Tongprasert F., Srisupundit K., Luewan S., Traisrisilp K., Tongsong T. Association between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. *J. of Obstet. Gynecol.* 2016; 36: 178–182.
9. Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Telitsyn D.P. Retrospektivnyy analiz rannikh preeklampsiy v Surgutskom klinicheskom perinatal'nom tsentre [Retrospective analysis of early preeclampsia in Surgut clinical perinatal center]. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2017; 4 (34): 17–21 (in Russian).
10. Birdsall M., Ledger W., Groome N., Abdalla H., Muttukrishna S. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1557–1560.
11. Lambert-Messerlian G.M., Silver H.M., Petraglia F., Luisi S., Pezzani I., Maybruck W.M., Hogge W.A., Hanley-Yanez K., Roberts J.M., Neveux L.M., Canick J.A. Second-trimester levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and inhibin A as predictors of preeclampsia in the third trimester of pregnancy. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2000; 7 (3): 170–174.
12. Staff A.C. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. Pregnancy Hypertension. *An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2011; 1 (1): 28–42.

УДК 616.34-006.6:616-08-059
DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-60-67

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ EGFR-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ

И.А. Богомолова, И.И. Антонеева, Д.Р. Долгова

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

e-mail: 73bogomolova@gmail.com

Наличие мутаций KRAS, NRAS, BRAF связывают с неблагоприятным прогнозом при колоректальном раке (КРР). В то же время отсутствует единая точка зрения на течение заболевания при проведении адъювантной химиотерапии (АХТ).

Цель. Изучить мутации KRAS, NRAS и BRAF в опухоли и их влияние на клинические особенности течения колоректального рака.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили парафиновые блоки первичной опухоли КРР (n=37). С использованием геномной ДНК, выделенной из первичной опухоли, методом ПЦР в реальном времени определены наиболее часто встречающиеся мутации при КРР: ген KRAS (экзон 2, район кодонов 12–13), ген NRAS (экзон 3, район кодона 61), V600E гена BRAF.

Результаты. Результаты генотипирования образцов ДНК, выделенных из парафиновых блоков первичной опухоли КРР, показали, что в 8,2 % случаев были выявлены мутации гена BRAF, в 5,4 % – гена NRAS, в 37,8 % – гена KRAS. Зависимости распределения мутаций от пола и возраста пациентов не выявлено. В аденокарциномах высокой и умеренной степени дифференцировки чаще встречались исследованные мутации. Безрецидивный период после АХТ у пациентов с выявленными мутациями в генах KRAS, NRAS, BRAF значительно меньше, чем при отсутствии мутаций.

Заключение. Полученные данные позволяют предполагать, что наличие мутаций EGFR-сигнального пути (KRAS, NRAS и BRAF) повышает риск развития рецидива заболевания и является неблагоприятным прогностическим фактором.

Ключевые слова: колоректальный рак, мутации NRAS, KRAS, BRAF, адъювантная химиотерапия.

Введение. Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей в России, а показатели заболеваемости им в мире и в России ежегодно увеличиваются. По данным за 2017 г., в Ульяновской области КРР выявляют с частотой 142,9 случая на 100 тыс. населения [1]. Продолжительность жизни больных КРР связана со степенью распространенности опухоли, наличием метастазов. При выявлении КРР на I стадии уровень пятилетней выживаемости составляет 93 %, а при прогрессировании заболевания наблюдается явное снижение выживаемости. При II стадии заболевания уровень пятилетней выживаемости снижается до 72 %, при III стадии выживаемость не превышает 45 %, при IV – 8 % [2].

Колоректальный рак представляет собой гетерогенную группу опухолей. Они отлича-

ются по механизмам канцерогенеза, агрессивности течения опухолевого процесса, молекулярным изменениям, а следовательно, по чувствительности к противоопухолевому лечению и прогнозу течения болезни. Поэтому для выбора тактики лечения в настоящее время необходимо учитывать молекулярный профиль опухоли.

Ключевые изменения в процессе канцерогенеза КРР происходят в сигнальных каскадах клетки. Гены участников сигнальных каскадов являются протоонкогенами (KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, HER2/neo, VEGFR) и антионкогенами (p53, BRCA1/2, ER, PR) [3]. Каскад, стимулируемый EGFR, является одним из основных. Он вовлечен в регуляцию роста, дифференцировки, пролиферации и апоптоза клетки. Постоянная активация EGFR-сигнального пути возникает чаще все-

го в результате мутаций в генах нижележащих каскадов. Таким образом, происходит активация сигнального пути без участия EGFR.

Персонифицированная адъювантная химиотерапия (АХТ), основанная на результатах изучения мутационного статуса опухоли, была предложена в начале XXI в. Связано это с появлением препаратов, избирательно блокирующих EGFR-сигнальные пути на различных уровнях (цетуксимаб, бевацизумаб) [4]. Однако результаты ряда рандомизированных исследований не выявили значимого увеличения общей и безрецидивной выживаемости при добавлении к основной полихимиотерапии ингибиторов EGFR-сигнального пути [5, 6].

В исследовании CRYSTAL было показано, что у пациентов с «диким типом» KRAS добавление к стандартной АХТ цетуксимаба было значимо эффективнее по сравнению с группой пациентов с мутацией генов KRAS [7]. В настоящее время Ассоциация онкологов России рекомендует назначение двухкомпонентной АХТ пациентам с III стадией заболевания, а также со II стадией заболевания при сочетании с неблагоприятными факторами риска (менее 12 исследованных лимфоузлов, сосудистая и/или перинеуральная инвазия, низкая степень дифференцировки, кишечная непроходимость, pT4 стадия).

KRAS – это протоонкоген с собственной активностью фермента, гидролизующего гуанозинтрифосфат (ГТФаза). Мутации в гене KRAS приводят к активации сигнального пути рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Активация EGFR запускает сигнальный каскад через RAS-RAF-MEK-MAPK- и PI3K-AKT-путь, тем самым приводя к стимуляции ангиогенеза и метастазирования, повышению в опухолевых клетках пролиферации [8]. Мутации в гене KRAS – это наиболее частые генетические изменения, возникающие на ранних этапах канцерогенеза КРР. Чаще всего они происходят в 12-м, 13-м кодонах гена KRAS и являются одним из возможных факторов химиорезистентности [9].

Мутации NRAS встречаются гораздо реже, примерно в 1–6 % случаев КРР. Наличие «дикого типа» NRAS вместе с «диким ти-

пом» KRAS связано с хорошим ответом на анти-EGFR-терапию [10]. В работе А.В. Беляевой (2012) установлено, что риск метастазирования у больных с мутацией в гене KRAS выше, чем у больных с «диким типом». Чаще мутации в гене KRAS встречаются у пациентов с III стадией заболевания, реже – при II стадии [11].

BRAF – протоонкоген, являющийся членом семейства киназ RAF. Он, как и KRAS, участвует в сигнальном пути RAS-RAF-MEK-MAPK. Генетические повреждения BRAF приводят к его постоянной стимуляции, и BRAF начинает непрерывно передавать стимулы по RAF-MEK-MAPK-пути, запуская процессы клеточного деления [12]. Мутационный статус генов BRAF и KRAS находится в реципрокных взаимоотношениях. Таким образом, если при КРР обнаруживается активация KRAS, то нарушение в кодоне 600 гена BRAF практически исключено; если в опухоли наблюдается мутация KRAS, то статус BRAF почти всегда остаётся нормальным [13, 14]. В рамках исследований NSABP C07 и C08 при анализе результатов АХТ при КРР наихудший прогноз и низкая выживаемость были ассоциированы с мутацией в гене BRAF [15]. В настоящее время рекомендуется выполнять молекулярно-генетическое тестирование на мутации RAS и BRAF, если выявлены отдаленные метастазы аденокарциномы толстой кишки, так как это может повлиять на выбор таргетных препаратов в лечении метастатического процесса [16].

Цель исследования. Изучить мутации EGFR-сигнального пути в первичной опухоли и их влияние на клинические особенности течения колоректального рака.

Материалы и методы. В исследование включено 37 пациентов с верифицированным диагнозом «колоректальный рак» (характеристика больных представлена в табл. 1). Все они проходили лечение в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 2014 по 2018 г. Критериями включения явились впервые диагностированный и верифицированный КРР IIА–IIВ стадии, гистологический тип – аденокарцинома толстой кишки, общее состояние больных по шкале Eastern Cooperative Oncology Group –

0±1 балл, ожидаемая продолжительность жизни – более 12 мес. Исследование выполняли в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. (модифицированной в 1975 и 1983 гг.). Получено разрешение локального этического комитета ИМЭиФК ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол № 9 от 15.09.2017). Все пациенты подписали информированное согласие. После радикального оперативного вмешательства

оптимальный объем адъювантной химиотерапии при II–III стадиях включал в себя комбинацию оксалиплатина с фторпиримидинами в течение 6 мес. – режимы FOLFOX или XELOX. Оценка клинко-морфологических параметров включала в себя определение уровня онкомаркеров РЭА и СА-19/9 в динамике лечения, степени дифференцировки, периода безрецидивной выживаемости (от последнего курса полихимиотерапии).

Таблица 1

Характеристика больных КРР, включенных в экспериментальную группу

Показатель	Количество больных, чел.
Пол:	
мужской	18
женский	19
Возраст, лет:	
25–44	5
45–59	20
60–75	12
Стадия заболевания:	
II	11
III	26
Локализация опухоли:	
слепая кишка	2
сигмовидная кишка	9
ободочная кишка	17
прямая кишка	9
Степень дифференцировки:	
низкодифференцированная	3
умереннодифференцированная	21
высокодифференцированная	13

В качестве исследуемого материала использованы парафиновые блоки первичной опухоли КРР. Для последующего выделения ДНК были получены срезы опухоли участков, содержащих минимум 70–80 % опухолевых клеток, толщиной 10–15 мкм. Для выделения геномной ДНК, пригодной для дальнейшей ПЦР в реальном времени, использован набор ExtractDNA FFPE (ООО «Евроген», Россия). Качество и количество выделенной ДНК оценивали при помощи набора Quantum DNA: в 90 % образцов не выявлялись ингибиторы ПЦР, эффективная концентрация фрагментов ДНК находилась в диапазоне 1,5–23,5 нг/мкл. Для определения наиболее часто встречаю-

щихся мутаций при КРР использованы наборы «Инсайдер KRAS-2», «Инсайдер NRAS-3» («НОМОТЕК», г. Москва, РФ) (ген KRAS – экзон 2, район кодонов 12–13, ген NRAS – экзон 3, район кодона 61) и наборы производства ЗАО «Синтол», (г. Москва) (V600E гена BRAF). Принцип метода – мутационно-специфическая ПЦР-РВ с использованием модифицированного зонда-блокатора, подавляющего амплификацию фрагментов ДНК без мутаций в области «горячих точек».

Во время и после прохождения АХТ пациенты с КРР находились под динамическим наблюдением (онкомаркеры РЭА и СА-19/9, УЗИ органов брюшной полости, забрюшин-

ного пространства, рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, ФКС).

Различия между экспериментальными группами оценивали с применением непараметрического критерия Манна–Уитни (Stata 6.0).

Результаты и обсуждение. Изучение мутационного статуса первичной опухоли KPP показало, что в данной выборке пациентов в 51,4 % случаев (n=19) были выявлены

мутации KRAS, NRAS, BRAF: в 8,2 % случаев – BRAF, в 5,4 % – NRAS, в 37,8 % – KRAS (рис. 1). Наши данные согласуются с данными экспериментальных работ по изучению конкордантности мутации генов между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки, свидетельствующими о том, что частота встречаемости мутаций при KPP для генов KRAS, NRAS составляет 35–50 %, для гена BRAF – 5–10 % [17].

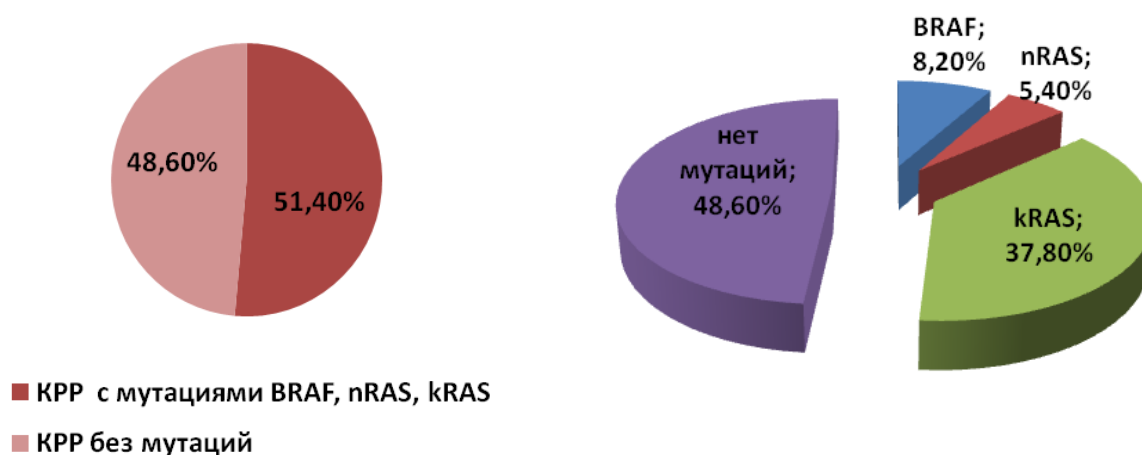


Рис. 1. Частота встречаемости мутаций KRAS, NRAS, BRAF у больных KPP

Зависимости распределения мутаций от пола пациента с KPP не выявлено. Возраст на момент постановки диагноза у пациентов с мутациями и без них также значимо не отличался и составлял $57,1 \pm 2,1$ и $52,3 \pm 3,3$ года соответственно.

При наличии любой из исследованных мутаций чаще всего встречалась высокодифференцированная (57,9 %) или умереннодифференцированная (42,1 %) аденокарцинома (рис. 2). В группе пациентов, в опухоли которых не выявлены исследованные мутации KRAS, NRAS, BRAF, чаще отмечалась умеренная степень дифференцировки (57,9 %).

Нами установлено, что наличие мутаций KRAS в опухоли не коррелировало со стадией заболевания. Мутация гена BRAF была выявлена на II стадии заболевания в 75 % случаев и на III стадии – в 25 %. Во всех случаях выявления мутаций в гене NRAS была диагностирована III стадия заболевания. При наличии любой из исследованных мутаций чаще всего возникали метастазы в легкие

(66,7 %), печень и забрюшинные лимфоузлы (33,3 %). У большинства пациентов при рецидиве с метастазами в легкие выявлена мутация гена KRAS, что соотносится с литературными данными [17].

Течение KPP при отсутствии мутаций EGFR-сигнального пути (wild type) характеризуется более длительным периодом безрецидивной выживаемости. Метастазы в печени встречались в 50 % случаев, в забрюшинных лимфоузлах, лимфоузлах средостения – в 33,5 %, в легких – в 16,5 %.

В стандартах ведения пациентов с KPP указано, что во время АХТ необходим контроль процесса при помощи оценки уровня онкомаркеров – РЭА и СА-19/9. Установлено, что при наличии мутации KRAS, NRAS, BRAF изменения РЭА и СА-19/9 в динамике лечения минимальны (рис. 3). У пациентов с KPP без выявленных мутаций в процессе лечения наблюдалось значительное снижение уровня СА-19/9, уровень РЭА в середине ХТ выражено снижался, к концу лечения – возрастал.

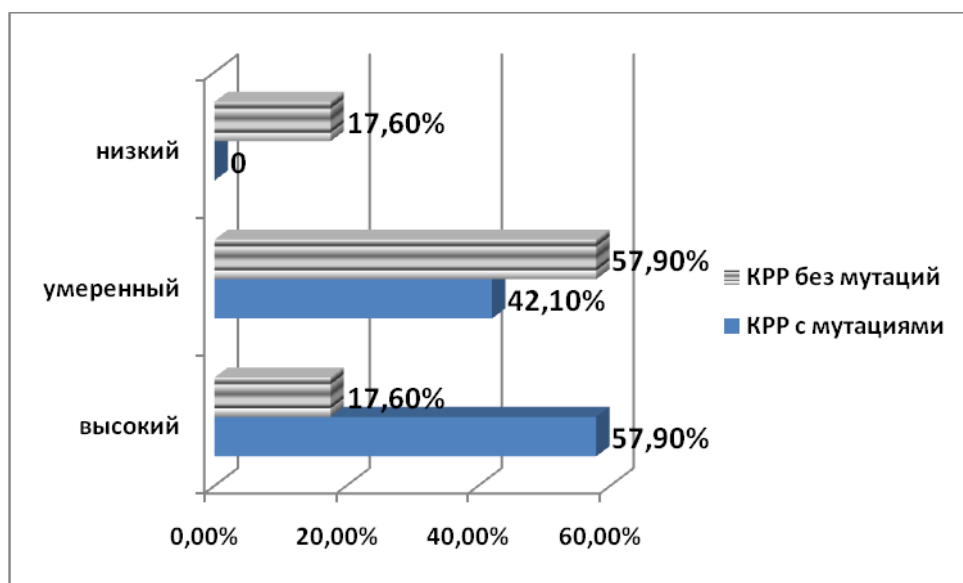


Рис. 2. Степень дифференцировки первичной опухоли при КРР в зависимости от наличия или отсутствия мутаций генов EGFR-сигнального пути

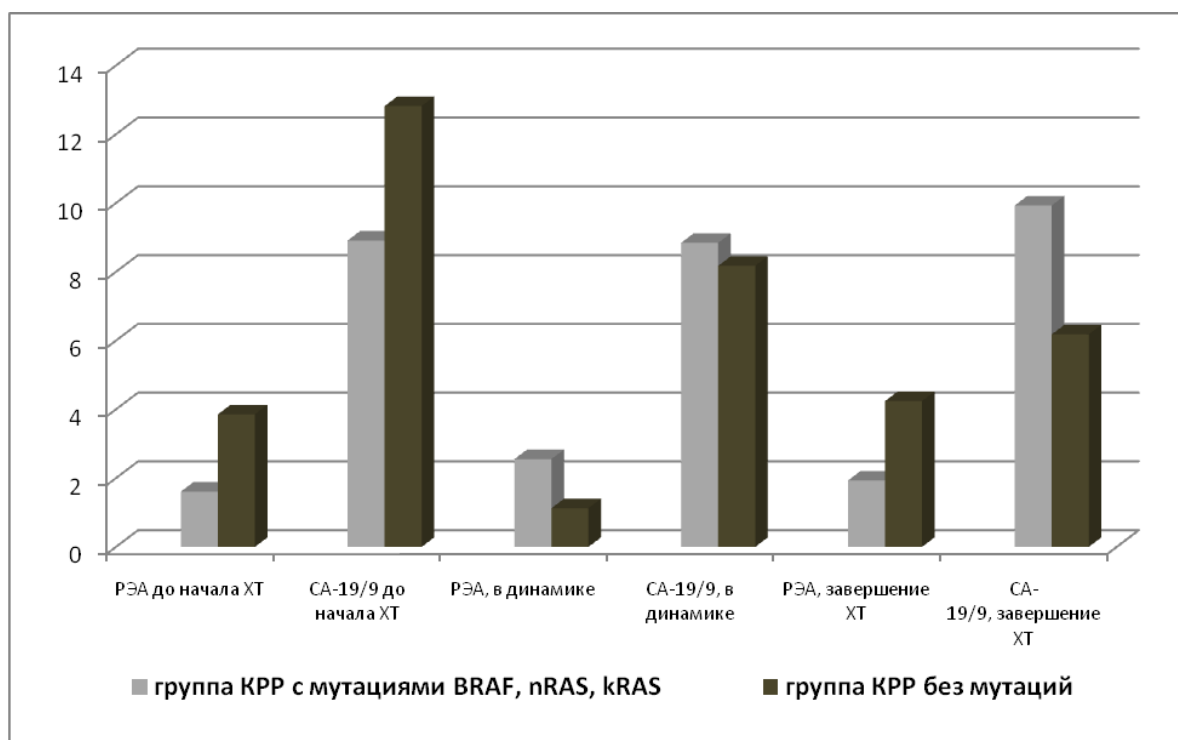


Рис. 3. Уровень онкомаркеров РЭА и СА-19/9 в сыворотке крови больных КРР при динамическом наблюдении в зависимости от наличия мутаций KRAS, NRAS, BRAF

Выявление мутаций KRAS, NRAS, BRAF при КРР связывают с неблагоприятным прогнозом, а также с устойчивостью к антителам против EGFR [18]. Нами показано, что безрецидивный период после АХТ по схеме FOLFOX в группе пациентов с КРР с выявленными мутациями в генах KRAS, NRAS,

BRAF значительно меньше, чем при их отсутствии, – $11,5 \pm 3,2$ против $20,4 \pm 11,1$ мес.

Высокая частота мутаций генов EGFR-сигнального пути в опухолях толстой кишки говорит о потенциально низкой чувствительности и даже резистентности к стандартным схемам ПХТ (FOLFOX, XELOX). Таким об-

разом, эмпирический подход к выбору противоопухолевого лечения, используемый в настоящее время, сводит пользу от АХТ к минимуму. Изучение мутационного статуса опухоли сможет индивидуализировать адъювантную терапию больных КРР и даст возможность использовать специфическую терапию на основе молекулярных маркеров для достижения максимального лечебного эффекта.

Заключение. Наличие мутаций EGFR-сигнального пути является неблагоприятным прогностическим фактором. Целесообразно раннее определение мутационного статуса опухоли до момента прогрессирования заболевания. Это позволит врачу-химиотерапевту сформировать группы риска пациентов, резистентных к ХТ по схемам FOLFOX и XELOX.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 236.
2. Пророков В.В., Власов О.А., Тулицын Н.Н. Современное состояние проблемы лечения и прогноза колоректального рака. Вопросы онкологии. 2014; 60, 2 (114): 28–33.
3. Benvenuti S., Sartore-Bianchi A., Di Nicolantonio F., Zanon C., Moroni M., Veronese S., Siena S., Bardelli A. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res.* 2007; 67: 2643–2648.
4. Трякин А.А. Таргетная терапия колоректального рака, рака желудка поджелудочной железы. Практическая онкология. 2010; 11 (3): 143–150.
5. Allegra C.J., Yothers G., O'Connell M.J., Sharif S., Petrelli N.J., Lopa S.H., Wolmark N. Bevacizumab in stage II–III colon cancer: 5-year update of the national surgical adjuvant breast and bowel project C08 trial. *Journal of clinical oncology.* 2013; 31 (3): 359–364.
6. Gramont A., Van Cutsem E., Schmoll H.J., Tabernero J., Clarke S., Moore M.J., Cunningham D., Cartwright T.H., Hecht J.R., Rivera F., Im S.A., Bodoky G., Salazar R., Maindrault-Goebel F., Shacham-Shmueli E., Bajetta E., Makrutzki M., Shang A., André T., Hoff P.M. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology.* 2012; 13 (12): 1225–1233.
7. Van Cutsem E., Lenz H.-J., Kohne C.-H., Heinemann V., Tejpar S., Melezinek I., Beier F., Stroh C., Rougier P., Van Krieken J.H., Ciardiello F. Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan plus Cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology.* 2015; 33 (7): 692–700.
8. Bassim J.A., Itrat M. Expanding Role of Bio Markers in Colo-Rectal Cancer (CRC). *Int. J. Cell. Sci & Mol. biol.* 2017; 3 (1): 555–605.
9. Brink M., de Goeij A.F., Weijenberg M.P. K-ras oncogene mutations in sporadic colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. *Carcinogenesis.* 2003; 24 (4): 703–710.
10. Cutsem V.E., Dicato M., Arber N., Berlin J., Cervantes A. Molecular markers and biological targeted therapies in metastatic colorectal cancer: expert opinion and recommendations derived from the 11th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2009. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (suppl. 6): 1–10.
11. Беляева А.В., Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Зайцева О.А., Яцук О.С., Моисеенко А.Б., Гуляев А.В., Имянитов Е.Н. Возрастные и клиничко-патогенетические особенности колоректального рака, ассоциированные со статусом гена k-ras. *Успехи геронтологии.* 2012; 25 (1): 40–45.
12. Пасевич Д.М., Сушков С.А., Семенов В.М. Молекулярная генетика в диагностике злокачественных новообразований. *Новости хирургии.* 2014; 24 (2): 184–192.
13. Имянитов Е.Н. Стандартные и потенциальные маркеры при опухолях желудочно-кишечного тракта. *Практическая онкология.* 2012; 13 (4): 219–228.
14. Farina-Sarasqueta A., Lijnschoten G., Moerland E., Creemers G.J., Lemmens V.E., Rutten H.J., van den Brule A.J. The BRAF V600E mutation is an independent prognostic factor for survival in stage II and stage III colon cancer patients. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (12): 2396–2402.
15. Gavin P.G., Colangelo L.H., Fumagalli D., Tanaka N., Remillard M.Y., Yothers G., Kim C., Taniyama Y., Kim S.I., Choi H.J., Blackmon N.L., Lipchik C., Petrelli N.J., O'Connell M.J., Wolmark N.,

- Paik S., Pogue-Geile K.L. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (23): 6531–6541.
16. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Рыков И.В., Трякин А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Злокачественные опухоли. 2017; 7, 3 (2): 261–277.
17. Федянин М.Ю., Строгонова А.М., Сендерович А.И., Дранко С.Л., Козлов Н.А., Трякин А.А., Сехина О.В., Эльснукеева Х.М., Буланов А.А., Покатаев И.А., Подлужный Д.В., Гордеев С.С., Расулов А.О., Тюляндин С.А. Изучение конкордантности мутационного статуса генов KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки. Злокачественные опухоли. 2017; 7 (2): 6–13.
18. Трякин А.А., Артамонова Е.В., Болотина Л.В., Гордеев С.С., Моисеенко В.М., Расулов А.О., Секачева М.И., Федянин М.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли. 2016; 4 (2): 248–265.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF COLORECTAL CANCER IN PATIENTS WITH EGFR-SIGNALING PATHWAY GENE MUTATIONS

I.A. Bogomolova, I.I. Antoneeva, D.R. Dolgova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: 73bogomolova@gmail.com

KRAS, NRAS, BRAF mutations are associated with an unfavorable prognosis for colorectal cancer (CRC). At the same time, there is no single point of view on disease development during adjuvant chemotherapy (ACT).

Objective. The authors aimed at studying KRAS, NRAS and BRAF mutations in the tumor and their influence on the clinical characteristics of colorectal cancer development.

Materials and Methods. Paraffin blocks of the primary CRC tumor (n=37) were used as the material for the study. Using genomic DNA, isolated from the primary tumor, real-time PCR was used to determine the most common mutations in CRC: KRAS gene (exon 2, codon region 12–13), NRAS gene (exon 3, codon region 61), B6F V600E gene.

Results. The results of genotyping of DNA samples isolated from the primary CRC tumor paraffin blocks showed that BRAF gene mutations were detected in 8.2 % of cases, NRAS gene mutations were detected in 5.4 % of cases, and KRAS gene mutations were detected in 37.8 % of cases. The authors didn't reveal any dependencies of the mutation distribution on patients' gender and age. The examined mutations were more common in adenocarcinomas of high and moderate degrees of differentiation. The relapse-free period after ACT in patients with identified KRAS, NRAS, BRAF gene mutations is significantly less than in those without mutations.

Conclusion. The findings suggest that EGFR signaling pathway mutations (KRAS, NRAS and BRAF) increase the risk of disease recurrence and are an unfavorable prognostic factor.

Keywords: colorectal cancer, NRAS, KRAS, BRAF mutations, adjuvant chemotherapy.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu* [Oncological assistance to the population of Russia in 2017]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. 236 (in Russian).
2. Prorokov V.V., Vlasov O.A., Tupitsyn N.N. *Sovremennoe sostoyanie problemy lecheniya i prognoza kolorektal'nogo raka* [The current state of colorectal cancer treatment and prognosis]. *Voprosy onkologii.* 2014; 60, 2 (114): 28–33 (in Russian).
3. Benvenuti S., Sartore-Bianchi A., Di Nicolantonio F., Zanon C., Moroni M., Veronese S., Siena S., Bardelli A. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res.* 2007; 67: 2643–2648.

4. Tryakin A.A. Targetnaya terapiya kolorektal'nogo raka, raka zheludka podzheludochnoy zhelezy [Targeted therapy for colorectal cancer, cancer of the stomach and pancreas]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2010; 11 (3): 143–150 (in Russian).
5. Allegra C.J., Yothers G., O'Connell M.J., Sharif S., Petrelli N.J., Lopa S.H., Wolmark N. Bevacizumab in stage II–III colon cancer: 5-year update of the national surgical adjuvant breast and bowel project C08 trial. *Journal of clinical oncology*. 2013; 31 (3): 359–364.
6. Gramont A., Van Cutsem E., Schmoll H.J., Tabernero J., Clarke S., Moore M.J., Cunningham D., Cartwright T.H., Hecht J.R., Rivera F., Im S.A., Bodoky G., Salazar R., Maindrault-Goebel F., Shacham Shmueli E., Bajetta E., Makrutzki M., Shang A., André T., Hoff P.M. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*. 2012; 13 (12): 1225–1233.
7. Van Cutsem E., Lenz H.-J., Kohne C.-H., Heinemann V., Tejpar S., Melezinek I., Beier F., Stroh C., Rougier P., Van Krieken J.H., Ciardiello F. Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan plus Cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2015; 33 (7): 692–700.
8. Bassim J.A., Itrat M. Expanding Role of Bio Markers in Colo-Rectal Cancer (CRC). *Int. J. Cell. Sci & Mol. biol.* 2017; 3 (1): 555–605.
9. Brink M., de Goeij A.F., Weijenberg M.P. K-ras oncogene mutations in sporadic colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. *Carcinogenesis*. 2003; 24 (4): 703–710.
10. Cutsem V.E., Dico M., Arber N., Berlin J., Cervantes A. Molecular markers and biological targeted therapies in metastatic colorectal cancer: expert opinion and recommendations derived from the 11th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2009. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (suppl. 6): 1–10.
11. Belyaeva A.B., Yanus G.A., Suspitsyn E.H., Zaytseva O.A., Yatsuk O.S., Moiseenko A.B., Gulyaev A.B., Imyanitov E.H. Vozrastnye i kliniko-patogeneticheskie osobennosti kolorektal'nogo raka, assotsiirovannye so statusom gena k-ras [Age and clinical and pathogenetic characteristics of colorectal cancer associated with the k-ras gene status]. *Uspekhi gerontologii*. 2012; 25 (1): 40–45 (in Russian).
12. Pasevich D.M., Sushkov S.A., Semenov V.M. Molekulyarnaya genetika v diagnostike zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Molecular genetics in malignant neoplasm diagnosis]. *Novosti khirurgii*. 2014; 24 (2): 184–192 (in Russian).
13. Imyanitov E.N. Standartnye i potentsial'nye markery pri opukholyakh zheludочно-kishechnogo trakta [Standard and potential markers for gastrointestinal tract tumors]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2012; 13 (4): 219–228 (in Russian).
14. Farina-Sarasqueta A., Lijnschoten G., Moerland E., Creemers G.J., Lemmens V.E., Rutten H.J., van den Brule A.J. The BRAF V600E mutation is an independent prognostic factor for survival in stage II and stage III colon cancer patients. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (12): 2396–2402.
15. Gavin P.G., Colangelo L.H., Fumagalli D., Tanaka N., Remillard M.Y., Yothers G., Kim C., Taniyama Y., Kim S.I., Choi H.J., Blackmon N.L., Lipchik C., Petrelli N.J., O'Connell M.J., Wolmark N., Paik S., Pogue-Geile K.L. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (23): 6531–6541.
16. Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., Rykov I.V., Tryakin A.A. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu zlokachestvennykh opukholey [Practical recommendations for medicinal treatment of malignant tumors]. *Zlokachestvennye opukholi*. 2017 7, 3 (2): 261–277 (in Russian).
17. Fedyanin M.Yu., Stroganova A.M., Senderovich A.I., Dranko S.L., Kozlov N.A., Tryakin A.A., Sekhina O.V., El'snukaeva Kh.M., Bulanov A.A., Pokataev I.A., Podluzhnyy D.V., Gordeev S.S., Rasulov A.O., Tyulyandin S.A. Izucheniye konkordantnosti mutatsionnogo statusa genov KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA mezhdru pervichnoy opukhol'yu i metastazami raka tolstoy kishki [The concordance of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA gene mutational status between the primary tumor and colon cancer metastasis]. *Zlokachestvennye opukholi*. 2017; 7 (2): 6–13 (in Russian).
18. Tryakin A.A., Artamonova E.V., Bolotina L.V., Gordeev S.S., Moiseenko V.M., Rasulov A.O., Sekacheva M.I., Fedyanin M.Yu. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu raka pryamoy kishki [Practical recommendations for colorectal cancer treatment]. *Zlokachestvennye opukholi*. 2016; 4 (2): 248–265 (in Russian).

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.28

DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-68-75

РЕАКЦИИ ДЫХАНИЯ НА АКТИВАЦИЮ ГАМК_A- И ГАМК_B-РЕЦЕПТОРОВ ПАРАФАЦИАЛЬНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ГРУППЫ СПЕЦИФИЧЕСКИМИ АГОНИСТАМИ

Т.Е. Ковалева, О.А. Ведясова

ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет
им. академика С.П. Королева», г. Самара, Россия

e-mail: kovalova.t.e@gmail.com

Цель. Сравнительный анализ роли ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов парафациальной респираторной группы (пФРГ) в центральных механизмах регуляции дыхания у взрослых крыс.

Материалы и методы. На наркотизированных уретаном крысах исследовали реакции внешнего дыхания и диафрагмальной мышцы на микроинъекции в область пФРГ растворов мусцимола и баклофена (10^{-6} М, 200 нл). Инъекции осуществляли через стеклянную микроканюлю по стереотаксическим координатам. Регистрировали спирограмму и электромиограмму (ЭМГ) диафрагмы в исходном состоянии и в течение 60 мин после микроинъекции указанных агонистов ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов.

Результаты. Микроинъекции в пФРГ агониста ГАМК_A-рецепторов мусцимола оказывали на дыхание тормозное действие, которое развивалось с коротким латентным периодом. У крыс снижалась минутная вентиляция легких за счет изменений дыхательного объема и частоты дыхания, увеличивалось время вдоха и выдоха. На ЭМГ диафрагмы уменьшалась амплитуда осцилляций, увеличивалась длительность инспираторных залпов и межзалповых интервалов. Микроинъекции в пФРГ раствора агониста ГАМК_B-рецепторов баклофена также вызывали угнетение дыхания, но с более длительным латентным периодом. Снижение легочной вентиляции в данном случае обеспечивалось уменьшением дыхательного объема в сочетании с удлинением вдоха. Изменениям паттерна дыхания соответствовало уменьшение амплитуды осцилляций и увеличение длительности инспираторных залпов на ЭМГ диафрагмы.

Выводы. Участие пФРГ в регуляции дыхания опосредуется ионотропными ГАМК_A- и метаботропными ГАМК_B-рецепторами. ГАМК_A-рецепторы в области пФРГ вносят вклад в регуляцию экспирации и инспирации, тогда как ГАМК_B-рецепторы преимущественно участвуют в модуляции инспираторной активности.

Ключевые слова: парафациальная респираторная группа, ГАМК_A-рецепторы, ГАМК_B-рецепторы, мусцимол, баклофен, внешнее дыхание, электромиограмма диафрагмы.

Введение. В последние годы главным объектом при изучении центральных механизмов регуляции дыхания является ростральная вентролатеральная медуллярная область, в частности парафациальная респираторная группа (пФРГ), нейроны которой обеспечивают различные аспекты деятельности дыхательного центра [1–3]. В пределах пФРГ локализованы преинспираторные ней-

роны [4], участвующие в центральной хеморецепции [5] и совместно с нейронами комплекса пре-Бетцингера генерирующие инспираторную активность [6]. Также в пФРГ имеются экспираторные нейроны Е2-типа, обеспечивающие активную экспирацию [7]. Активность дыхательных нейронов пФРГ контролируется тормозными и возбуждающими нейромедиаторами, например ацетил-

холином [8], ГАМК [9, 10], глутаматом [11], глицином [12] и нейромодуляторами, такими как гастрин-рилизинг пептид и нейромедин В [13]. Среди перечисленных регуляторов наибольший интерес вызывают тормозные нейроактивные аминокислоты, особенно ГАМК, которая имеется во всех отделах дыхательного центра и принимает участие в формировании ритма и паттерна дыхания. В исследованиях на взрослых животных показано, что на уровне пФРГ влияние ГАМК на дыхание реализуется с участием ГАМК_A-рецепторов [9, 12]. Что касается ГАМК_B-рецепторов, то вопрос об их участии в формировании респираторной активности ранее не изучался.

Цель исследования. Сравнительный анализ роли ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов парафациальной респираторной группы в центральных механизмах регуляции дыхания у взрослых крыс.

Материалы и методы. Поставлены две серии острых экспериментов на половозрелых беспородных крысах массой 250–300 г, наркотизированных уретаном (1,5 г/кг, внутривенно) в строгом соответствии с этическими правилами использования лабораторных животных в научно-исследовательских целях. В ходе операции проводили трахеостомию, обнажали крышу черепа и открывали подход к диафрагмальной мышце через разрез на левом боку животного. Затем крыс переносили в стереотаксический прибор СЭЖ-3, фиксировали голову и высверливали трепанационное отверстие в окципитальной кости для доступа к пФРГ. В первой серии опытов (n=8) осуществляли микроинъекции в пФРГ раствора специфического агониста ГАМК_A-рецепторов мусцимола, во второй (n=9) – специфического агониста ГАМК_B-рецепторов баклофена (Sigma Aldrich). Растворы с концентрацией 10^{-6} М готовили разведением в искусственной спинномозговой жидкости *ex tempore* и вводили в пФРГ унилатерально в объеме 200 нл через стеклянную канюлю с диаметром кончика 20–25 мкм при помощи микрошприца МШ-1. Стереотаксические координаты пФРГ: 11,3 мм каудальнее *bregma*; 2,3 мм латеральнее срединного шва; 9,4 мм вглубь от дорсальной поверхности мозжечка [9].

Регистрировали внешнее дыхание с помощью электронного спирографа, подсоединенного к трахеотомической трубке, и электромиограмму (ЭМГ) диафрагмальной мышцы, которую отводили стальными биполярными электродами, соединенными с усилителем электромиографа. Выходные сигналы от спирографа и электромиографа подавались на аналогово-цифровой преобразователь, затем на компьютер и записывались в программе PowerGraph 3.2 Professoinal (ООО «Интероптика-С»). Запись велась непрерывно в исходном состоянии и в течение 60 мин после микроинъекции. По спирограммам оценивали минутный объем дыхания (МОД, мл⁻¹), дыхательный объем (ДО, мл), длительность вдоха (Ti, с), объемную скорость инспираторного потока (Vi, мл/с), длительность выдоха (Te, с), частоту дыхания (ЧД, мин⁻¹). На ЭМГ диафрагмы определяли длительность инспираторных залпов (ДЗ, с), межзалповые интервалы (МЗИ, с), амплитуду осцилляций (отн. ед.).

Результаты экспериментов обрабатывали в программе SigmaPlot 12.5 (Systat Software Inc.). Использовали Normality Test Shapiro–Wilk и Paired t-test, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Основным эффектом микроинъекций в пФРГ крыс раствора селективного агониста ГАМК_A-рецепторов мусцимола было угнетение легочной вентиляции, на что указывало снижение МОД в течение всего срока наблюдений (табл. 1). Следует отметить, что вклад частотных и объемных параметров спирограммы в данную реакцию был неоднозначным. Характерно, что на 1–10-й мин активации ГАМК_A-рецепторов снижение МОД имело наибольшую выраженность (26,0 % от исходного уровня; $p < 0,01$) и было обусловлено существенным уменьшением ДО (на 23,5 %; $p < 0,01$). Однако эффект уменьшения ДО отличался кратковременностью, и в последующие сроки экспозиции изменения МОД начинали определяться преимущественным вкладом ЧД. Так, на 40-й мин действия ГАМК_A-агониста МОД уменьшался по сравнению с исходным уровнем на 17,9 % ($p < 0,05$), что было связано с ростом общей

продолжительности дыхательного цикла и снижением ЧД на 9,5 % ($p<0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что на фоне активации ГАМК_A-рецепторов в области пФРГ динамика ЧД определялась изменением длительности не только экспираторной, но и инспираторной фазы. На 1-й мин после микро-

инъекции мусцимола ЧД незначительно увеличивалась, что обеспечивалось укорочением T_i на 14,9 % ($p<0,01$), в более поздние сроки действия мусцимола ЧД закономерно уменьшалась за счет пролонгации как T_e , так и T_i на 10,2 ($p<0,05$) и 12,3 % ($p<0,01$) соответственно.

Таблица 1

Изменение параметров паттерна внешнего дыхания и ЭМГ диафрагмы у крыс после микроинъекций мусцимола (10^{-6} М) в пФРГ

Параметр	Исх.	1-я мин	5-я мин	10-я мин	20-я мин	30-я мин	40-я мин	50-я мин	60-я мин
T_i , с	0,33±0,02	0,27±0,02**	0,34±0,02**	0,35±0,02*	0,35±0,02	0,35±0,01	0,37±0,01**	0,35±0,01	0,35±0,01
T_e , с	0,51±0,04	0,51±0,04	0,50±0,04*	0,48±0,04	0,51±0,04	0,50±0,05	0,54±0,03*	0,56±0,04*	0,57±0,05
V_i , мл/с	1,90±0,14	2,02±0,21	1,34±0,12*	1,28±0,13**	1,49±0,21*	1,40±0,17*	1,53±0,11	1,75±0,13	1,74±0,16
ЧД, мин ⁻¹	74,01±5,20	77,81±4,63*	73,13±3,74	74,35±4,65	71,50±4,61	72,54±5,49	66,97±3,31*	67,27±3,42*	66,10±3,83*
ДО, мл	0,61±0,05	0,54±0,04*	0,45±0,04*	0,44±0,04**	0,51±0,06	0,48±0,05	0,55±0,04	0,60±0,04	0,61±0,04
МОД, мл ⁻¹	44,85±3,92	41,93±3,38	32,63±2,14*	32,07±2,84**	36,80±5,99*	35,09±5,00	37,29±3,41*	40,46±3,34	40,34±4,39
МЗИ, с	0,51±0,04	0,51±0,04	0,49±0,04	0,48±0,04*	0,51±0,04	0,50±0,05	0,54±0,03	0,56±0,04*	0,57±0,05*
ДЗ, с	0,35±0,03	0,28±0,02**	0,37±0,03	0,37±0,02	0,37±0,03	0,38±0,03	0,41±0,03*	0,39±0,03	0,38±0,03
Амплитуда осцилляций, отн. ед.	0,21±0,02	0,21±0,02	0,19±0,02	0,19±0,02*	0,19±0,02	0,18±0,02*	0,18±0,02	0,19±0,02	0,18±0,02

Примечание. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ (достоверные различия с исходным уровнем).

Важным показателем, подтверждающим вклад ГАМКергических структур пФРГ в деятельность инспираторных механизмов дыхательного центра, является изменение объемной скорости инспираторного потока (V_i). Достаточно быстро, уже на 5-й мин после микроинъекции мусцимола, V_i уменьшалась на 29,3 % ($p<0,05$) от исходного уровня, и данная тенденция сохранялась до 40-й мин наблюдений (табл. 1, рис. 1а).

Реакциям внешнего дыхания соответствовали изменения ЭМГ диафрагмы (табл. 1,

рис. 1б). На первых минутах после микроинъекции мусцимола на ЭМГ отмечалось уменьшение длительности инспираторных залпов и амплитуды их осцилляций в сочетании с укорочением межзалповых интервалов. По мере действия мусцимола частота залпов диафрагмальной активности уменьшалась, а сами залпы и интервалы между ними увеличивались, что является электрофизиологическим коррелятом ослабления ритмики дыхания на фоне активации ГАМК_A-рецепторов пФРГ.

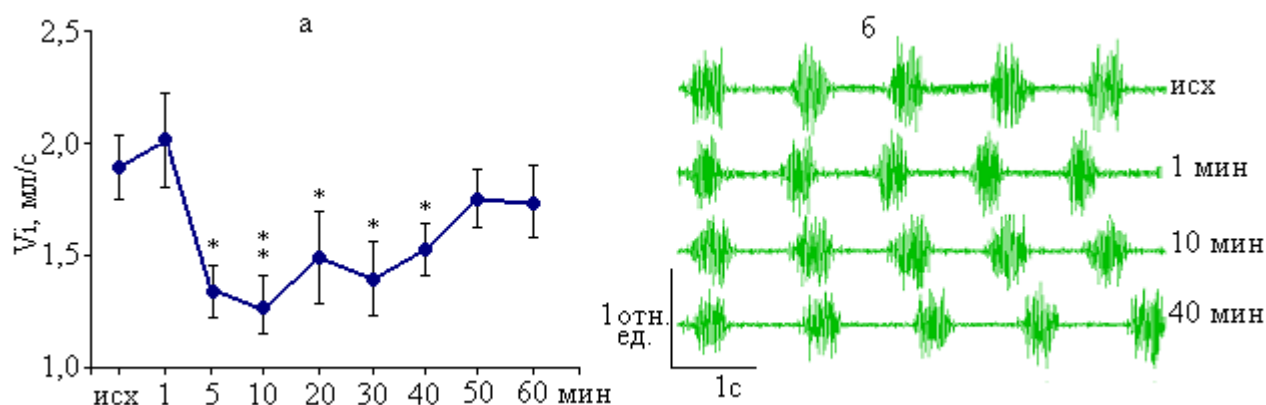


Рис. 1. Респираторные реакции на микроинъекции раствора мусцимола (10^{-6} М) в пФРГ:
 а – объемная скорость инспираторного потока; б – суммарная ЭМГ диафрагмы.
 Достоверные различия с исходным уровнем при: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Микроинъекции раствора специфического агониста ГАМК_В-рецепторов баклофена в пФРГ крыс также оказывали выраженное угнетающее влияние на легочную вентиляцию (табл. 2). Изменения отдельных параметров паттерна внешнего дыхания, отмеченные в экспериментах с баклофеном, совпадали по направленности с эффектами мусцимола, однако имели место некоторые различия. Во-первых, латентные периоды респираторных эффектов баклофена были более продолжительными, при этом максимальные изменения спирограммы, как и ЭМГ диафрагмы, наблюдались после 30-й мин экспозиции. Одним из объяснений такой растянутой во времени динамики реакций может быть механизм активации метаболитных ГАМК_В-рецепторов, включающий в себя сложный каскад обменных процессов и путей передачи сигнала в постсинаптических структурах [15].

Во-вторых, изменения МОД после микроинъекции баклофена в пФРГ, в отличие от мусцимола, в течение всего времени наблюдений определялись отклонением амплитудных параметров спирограммы, а именно ДО, уровень которого закономерно уменьшался (рис. 2а). Так, в конце экспозиции баклофена МОД у крыс снижался на 28,6 % ($p < 0,01$) от исходного уровня ($49,12 \pm 2,68$ мл⁻¹) и составлял $35,08 \pm 4,87$ мл⁻¹. В это же время достигалось минимальное значение ДО ($0,49 \pm 0,07$ мл), что соответствовало его уменьшению на 24,0 %

($p < 0,05$) от исходного уровня ($0,65 \pm 0,05$ мл). С этим коррелировало снижение амплитуды осцилляций диафрагмальной активности в среднем на 21,6 % ($p < 0,05$), что хорошо видно на интегрированной ЭМГ (рис. 2б). Что касается временных параметров спирограммы, то при активации ГАМК_В-рецепторов пФРГ значимо изменялась только величина T_i , которая наиболее выраженно (на 16,8 %; $p < 0,001$) увеличивалась с 30-й по 60-ю мин регистрации. На ЭМГ диафрагмы в эти сроки наблюдалась пролонгация инспираторных залпов на 17,3 % ($p < 0,05$), что совпадало с динамикой T_i . Значения ЧД и T_e при воздействии баклофена на пФРГ достоверно не менялись (табл. 2). Величина V_i при этом закономерно уменьшалась в течение всего эксперимента с наибольшим эффектом во второй половине экспозиции. Минимальное значение V_i ($1,43 \pm 0,24$ мл/с; $p < 0,01$) отмечалось на 60-й мин и было на 33,7 % ниже исходного уровня (рис. 2в).

Полученные экспериментальные данные в целом согласуются с современными представлениями о важной роли ГАМКергических механизмов парафациального региона в регуляции ритма и паттерна дыхания [9, 10]. В настоящей работе выявлено, что в регуляции дыхания нейронами пФРГ участвуют два класса ГАМК-рецепторов – ГАМК_А и ГАМК_В, которые вносят неоднозначный вклад в формирование респираторных реакций.

Таблица 2

**Изменение параметров паттерна внешнего дыхания и ЭМГ диафрагмы у крыс
после микроинъекций баклофена (10^{-6} М) в пФРГ**

Параметр	Исх.	1-я мин	5-я мин	10-я мин	20-я мин	30-я мин	40-я мин	50-я мин	60-я мин
Ti, с	0,31± 0,01	0,31± 0,02	0,31± 0,01	0,34± 0,01*	0,33± 0,01*	0,36± 0,01*	0,35± 0,01**	0,36± 0,01***	0,36± 0,02**
Te, с	0,49± 0,05	0,49± 0,06	0,44± 0,06	0,47± 0,06	0,46± 0,05	0,48± 0,07	0,50± 0,05	0,49± 0,06	0,50± 0,05
Vi, мл/с	2,15± 0,22	1,94± 0,19	1,78± 0,15*	1,77± 0,19*	1,74± 0,22**	1,55± 0,17*	1,56± 0,18**	1,43±0, 19**	1,43±0, 23**
ЧД, мин ⁻¹	76,19± 4,33	76,94± 5,49	81,64± 6,51	75,91± 4,68	77,47± 5,14	73,60± 4,87	71,88± 3,74	72,37± 4,38	71,21± 4,28
ДО, мл	0,65± 0,05	0,59± 0,04	0,56± 0,04**	0,59± 0,05*	0,56± 0,06*	0,55± 0,05*	0,54± 0,05*	0,51± 0,06*	0,50± 0,07*
МОД, мл ⁻¹	49,12± 2,68	45,50± 3,36*	45,35± 3,95	44,89± 4,35	43,32± 4,16**	40,24± 4,21*	38,54± 3,65**	36,40± 3,91**	35,08± 4,87**
МЗИ, с	0,31± 0,05	0,48± 0,06	0,45± 0,06	0,47± 0,06	0,46± 0,05	0,48± 0,07	0,49± 0,05	0,49± 0,06	0,50± 0,05
ДЗ, с	0,49± 0,01	0,32± 0,02	0,32± 0,01	0,34± 0,01**	0,33± 0,01*	0,36± 0,01*	0,35± 0,01**	0,36± 0,01***	0,36± 0,01**
Амплитуда осцилляций, отн. ед.	0,29± 0,03	0,27± 0,03	0,27± 0,03	0,26± 0,03*	0,25± 0,02*	0,23± 0,02*	0,23± 0,02*	0,23± 0,02**	0,23± 0,02*

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ (достоверные различия с исходным уровнем).

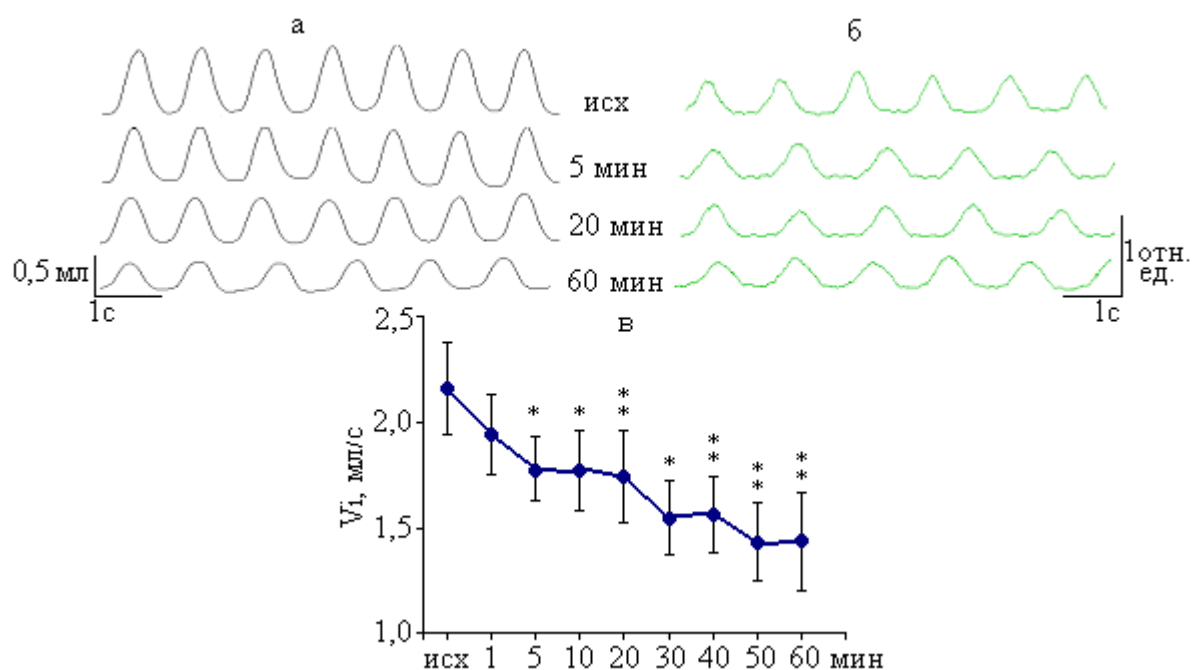


Рис. 2. Респираторные реакции на микроинъекции раствора баклофена (10^{-6} М) в пФРГ: а – спирограммы; б – интегрированные ЭМГ диафрагмы; в – объемная скорость инспираторного потока. Достоверные различия с исходным уровнем при: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Во-первых, эффекты активации этих рецепторов различаются по влиянию на дыхательный цикл. При действии агониста ГАМК_A-рецепторов мусцимола наблюдалась пролонгация обеих фаз дыхания, тогда как при активации ГАМК_B-рецепторов баклофеном удлинялся только вдох. Изменение вдоха в обоих случаях можно объяснить ГАМКергическим торможением преинспираторных нейронов пФРГ, которые совместно с аналогичными клетками комплекса пре-Бетцингера составляют основной респираторный ритмогенератор [2]. Характерное для микроинъекций мусцимола увеличение фазы выдоха, вероятно, обусловлено торможением Е2 экспираторных нейронов, наличие которых в пФРГ описано в ряде работ [7, 11].

Во-вторых, различия в действии агонистов ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов касаются скорости формирования респираторных реакций, которая при микроинъекциях мусцимола была больше. Скорее всего это связано с тем, что ГАМК_A-рецепторы являются ионотропными и составляют единый комплекс с ионофором, поэтому вызываемое лигандом изменение конформации рецептора ведет к быстрому открыванию каналов для ионов Cl⁻ и моментальной гиперполяризации постсинаптической мембраны [15]. Метаботропные ГАМК_B-рецепторы имеют иную кинетику мембранных процессов. Их активация ведет к развивающемуся с задержкой слабому, но длительному торможению, тормозной постсинаптический потенциал в этом случае длится несколько сотен миллисекунд [16]. Этот механизм объясняет более позднее развитие ответов системы дыхания на введение в пФРГ баклофена.

При наличии различий в изменениях временных показателей дыхания, микроинъекции ГАМК_A- и ГАМК_B-агонистов оказывали сходное влияние на амплитудные параметры спирограммы и ЭМГ диафрагмы. При

активации обоих классов ГАМК-рецепторов происходило уменьшение дыхательного объема и амплитуды осцилляций в залпах диафрагмальной активности. Оценивая эти изменения, необходимо напомнить, что во многих публикациях отмечается особая роль пФРГ в регуляции экспираторной фазы дыхательного цикла, в частности в формировании активной экспирации [1, 3]. Что касается участия парафациального региона в регуляции инспирации, то обычно его объясняют активацией хеморецепторов ретротрапезиевидного ядра [4], нейроны которого переслаиваются с нейронами пФРГ [12]. Наши данные об изменении дыхательного объема и продолжительности вдоха при микроинъекциях агонистов ГАМК в пФРГ свидетельствуют об участии этой области мозгового ствола посредством ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов в модуляции активности механизмов, обеспечивающих процессы формирования не только экспираторного, но и инспираторного моторного выхода. Морфологической основой этих процессов могут быть связи пФРГ с комплексом пре-Бетцингера [17], являющимся основным генератором инспираторного ритма, а также с комплексом Бетцингера [11, 18] и каудальной вентральной респираторной группой [5], которые содержат проприобульбарные и бульбоспинальные экспираторные нейроны.

Заключение. Таким образом, участие пФРГ в регуляции дыхания опосредуется ионотропными ГАМК_A- и метаботропными ГАМК_B-рецепторами, которые включены в процессы торможения нейронных структур, контролирующих как временные, так и объемные характеристики паттерна дыхания. При этом ГАМК_A-рецепторы в области пФРГ вносят вклад в регуляцию экспирации и инспирации, тогда как ГАМК_B-рецепторы преимущественно участвуют в модуляции инспираторной активности дыхательного центра.

Литература

1. Feldman J.L., Del Negro C.A., Gray P.A. Understanding the rhythm of breathing: So near, yet so far. *Ann. Rev. Physiol.* 2013; 75: 423–452.
2. Onimaru H., Homma I. A novel functional neuron group for respiratory rhythm generation in the ventral medulla. *J. Neurosci.* 2003; 23 (4): 1478–1486.
3. Pisanski A., Pagliardini S. The parafacial respiratory group and the control of active expiration. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29933053> (дата обращения: 10.12.2018). DOI: 10.1016/j.resp.2018.06.010.

4. Abbott S.B., Stornetta R.L., Coates M.B., Guyenet P.G. Phox2b-expressing neurons of the parafacial region regulate breathing rate, inspiration, and expiration in conscious rats. *J. Neurosci.* 2011; 31 (45): 16410–16422.
5. Silva J.N., Tanabe F.M., Moreira T.S., Takakura A.C. Neuroanatomical and physiological evidence that the retrotrapezoid nucleus/parafacial region regulates expiration in adult rats. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2016; 227: 9–22.
6. Onimaru H., Ikeda K., Kawakami K. Phox2b, RTN/pFRG neurons and respiratory rhythmogenesis. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2009; 168 (1–2): 13–18.
7. De Britto A.A., Moraes D.J. Non-chemosensitive parafacial neurons simultaneously regulate active expiration and airway patency under hypercapnia in rats. *J. Physiol.* 2017; 595 (6): 2043–2064.
8. Boutin R.C., Alsaifi Z., Pagliardini S. Cholinergic modulation of the parafacial respiratory group. *J. Physiol.* 2017; 595 (4): 1377–1392.
9. Huckstepp R.T., Cardoza K.P., Henderson L.E., Feldman J.L. Role of parafacial nuclei in control of breathing in adult rats. *J. Neurosci.* 2015; 35 (3): 1052–1067.
10. Vedyasova O.A., Kovaleva T.E. Role of GABAA receptors of parafacial respiratory group in control of respiration in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 165 (6): 711–714.
11. Fortuna M.G., West G.H., Stornetta R.L., Guyenet P.G. Betzinger expiratory-augmenting neurons and the parafacial respiratory group. *J. Neurosci.* 2008; 28 (10): 2506–2515.
12. Pagliardini S., Janczewski W.A., Tan W., Dickson C.T., Deisseroth K., Feldman J.L. Active expiration induced by excitation of ventral medulla of adult anesthetized rats. *J. Neurosci.* 2011; 31 (8): 2895–2905.
13. Li P., Janczewski W.A., Yackle K., Kam K., Pagliardini S., Krasnow M.A., Feldman J.L. The peptidergic control circuit for sighing. *Nature.* 2016; 530 (7590): 293–297.
14. Misgeld U., Bijak M., Jarolimek W. A physiological role for GABAB receptors and the effects of baclofen in the mammalian central nervous system. *Prog. Neurobiol.* 1995; 46 (4): 423–462.
15. Belan P.V., Kostyuk P.G. Glutamate-receptor-induced modulation of GABAergic synaptic transmission in the hippocampus. *Pflugers Arch.* 2002; 444 (1): 26–37.
16. Cherubini E., Conti F. Generating diversity at GABAergic synapses. *Trends Neurosci.* 2001; 24 (3): 155–162.
17. Bochorishvili G., Stornetta R.L., Coates M.B., Guyenet P.G. Pre-Betzinger complex receives glutamatergic innervation from galaninergic and other retrotrapezoid nucleus neurons. *J. Comp. Neurol.* 2012; 520 (5): 1047–1061.
18. Smith J.C., Abdala A.P., Rybak I.A., Paton J.F. Structural and functional architecture of respiratory networks in the mammalian brainstem. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2009; 364 (1529): 2577–2587.

RESPIRATORY RESPONSE ON THE ACTIVATION OF GABA_A- AND GABA_B-RECEPTORS OF A PARAFACIAL RESPIRATORY GROUP BY SPECIFIC AGONISTS

T.E. Kovaleva, O.A. Vedyasova

Samara National Research University named after S.P. Korolev, Samara, Russia

e-mail: kovalova.t.e@gmail.com

The purpose of the paper is to conduct comparative analysis of GABA_A and GABA_B receptors of the parafacial respiratory group (pFRG) in central mechanisms of respiratory regulation in adult rats.

Materials and Methods. The authors studied the reactions of external respiration and diaphragmatic muscle on microinjections of muscimol and baclofen solutions (10⁻⁶ M, 200 nl) in the region of pFRG on rats, anesthetized with urethane. Injections were administered through a glass microcannula according to stereotactic coordinates. A spirogram and electromyogram (EMG) of the diaphragm were recorded in the initial state and within 60 minutes after microinjection of the abovementioned agonists of GABA_A and GABA_B receptors.

Results. Microinjections of muscimol, the agonist of GABA_A receptors, in pFRG had an inhibitory effect on respiration. The inhibitory effect was characterized by a short latent period. Minute lung ventilation decreased in rats due to changes in tidal volume and respiratory rate, while the inspiratory and expiratory time increased. On the EMG of the diaphragm, the oscillation amplitude decreased, while the duration of

inspiratory bursts and inter-burst intervals increased. Microinjections of baclofen solution, GABA_B agonist receptor, in pFRG also caused respiratory depression, but with a longer latency period. In that case, a decrease in pulmonary ventilation was provided by a decrease in tidal volume in combination with inspiration lengthening. Changes in the breathing pattern corresponded to a decrease in the oscillation amplitude and an increase in the duration of inspiratory bursts on the EMG of the diaphragm.

Conclusions. The role of pFRG in the respiratory regulation is mediated by ionotropic GABA_A- and metabotropic GABA_B-receptors. GABA_A-receptors in the pFRG area contribute to expiration-inspiration regulation, while GABA_B-receptors are predominantly involved in inspiratory activity modulation.

Keywords: parafacial respiratory group, GABA_A-receptors, GABA_B-receptors, muscimol, baclofen, external respiration, electromyogram of the diaphragm.

References

1. Feldman J.L., Del Negro C.A., Gray P.A. Understanding the rhythm of breathing: So near, yet so far. *Ann. Rev. Physiol.* 2013; 75: 423–452.
2. Onimaru H., Homma I. A novel functional neuron group for respiratory rhythm generation in the ventral medulla. *J. Neurosci.* 2003; 23 (4): 1478–1486.
3. Pisanski A., Pagliardini S. The parafacial respiratory group and the control of active expiration. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29933053> (accessed: 10.12.2018). DOI: 10.1016/j.resp.2018.06.010.
4. Abbott S.B., Stornetta R.L., Coates M.B., Guyenet P.G. Phox2b-expressing neurons of the parafacial region regulate breathing rate, inspiration, and expiration in conscious rats. *J. Neurosci.* 2011; 31 (45): 16410–16422.
5. Silva J.N., Tanabe F.M., Moreira T.S., Takakura A.C. Neuroanatomical and physiological evidence that the retrotrapezoid nucleus/parafacial region regulates expiration in adult rats. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2016; 227: 9–22.
6. Onimaru H., Ikeda K., Kawakami K. Phox2b, RTN/pFRG neurons and respiratory rhythmogenesis. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2009; 168 (1–2): 13–18.
7. De Britto A.A., Moraes D.J. Non-chemosensitive parafacial neurons simultaneously regulate active expiration and airway patency under hypercapnia in rats. *J. Physiol.* 2017; 595 (6): 2043–2064.
8. Boutin R.C., Alsahafi Z., Pagliardini S. Cholinergic modulation of the parafacial respiratory group. *J. Physiol.* 2017; 595 (4): 1377–1392.
9. Huckstepp R.T., Cardoza K.P., Henderson L.E., Feldman J.L. Role of parafacial nuclei in control of breathing in adult rats. *J. Neurosci.* 2015; 35 (3): 1052–1067.
10. Vedyasova O.A., Kovaleva T.E. Role of GABA_A receptors of parafacial respiratory group in control of respiration in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018; 165 (6): 711–714.
11. Fortuna M.G., West G.H., Stornetta R.L., Guyenet P.G. Betzinger expiratory-augmenting neurons and the parafacial respiratory group. *J. Neurosci.* 2008; 28 (10): 2506–2515.
12. Pagliardini S., Janczewski W.A., Tan W., Dickson C.T., Deisseroth K., Feldman J.L. Active expiration induced by excitation of ventral medulla of adult anesthetized rats. *J. Neurosci.* 2011; 31 (8): 2895–2905.
13. Li P., Janczewski W.A., Yackle K., Kam K., Pagliardini S., Krasnow M.A., Feldman J.L. The peptide-gate control circuit for sighing. *Nature.* 2016; 530 (7590): 293–297.
14. Misgeld U., Bijak M., Jarolimek W. A physiological role for GABA_B receptors and the effects of baclofen in the mammalian central nervous system. *Prog. Neurobiol.* 1995; 46 (4): 423–462.
15. Belan P.V., Kostyuk P.G. Glutamate-receptor-induced modulation of GABAergic synaptic transmission in the hippocampus. *Pflugers Arch.* 2002; 444 (1): 26–37.
16. Cherubini E., Conti F. Generating diversity at GABAergic synapses. *Trends Neurosci.* 2001; 24 (3): 155–162.
17. Bochorishvili G., Stornetta R.L., Coates M.B., Guyenet P.G. Pre-Betzinger complex receives glutamatergic innervation from galaninergic and other retrotrapezoid nucleus neurons. *J. Comp. Neurol.* 2012; 520 (5): 1047–1061.
18. Smith J.C., Abdala A.P., Rybak I.A., Paton J.F. Structural and functional architecture of respiratory networks in the mammalian brainstem. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2009; 364 (1529): 2577–2587.

УДК 613.72:616.1

DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-76-84

КАРДИОРЕСПИРАТОРНАЯ СИСТЕМА ПРИ ВЕЛОЭРГОМЕТРИЧЕСКОМ ТЕСТИРОВАНИИ У ЛЫЖНИКОВ РЕСПУБЛИКИ КОМИ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТРЕНИРОВАННОСТИ*

Ю.Г. Солонин^{1,2}, Т.П. Логинова¹, И.О. Гарнов¹,
А.Л. Марков^{1,2}, А.А. Черных^{1,2}, Е.Р. Бойко^{1,2}

¹ГБУН Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН,
г. Сыктывкар, Россия;

²ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина»,
г. Сыктывкар, Россия

e-mail: solonin@physiol.komisc.ru

Цель работы – изучить влияние степени тренированности на организм лыжников-гонщиков Республики Коми (РК) в покое и при велоэргометрических нагрузках по показателям кардиореспираторной системы.

Материалы и методы. Обследованы лыжники-гонщики мужского пола с разной степенью тренированности: 22 перворазрядника (ПР), 22 кандидата в мастера спорта (КМС) и 22 мастера спорта (МС). Спортсмены протестированы нагрузками «до отказа» на велоэргометре с использованием системы Охусоп Pro (Германия) и изучением комплекса кардиореспираторных показателей с расчетом максимального потребления кислорода (МПК) и удельной физиологической стоимости единицы работы.

Результаты. В состоянии покоя и при стандартной физической нагрузке 200 Вт статистически значимо повышенную степень тренированности среди лыжников-гонщиков РК демонстрируют МС по таким показателям кардиореспираторной системы, как частота сердечных сокращений (ЧСС), двойное произведение (ДП) и кислородный пульс (КП). При нагрузке 200 Вт статистически значимые различия между ПР и КМС, свидетельствующие об их разной степени тренированности, выявляются по значениям ЧСС, ДП, частоты дыхания, минутного объема дыхания и коэффициента использования кислорода. При максимальной нагрузке повышенная степень тренированности обнаруживается у МС по мощности и длительности нагрузки на велоэргометре, по удельной пульсовой, прессорной и сердечной стоимости единицы работы, по валовому и удельному значению МПК. У КМС по сравнению с ПР при нагрузке «до отказа» о повышенной степени тренированности можно судить по значению ЧСС, по удельной пульсовой и вентиляционной стоимости единицы работы. Организм спортсменов при нагрузке «до отказа» работает более эффективно, чем при умеренной нагрузке 200 Вт. Степень тренированности у лыжников-гонщиков РК проявляется в экономизации функций кардиореспираторной системы как в покое, так и при стандартных велоэргометрических нагрузках, а также в показателях удельной физиологической стоимости единицы работы при нагрузках «до отказа» и в повышенных значениях МПК.

Ключевые слова: лыжники-гонщики, Республика Коми, степень тренированности, велоэргометрические нагрузки, кардиореспираторная система, максимальное потребление кислорода.

Введение. Участие в лыжных гонках связано с большим напряжением всех систем организма и в результате тренирует такое важное качество спортсмена, как выносливость [1]. В литературе большое внимание

уделяется изучению у лыжников-гонщиков показателей кардиореспираторной системы в лабораторных условиях при тестировании физическими нагрузками разной интенсивности с целью контроля за функциональным состоянием спортсменов, оценки физической работоспособности и успешности тренировок [2–12]. Однако нам не встретились работы по сравнительному изучению состояния кардио-

* Работа выполнена в рамках базового бюджетного финансирования по теме ГР № АААА-А17-117012310157-7.

респираторной системы при велоэргометрических нагрузках у лыжников-северян, имеющих разные степени спортивной подготовленности.

Цель исследования. Сравнить физиологические показатели кардиореспираторной системы в покое и при ступенчато возрастающих «до отказа» велоэргометрических нагрузках у лыжников-гонщиков Республики Коми с разной спортивной квалификацией для выявления влияния степени тренированности на организм спортсменов.

Материалы и методы. Обследованы лыжники-гонщики мужского пола, члены сборной команды Республики Коми, имеющие достаточно высокую спортивную подготовку. Для сравнения выделены 3 группы спортсменов: 22 лыжника 1-го взрослого разряда (ПР), 22 кандидата в мастера спорта (КМС) и 22 мастера спорта (МС).

Обследование проходило в период начала годичного тренировочного цикла (сентябрь-ноябрь) и проводилось обычно через день после отдыха от тренировок, в первой половине рабочего дня в лаборатории Института физиологии Коми НЦ УрО РАН в Сыктывкаре. От каждого спортсмена получено письменное согласие на участие в тестировании на велоэргометре. Протокол обследования одобрен локальным комитетом по биоэтике при Институте физиологии Коми НЦ УрО РАН.

У спортсменов определяли рост и массу тела. Показатели кровообращения: частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление систолическое (АДС) и диастолическое (АДД) в покое – измеряли автоматическим прибором модели UA-767 (Япония). При нагрузках показатели артериального давления определяли по Короткову. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) и двойное произведение по Робинсону (ДП).

Спортсмены были протестированы нагрузками «до отказа» на велоэргометре с помощью системы Охусон Pro (Германия) с регистрацией и расчетом кардиореспираторных показателей: ЧСС, АДС, АДД, частоты дыхания (ЧД), дыхательного объема (ДО), минутного объема дыхания (МОД), потребления кислорода (ПК), дыхательного коэффициента

(ДК), энерготрат (ЭТ), кислородного пульса (КП), дыхательного эквивалента (ДЭ), коэффициента использования кислорода (КИО₂), максимального потребления кислорода (МПК), коэффициента полезного действия (КПД).

После 5-минутного сидения на велоэргометре лыжники выполняли 2-минутную работу мощностью 120 Вт с последующим ступенчатым приростом нагрузки на 40 Вт каждые 2 мин при частоте педалирования 60 об/мин. Тест продолжался «до отказа».

Для сопоставимой оценки реакций организма спортсменов на последней минуте нагрузки, которая различалась у разных лыжников, мы ввели понятие удельной физиологической стоимости единицы работы (пульсовой, прессорной, сердечной, респираторной, вентиляционной, кислородной, энергетической). Их значения получаются путем деления абсолютных величин соответствующих физиологических показателей при максимальной нагрузке на мощность механической работы в ваттах: пульсовая – ЧСС/Вт или уд./Вт, прессорная – АДС/Вт или мм/Вт, сердечная – ДП/Вт или усл. ед./Вт, респираторная – ЧД/Вт или цикл/Вт, вентиляционная – МОД/Вт или л/Вт, кислородная – ПК/Вт или мл/Вт, энергетическая – ЭТ/Вт или кал/Вт. По нашему мнению, данные величины позволяют говорить о том, во что обходится организму спортсмена единица мощности работы, и на этой основе сравнивать разных индивидуумов или исследуемые выборки.

Полученные материалы подвергнуты статистической обработке с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и Biostat (версия 4.03) с проверкой вариационных рядов на характер распределения (по критерию Шапиро–Уилка). В нижепредставленных таблицах приведены средние арифметические величины с их ошибками ($M \pm m$). Различия между выборками спортсменов принимали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по Пирсону.

Результаты и обсуждение. Данные табл. 1 показывают, что сопоставляемые по тренированности выборки статистически значимо различаются по возрасту и спортивному ста-

жу, что вполне закономерно. Мастера спорта по сравнению с перворазрядниками имеют большую длину и массу тела. Но по значениям ИМТ выборки не различаются. По всем физиологическим показателям в покое отсут-

ствуют различия между ПР и КМС. У МС по сравнению с ПР статистически значимо выше КП и ниже ЧСС и ДП, а по сравнению с КМС у них статистически значимо выше КП и ниже ДП.

Таблица 1

Антропометрические и физиологические показатели у лыжников в покое (М±m)

Показатели	ПР, n=22	КМС, n=22	МС, n=22
Возраст, лет	16,40±0,22	18,8±0,3*	21,20±0,34*^
Спортивный стаж, лет	6,00±0,23	8,70±0,24*	11,10±0,25*^
Длина тела, см	174,30±0,98	176,6±1,2	178,60±1,17^
Масса тела, кг	68,2±1,0	68,90±0,89	71,50±1,03^
ИМТ, кг/м²	22,4±0,3	22,10±0,28	22,40±0,26
ЧСС, уд./мин	58,0±1,4	56,0±1,5	52,0±1,9^
АДС, мм рт. ст.	119,0±2,2	119,0±1,8	118,0±2,5
АДД, мм рт. ст.	77,0±1,3	75,0±1,6	75,0±1,9
ДП, усл. ед.	69,0±1,7	67,0±1,9	61,0±2,1*^
ЧД, цикл/мин	15,4±0,5	14,4±0,7	14,9±0,6
ДО, мл	687±22	688±31	723±34
МОД, л	10,4±0,4	9,7±0,5	10,4±0,4
ДК, усл. ед.	0,740±0,008	0,750±0,007	0,760±0,009
ПК, мл/мин	356,0±13,8	338,0±14,1	356,0±14,6
ЭТ, кал/мин	1680±65	1600±67	1690±69
КП, мл/уд.	6,20±0,29	5,90±0,32	9,10±0,37*^
ДЭ, усл. ед.	29,60±0,72	28,80±0,69	29,40±0,85
КИО ₂ , мл/л	34,50±0,67	35,10±0,78	34,40±0,94

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: * – статистически значимые различия ($p<0,05$) с данными предыдущей колонки, ^ – с данными у ПР.

При стандартной нагрузке 200 Вт между группами спортсменов нет заметных различий по АДС, ДО, ДК, ПК, ЭТ, ДЭ и КПД (табл. 2). У КМС по сравнению с ПР статистически значимо выше КИО₂ и ниже ЧД и МОД. У МС по сравнению с ПР значимо выше АДД и КП и ниже ЧД. У МС по сравнению с КМС статистически значимо выше АДД и КП. Таким образом, с повышением степени спортивного мастерства в группах существенно снижаются ЧСС и ДП, т.е.

уменьшается пульсовая и сердечная стоимость нагрузки, а также снижается ЧД. Можно сказать, что тренированность проявляется в экономизации функций кровообращения и снижении частотной характеристики дыхания (ЧД). По нашим расчетам, при нагрузке 200 Вт доля ПК от уровня МПК составляет у ПР 65,3 %, у КМС 63,4 % и у МС 57,4 %, т.е. с ростом степени мастерства снижается мобилизация резервов кислородтранспортных систем.

Таблица 2

**Физиологические показатели у лыжников
на последней минуте нагрузки 200 Вт (M±m)**

Показатели	ПР, n=22	КМС, n=22	МС, n=22
ЧСС, уд./мин	153,0±2,1	143,0±1,8*	134,0±2,2*^
АДС, мм рт. ст.	171,0±2,2	169,0±2,4	164,0±3,0
АДД, мм рт. ст.	68,0±1,5	72,0±1,8	80,0±2,4*^
ДП, усл. ед.	262,0±5,4	242,0±4,5*	219,0±5,6*^
ЧД, цикл/мин	31,2±1,0	27,5±0,9*	27,8±0,8^
ДО, мл	2281±45	2422±78	2444±86
МОД, л	70,3±1,7	62,6±1,9*	67,0±1,8
ДК, усл. ед.	0,890±0,011	0,880±0,012	0,900±0,013
ПК, мл/мин	2875±33	2806±41	2786±30
ЭТ, кал/мин	14122±140	13750±130	13718±150
КП, мл/уд	19,10±0,45	19,80±0,39	20,90±0,42*^
ДЭ, усл. ед.	24,50±0,46	23,4±0,4	24,00±0,59
КИО ₂ , мл/л	41,30±0,76	43,40±0,64*	42,00±0,95
КПД, %	20,30±0,34	20,90±0,29	20,90±0,31

Наряду с абсолютными значениями параметров у спортсменов интересно сравнить и рабочие приросты физиологических показателей при нагрузке 200 Вт, поскольку на них может оказывать влияние исходное состояние физиологических функций [13]. Значения данных показателей составляют в среднем соответственно у ПР, КМС и МС: по ЧСС – 165, 155 и 157 %, по АДС – 44,42 и 39 %, по ДП – 280, 261 и 259 %, по ЧД – 102, 90 и 86 %, по ДО – 288, 252 и 238 %, по МОД – 576, 545 и 544 %, по ПК – 707, 730 и 682 %, по ЭТ – 740, 759 и 711 %, по КП – 208, 235 и 129 %, по КИО₂ – 20, 24 и 22 %. По большинству показателей обнаруживается уменьшение их рабочего прироста с повышением степени тренированности.

Обращает на себя внимание тот факт, что у обследованных лыжников с повышением степени тренированности снижаются значения ЧСС и ДП в покое и при стандартной на-

грузке. Это согласуется и с данными литературы. В видах спорта, где тренируется выносливость, с повышением квалификации у спортсменов усиливается брадикардия. Ее рассматривают как проявление экономичности в деятельности аппарата кровообращения. Авторы также подчеркивают, что снижение ДП у спортсменов говорит о более экономном режиме работы сердца и уменьшении потребления кислорода миокардом [14].

При нагрузке «до отказа» (табл. 3) у МС по сравнению с ПР и КМС значительно больше длительность нагрузки и достигнутая мощность работы. Тем не менее между группами нет заметных различий в значениях таких показателей, как АДС, ДП, ДЭ, КИО₂, КПД, ЧД/Вт, ПК/Вт и ЭТ/Вт. В то же время у КМС по сравнению с ПР статистически значимо выше АДД и ДО и ниже ЧСС, ЧСС/Вт и МОД/Вт. У МС по сравнению с ПР статисти-

чески значимо выше АДД, ДО, МОД, ДК, ПК, МПК и МПК/кг, ЭТ, КП и ниже ЧСС, ЧСС/Вт, АДС/Вт и ДП/Вт. У МС по сравнению с КМС значимо выше АДД, ЧД, МОД, ПК, МПК и МПК/кг, ЭТ, КП и ниже ЧСС/Вт,

АДС/Вт и ДП/Вт. И при максимальной нагрузке с повышением степени тренированности выявляется экономизация функций сердечно-сосудистой системы (по ЧСС/Вт, АДС/Вт и ДП/Вт).

Таблица 3

**Физиологические показатели у лыжников
на последней минуте нагрузки «до отказа» ($M \pm m$)**

Показатели	ПР, n=22	КМС, n=22	МС, n=22
Длительность нагрузки, мин	11,40±0,32	12,00±0,28	13,40±0,34*^
Нагрузка, Вт	334,0±8,8	340,0±6,4	376,0±7,0*^
ЧСС, уд./мин	188,0±1,6	182,0±1,7*	183,0±1,4^
АДС, мм рт. ст.	183±3	190,0±2,6	192±4
АДД, мм рт. ст.	65±3	73,0±1,9*	84,0±2,6*^
ДП, усл. ед.	344,0±7,1	346,0±6,9	351,0±7,6
ЧД, цикл/мин	51,0±1,5	48,9±1,8	54,9±1,9*
ДО, мл	2708±56	3004±64*	3030±75^
МОД, л	143,5±3,9	148,6±3,6	164,0±4,9*^
ДК, усл. ед.	1,040±0,011	1,060±0,010	1,080±0,012^
ПК, мл/мин	4336±83	4375±69	4799±92*^
МПК, мл/мин	4405±83	4424±76	4849±89*^
МПК/кг, мл/(мин·кг)	64,60±0,89	64,30±0,93	67,80±1,12*^
ЭТ, кал/мин	22095±444	22411±398	24693±476*^
КП, мл/уд.	23,1±0,6	23,70±0,55	26,2±0,5*^
ДЭ, усл. ед.	31,90±0,65	29,00±0,78	32,90±0,83
КИО ₂ , мл/л	30,80±0,76	30,90±0,64	29,6±0,7
КПД, %	21,80±0,24	21,90±0,26	21,90±0,33
ЧСС/Вт, уд./Вт	0,570±0,011	0,54±0,01*	0,49±0,01*^
АДС/Вт, мм/Вт	0,550±0,012	0,570±0,011	0,510±0,013*^
ДП/Вт, усл. ед./Вт	1,030±0,021	1,01±0,02	0,930±0,018*^
ЧД/Вт, цикл/Вт	0,150±0,005	0,140±0,004	0,140±0,005
МОД/Вт, л/Вт	0,460±0,009	0,430±0,011*	0,430±0,013
ПК/Вт, мл/Вт	12,90±0,14	12,90±0,13	12,80±0,19
ЭТ/Вт, кал/Вт	66,10±0,66	66,20±0,75	65,90±1,01

В подавляющем большинстве случаев значения ДК у лыжников в тесте «до отказа» превышают единицу, что свидетельствует о преодолении большинством спортсменов респираторного порога анаэробного обмена (ПАНО). По нашим расчетам уровень ПАНО достигается у ПР при ПК 88,9 % от МПК, у КМС – 91,8 % и у МС – 85,8 %. По этому критерию нет заметных различий между спортсменами с разной степенью подготовленности.

Физиологические механизмы приспособления к тренировке выносливости у лыжников направлены на повышение способности переноса и потребления кислорода во время интенсивной физической нагрузки глобального характера и затрагивают легкие, кровь, сердце, сосуды и мышцы. Наиболее адекватным и интегральным показателем адаптации дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также степени тренированности на выносливость служит МПК [15]. Значения МПК (абсолютные и удельные на единицу массы тела), характеризующие аэробную производительность или кислородный потолок, у МС гораздо выше, чем у ПР и КМС, что еще раз подтверждает несравненно более высокую тренированность их кардиореспираторной системы и стайерскую выносливость организма.

Целесообразно было сравнить аэробную работоспособность (по МПК) у спортсменов Республики Коми и других регионов по данным литературы.

Оказалось, что значение МПК на единицу массы тела у лыжников-гонщиков Севера Тюменской области (КМС, МС и МСМК) в среднем составляет около 61 мл/(мин·кг) [7], что примерно на 5 % ниже, чем у наших лыжников (в среднем 64–68 мл/(мин·кг)). Однако у зарубежных высокотренированных лыжников-гонщиков из Северной Европы эти показатели выше: 73 мл/(мин·кг) [9], 78 мл/(мин·кг) [11], 83 мл/(мин·кг) [10].

Интересно, что организм спортсменов при максимальной нагрузке работает эффективнее, чем при умеренной нагрузке 200 Вт. По таким показателям удельной физиологической стоимости единицы работы, как ЧСС/Вт, АД/Вт, ДП/Вт, ПК/Вт и ЭТ/Вт, вы-

являются статистически значимые различия ($p < 0,01$). Значения КПД спортсменов при максимальной нагрузке также имеют тенденцию к повышению по сравнению с нагрузкой 200 Вт (у ПР достоверно выше при $p = 0,04$, у КМС – при $p = 0,06$, у МС – при $p = 0,10$). Можно полагать, что организм лыжников-гонщиков на тренировках и соревнованиях настолько адаптируется к нагрузкам большой интенсивности, что они становятся для них более привычными, чем нагрузки умеренной мощности (например, 200 Вт).

Корреляционный анализ показал, что в покое по мере увеличения степени тренированности проявляется тенденция к увеличению связей между ЧСС и МОД: у ПР $r = 0,053$ ($p > 0,10$), у КМС $r = 0,326$ ($p > 0,05$), у МС $r = 0,500$ ($p < 0,05$), а также связей между ЧСС и ПК: у ПР $r = 0,009$ ($p > 0,10$), у КМС $r = 0,255$ ($p > 0,05$), у МС $r = 0,332$ ($p > 0,05$). При максимальной нагрузке сохраняется такая же тенденция. С ростом мастерства спортсменов значения парциальных коэффициентов корреляции (при элиминации влияния мощности нагрузки) между ЧСС и МОД переходят от отрицательных к положительным: у ПР $r = -0,390$ ($p > 0,05$), у КМС $r = 0,190$ ($p > 0,10$), у МС $r = 0,339$ ($p > 0,05$). Соответствующие коэффициенты между ЧСС и ПК: у ПР $r = -0,613$ ($p < 0,01$), у КМС $r = -0,266$ ($p > 0,05$), у МС $r = 0,310$ ($p > 0,05$).

Для сопоставления спортивной успешности лыжников проанализированы результаты обследованных спортсменов по статистике выступлений по РУС/ФИС в последующем тренировочно-соревновательном периоде. Сравнение показало, что число штрафных баллов составило в среднем 428 у ПР, 287 у КМС и 177 у МС. Таким образом, результаты велоэргометрического тестирования степени тренированности лыжников подтверждаются натурными испытаниями на лыжне.

Заключение. В состоянии покоя и при стандартной физической нагрузке 200 Вт статистически значимо повышенную степень тренированности среди лыжников-гонщиков Республики Коми демонстрируют МС по таким показателям кардиореспираторной системы, как ЧСС, ДП и КП. При нагрузке в

200 Вт значимые различия между ПР и КМС, свидетельствующие об их разной степени тренированности, выявляются по значениям ЧСС, ДП, ЧД, МОД и КИО₂. При максимальной нагрузке повышенная степень тренированности обнаруживается у МС по мощности и длительности нагрузки на велоэргометре, по удельной пульсовой, прессорной и сердечной стоимости единицы работы, по валовому и удельному значению МПК. У КМС по сравнению с ПР при нагрузке «до отказа» о повышенной степени тренированности мож-

но судить по значениям ЧСС, удельной пульсовой и вентиляционной стоимости единицы работы. В целом степень тренированности у лыжников-гонщиков Республики Коми проявляется в экономизации функций кардиореспираторной системы как в покое, так и при стандартных и максимальных велоэргометрических нагрузках. С повышением степени мастерства спортсменов возрастает корреляция между показателями кровообращения (ЧСС), дыхания (МОД) и газообмена (ПК) как в покое, так и при нагрузке до отказа.

Литература

1. Русанов В.Б. Системные изменения центральной гемодинамики в условиях адаптации к физическим нагрузкам на выносливость. Вестник Челябинского государственного педагогического университета. 2009; 8: 267–275.
2. Бутков А.Д., Лысенко Е.А., Лемешева Ю.С., Устюжанин Д.В., Грушин А.А., Виноградова О.Л., Попов Д.В. Аэробные и скоростно-силовые возможности лыжников в конце подготовительного и начале соревновательного периодов подготовки. Физиология человека. 2017; 43 (3): 57–63.
3. Ванюшин Ю.С., Хайруллин Р.Р. Физическая работоспособность спортсменов с различными типами адаптации кардиореспираторной системы. Физиология человека. 2008; 34 (6): 131–133.
4. Варламова Н.Г., Логинова Т.П., Гарнов И.О., Тимофеев Н.Н., Бойко Е.Р. Динамика порога анаэробного обмена у лыжников-гонщиков в годовом тренировочном цикле. Спортивная медицина: наука и практика. 2017; 7 (4): 19–24.
5. Кривошеков С.Г., Водяницкий С.Н., Диверт В.Э., Гиренко Л.А. Реактивность и экономичность кардиореспираторной системы на гипоксию и физическую нагрузку у пловцов и лыжников. Ульяновский медико-биологический журнал. 2012; 4: 102–113.
6. Курашвили В.А. Кардиореспираторные детерминанты функционального состояния у лыжников-гонщиков. Спортивная медицина: наука и практика. 2016; 6 (3): 44–47.
7. Матвеева А.М., Попова М.А., Акушев Г.М. Функциональные изменения кардиореспираторной системы при развитии спортивного перенапряжения у лыжников, тренирующихся в условиях Севера. Вестник Сургутского государственного педагогического университета. 2009; 4 (1): 47–53.
8. Andersson E., Bjorklund G., Holmberg H.C., Ortenblad N. Energy system contributions and determinants of performance in sprint cross-country skiing. Scand. J. Med. Sci. Sports. 2017; 27 (4): 385–398.
9. Hegge A.M., Bucher E., Ettema G., Faude O., Holmberg H.C., Sandbakk O. Gender differences in power production, energetic capacity and efficiency of elite cross-country skiers during whole-body, upper-body, and arm poling. Eur. J. Appl. Physiol. 2016; 116 (2): 291–300.
10. Losnegard T., Hallen J. Physiological differences between sprint- and distance-specialized cross-country skiers. Int. J. Sports. Physiol. Perform. 2014; 9 (1): 25–31.
11. Lundrén K.M., Karlsen T., Sandbakk O., James P.E., Tjonna A.E. Sport-specific physiological adaptations in highly trained endurance athletes. Med. Sci. Sports. Exerc. 2015; 47 (10): 2150–2157.
12. Polat M., Korkmaz E.S., Aydogan S. Seasonal variations in body compositions, maximal oxygen uptake, and gas exchange threshold in cross-country skiers. Open Access J. Sports. Med. 2018; 9 (3): 91–97.
13. Солонин Ю.Г. Роль исходного состояния физиологических функций в реакциях на физическую нагрузку. Физиология человека. 1987; 13 (1): 96–102.
14. Белоцерковский З.Б., Любина Б.Г. Сердечная деятельность и функциональная подготовленность у спортсменов. М.: Советский спорт; 2012. 548.
15. Bassett D.R., Havley E.T. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. Med. Sci. Sports. Exerc. 2000; 32 (1): 70–84.

CARDIORESPIRATORY SYSTEM UNDER BICYCLE ERGOMETER TEST IN SKIERS WITH DIFFERENT TRAINING STATUS (KOMI REPUBLIC)

Yu.G. Solonin^{1,2}, T.P. Loginova¹, I.O. Garnov¹, A.L. Markov^{1,2},
A.A. Chernykh^{1,2}, E.R. Boyko^{1,2}

¹Institute of Physiology, Komi Scientific Center,
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia;
²Piritim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russia

e-mail: solonin@physiol.komisc.ru

The aim of the study is to examine the impact of training status on ski racers (Komi Republic) at rest and under bicycle ergometry evaluating their cardiorespiratory system parameters.

Materials and Methods. The authors examined male ski racers with different training status: 22 first-rank sportsmen, 22 candidates for Master of Sports and 22 Masters of Sports. Athletes underwent bicycle ergometry loads up to refusal. Oxycon Pro system (Germany) was used. Then authors studied the complex of cardiorespiratory parameters, calculating maximum oxygen consumption and unit physiological cost.

Results. At rest and under standard physical load (200 W) Masters of Sports demonstrate significantly increased training status among ski racers in such cardiorespiratory system parameters as heart rate, rate pressure product and oxygen pulse. Under standard physical load (200 W) statistically significant differences between first-rank sportsmen and candidates for Master of Sports are detected by heart rate, rate pressure product, respiration rate, respiratory minute volume and oxygen utilization coefficient. Such deviations indicate differences in training status. Under maximum load, the highest training status is found in Masters of Sports: bicycle ergometry load power and duration; unit pulse, pressor and cardiac cost, bulk and unit values of maximum oxygen consumption. Heart rate values, unit pulse and heart-vent cost indicate a high training status in candidates for Master of Sports under load up to refusal, if compared with first-rank sportsmen. Athletes' organism under load up to refusal works more efficiently than under moderate load (200 W). The training status in ski racers (Komi Republic) is manifested in the saving cardiorespiratory system functions, both at rest and under standard bicycle ergometry, as well as in parameters of unit physiological cost under loads up to refusal and increased values of maximum oxygen consumption.

Keywords: ski racers, Komi Republic, training status, bicycle ergometry loads, cardiorespiratory system, maximum oxygen consumption.

References

1. Rusanov V.B. Sistemnye izmeneniya tsentral'noy gemodinamiki v usloviyakh adaptatsii k fizicheskim nagruzkam na vyнослиvost' [System changes of central hemodynamics during adaptation to physical endurance exercises]. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2009; 8: 267–275 (in Russian).
2. Butkov A.D., Lysenko E.A., Lemesheva Yu.S., Ustyuzhanin D.V., Grushin A.A., Vinogradova O.L., Popov D.V. Aerobnye i skorostno-silovye vozmozhnosti lyzhnikov v kontse podgotovitel'nogo i nachale sorevnovatel'nogo periodov podgotovki [Aerobic capacity and force-velocity characteristics in cross-country skiers at the end of preparatory period and at the beginning of competitions]. *Fiziologiya cheloveka*. 2017; 43 (3): 57–63 (in Russian).
3. Vanyushin Yu.S., Khayrullin R.R. Fizicheskaya rabotosposobnost' sportmenov s razlichnymi tipami adaptatsii kardiorespiratornoy sistemy [Physical performance of athletes with various types of cardiorespiratory adaptation]. *Fiziologiya cheloveka*. 2008; 34 (6): 131–133 (in Russian).
4. Varlamova N.G., Loginova T.P., Garnov I.O., Timofeev N.N., Boyko E.R. The dynamics of the anaerobic metabolism threshold of skiers-racers in the annual training cycle [Dynamics of the anaerobic threshold of ski racers throughout the annual training cycle]. *Sports medicine: science and practice*. 2017; 7 (4): 19–24 (in Russian).

5. Krivoshekchov S.G., Vodyanitskiy S.N., Divert V.E., Girenko L.A. Reaktivnost' i ekonomichnost' kardiorespiratornoy sistemy na gipoksiyu i fizicheskuyu nagruzku u plovtsov i lyzhnikov [Reactivity and cost-effectiveness of cardiorespiratory system for hypoxia and physical stress in swimmers and skiers]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2012; 4: 102–113 (in Russian).
6. Kurashvili V.A. Kardiorespiratornye determinanty funktsional'nogo sostoyaniya u lyzhnikov-gonshchikov [Cardiorespiratory determinants of functional capacity of cross country skiers]. *Sportivnaya medicina: nauka i praktika*. 2016; 6 (3): 44–47 (in Russian).
7. Matveeva A.M., Popova M.A., Akushev G.M. Funktsional'nye izmeneniya kardiorespiratornoy sistemy pri razvitii sportivnogo perenapryazheniya u lyzhnikov, treniruyushchikhsya v usloviyakh Severa [Functional changes in the cardiorespiratory system under sports overload in skiers who train in the North]. *Vestnik Surgutskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2009; 4 (1): 47–53 (in Russian).
8. Andersson E., Bjorklund G., Holmberg H.C., Ortenblad N. Energy system contributions and determinants of performance in sprint cross-country skiing. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2017; 27 (4): 385–398.
9. Hegge A.M., Bucher E., Ettema G., Faude O., Holmberg H.C., Sandbakk O. Gender differences in power production, energetic capacity and efficiency of elite cross-country skiers during whole-body, upper-body, and arm poling. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2016; 116 (2): 291–300.
10. Losnegard T., Hallen J. Physiological differences between sprint- and distance-specialized cross-country skiers. *Int. J. Sports. Physiol. Perform*. 2014; 9 (1): 25–31.
11. Lundrén K.M., Karlsen T., Sandbakk O., James P.E., Tjønnå A.E. Sport-specific physiological adaptations in highly trained endurance athletes. *Med. Sci. Sports. Exerc*. 2015; 47 (10): 2150–2157.
12. Polat M., Korkmaz E.S., Aydoğan S. Seasonal variations in body compositions, maximal oxygen uptake, and gas exchange threshold in cross-country skiers. *Open Access J. Sports. Med*. 2018; 9 (3): 91–97.
13. Solonin Yu.G. Rol' iskhodnogo sostoyaniya fiziologicheskikh funktsiy v reaktsiyakh na fizicheskuyu nagruzku [The role of basic physiological functions in reactions to physical activity]. *Fiziologiya cheloveka*. 1987; 13 (1): 96–102 (in Russian).
14. Belotserkovskiy Z.B., Lyubina B.G. *Serdechnaya deyatel'nost' i funktsional'naya podgotovlennost' u sportsmenov* [Heart activity and functional status in athletes]. Moscow: Sovetskiy sport; 2012. 548 (in Russian).
15. Bassett D.R., Hawley E.T. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med. Sci. Sports. Exerc*. 2000; 32 (1): 70–84.

УДК 612.825:612.821.2

DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-85-92

ИЗМЕНЕНИЕ ПАТТЕРНА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ У ПРАВШЕЙ И ЛЕВШЕЙ ПРИ ВОООБРАЖЕНИИ ДВИЖЕНИЙ

К.А. Моренова, О.А. Ведясова

ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»,
г. Самара, Россия

e-mail: morenova_ks@mail.ru

Цель работы – анализ изменений паттерна электроэнцефалограммы (ЭЭГ) у правшей и левшей при мысленном представлении движений ведущей и неведущей ног.

Материалы и методы. Обследованы студенты (40 правшей и 20 левшей), профиль моторного доминирования у которых определяли по стандартным тестам. ЭЭГ регистрировали на нейровизоре NVX 36 digital DC EEG по системе «10–20» в покое и при воображении вращательных движений правой, затем левой ногами. Анализировали амплитуду ритмов ЭЭГ стандартных частотных диапазонов, также оценивали коэффициенты межполушарной асимметрии изменений фронтальных и центральных альфа- и бета1-ритмов как ЭЭГ-коррелятов воображаемой деятельности.

Результаты. Воображение движений вызывало снижение амплитуды альфа-, бета1-, тета- и дельта-ритмов на ЭЭГ у всех испытуемых, при этом выраженность наблюдаемых изменений у правшей и левшей различалась в симметричных отведениях. Что касается фронтального и центрального альфа- и бета1-ритмов, маркирующих изменения паттерна ЭЭГ при представлении движений, то у правшей уровень их депрессии в симметричных корковых областях существенно зависел от воображаемого использования ведущей и неведущей ног и доминировал в левом или правом полушариях соответственно. У левшей изменения альфа- и бета1-волн при мысленных движениях ведущей и неведущей ног значимо не различались и в обоих случаях доминировали в правой гемисфере.

Выводы. Внутри- и межполушарная динамика паттерна ЭЭГ в процессе формирования замысла и программы сложных двигательных актов ногами у левшей является альтернативной по сравнению с правшами.

Ключевые слова: ЭЭГ, альфа-ритм, бета1-ритм, воображаемые движения ног, межполушарная асимметрия, правши, левши.

Введение. В настоящее время значительно возрос интерес к нейронным механизмам и электрофизиологическим коррелятам моторной деятельности человека, в частности к особенностям ЭЭГ при мысленном представлении различных двигательных актов. Изучение паттернов ЭЭГ при воображаемых движениях актуально в плане решения проблемы нейрокомпьютерных интерфейсов [1], а также важно для понимания причин двигательных расстройств центрального генеза и выбора стратегии их коррекции [2, 3]. Успешное решение этих задач требует детального изучения нейрофизиологических основ двигательных функций с применением анализа ЭЭГ-коррелятов движений у людей, в т.ч. с учетом их индивидуальных эндофено-

типов. Среди последних важнейшим является тип функциональной межполушарной асимметрии, который определяет не только индивидуальный профиль моторного доминирования, но и характер внутрицентральных взаимодействий в процессе планирования и реализации двигательных актов [4, 5]. В первую очередь об этом свидетельствуют ЭЭГ-корреляты движений рук. Например, показано, что у правшей и левшей при воображении действий руками имеются различия в изменениях частоты и амплитуды мю-ритма в парietальных и фронтальных отведениях правого и левого больших полушарий [6]. Установлена неодинаковая связь между характером пространственно-временной организации ритмов ЭЭГ альфа- и тета-диапазонов и уровнем

межполушарной когерентности ЭЭГ в симметричных центральных отведениях у правой и левой при использовании ведущей и неведущей рук [7]. Что касается динамики ритмов ЭЭГ при реальных и воображаемых движениях ног у представителей с разными профилями моторного доминирования, то этот вопрос, от решения которого зависит понимание многих теоретических и клинических аспектов двигательной асимметрии, до сих пор остается практически не изученным.

Цель исследования. Проанализировать изменения паттерна ЭЭГ у правой и левой при мысленном представлении движений ведущей и неведущей ног.

Материалы и методы. Исследование проведено на 60 студентах (юношах и девушках) в возрасте 18–23 лет, подписавших добровольное информированное согласие на участие в эксперименте. Индивидуальный профиль моторного доминирования устанавливали по результатам тестов на определение ведущей руки и ноги [7]. В группу правой были включены испытуемые со значениями коэффициентов праворукости/правоногости более 15 % ($n=40$), в группу левой – с коэффициентами менее -15 % ($n=20$).

Для регистрации ЭЭГ использовали нейровизор NVX 36 digital DC EEG, шлем-сетку и набор электродов, располагаемых по системе «10–20». Референтный (объединенный ушной) электрод закрепляли на мочке правого уха. Испытуемые в процессе электроэнцефалографии размещались в удобном кресле с закрытыми глазами в темной звукоизолированной комнате. ЭЭГ записывали в следующем порядке: в покое (20 с), при мысленном представлении движения (вращение педали велосипеда) сначала правой, затем левой ногами. Двигательные задания выполнялись по звуковой команде в течение 5 с каждое, интервал между заданиями составлял 10 с. Анализировали изменения амплитуды (мкВ) ритмов ЭЭГ стандартных частотных диапазонов: альфа (8–13 Гц), бета1 (13–22 Гц), тета (4–8 Гц), дельта (0,3–4 Гц). Отводимые сигналы обрабатывались автоматически с помощью быстрых преобразований Фурье. Дополнительно рассчитывали коэффициенты межполушарной асимметрии (КМА) измене-

ний амплитуды альфа- и бета1-ритмов при воображении движений правой и левой ног:

$$\text{КМА} = \frac{(A_{\text{пок}} - A_{\text{вд}})_{\text{ЛП}} - (A_{\text{пок}} - A_{\text{вд}})_{\text{ПП}}}{(A_{\text{пок}} - A_{\text{вд}})_{\text{ЛП}} + (A_{\text{пок}} - A_{\text{вд}})_{\text{ПП}}} \times 100 \%,$$

где $(A_{\text{пок}} - A_{\text{вд}})$ – разность между значениями амплитуды ритмов ЭЭГ в левом (ЛП) и правом (ПП) больших полушариях в покое ($A_{\text{пок}}$) и при воображении движения ($A_{\text{вд}}$).

Для статистической обработки применяли программный пакет SigmaPlot 12.5 (Systat Incorporated, USA). Полученные данные представляли в виде средних арифметических значений и их ошибок. Нормальность распределения выборок оценивали по методу Шапиро–Уилка, достоверность изменений амплитуды ритмов ЭЭГ определяли с помощью t-теста. Статистически значимыми считали различия с уровнем $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ изменений паттерна ЭЭГ в процессе воображения движений ногами выявил у всех испытуемых снижение амплитуды альфа-, бета1-, тета- и дельта-волн в большинстве отведений. При этом закономерный интерес в плане понимания механизмов активации мозга при воображаемых движениях вызывает динамика ритмов ЭЭГ более высоких частот. Согласно литературным данным, одним из электрофизиологических коррелятов воображения и выполнения движений может служить активация сенсомоторных корковых зон, оцениваемая по реакции десинхронизации/синхронизации альфа- и бета1-ритмов во фронтальных и центральных отведениях [8–10]. У обследованных нами правой и левой мысленные движения правой и левой ног сопровождались десинхронизацией альфа- и бета1-ритмов как в отведениях F3, F4, так и C3, C4. Выраженность наблюдаемых изменений различалась у лиц с правым и левым профилями моторного доминирования (табл. 1).

У правой более выраженная десинхронизация альфа-ритма отмечалась в центральных зонах коры, причем особенно заметно в отведении C3 доминирующего левого полушария, где амплитуда уменьшалась на $12,44 \pm 0,96$ мкВ ($p < 0,001$) при воображении движения правой и на $11,92 \pm 0,76$ мкВ

($p < 0,001$) – левой ногой. Во фронтальных зонах у правшей изменения альфа-ритма были несколько слабее, но при этом в большей мере зависели от латерализации воображаемого

движения: в случае ведущей ноги амплитуда ритма сильнее снижалась в ипсилатеральном (F3), а в случае неведущей – в контралатеральном (F4) полушарии (рис. 1А).

Таблица 1

Изменение амплитуды альфа- и бета1-ритмов во фронтальных и центральных отведениях у студентов при воображении движений, % от покоя

Ритм ЭЭГ	Действие	Правши				Левши			
		F3	F4	C3	C4	F3	F4	C3	C4
Альфа	ВДПН	-18,6 *	-13,6 *	-24,3 ***	-17,3 **	-4,8	-10,7	-28,7 ***	-29,7 ***
	ВДЛН	-12,7 *	-18,3 *	-23,3 ***	-17,1 **	-0,2	-4,4	-16,1 *	-12,4 *
Бета1	ВДПН	-38,9 ***	-44,9 ***	-29,6 ***	-32,0 ***	-32,2 ***	-39,6 ***	4,0	5,6
	ВДЛН	-26,9 ***	-14,8 ***	-11,0 *	-14,6 *	-55,2 ***	-62,2 ***	2,5	9,6

Примечания: 1. ВДПН – воображаемое движение правой ноги, ВДЛН – воображаемое движение левой ноги. 2. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – статистически значимые различия по сравнению с покоем.

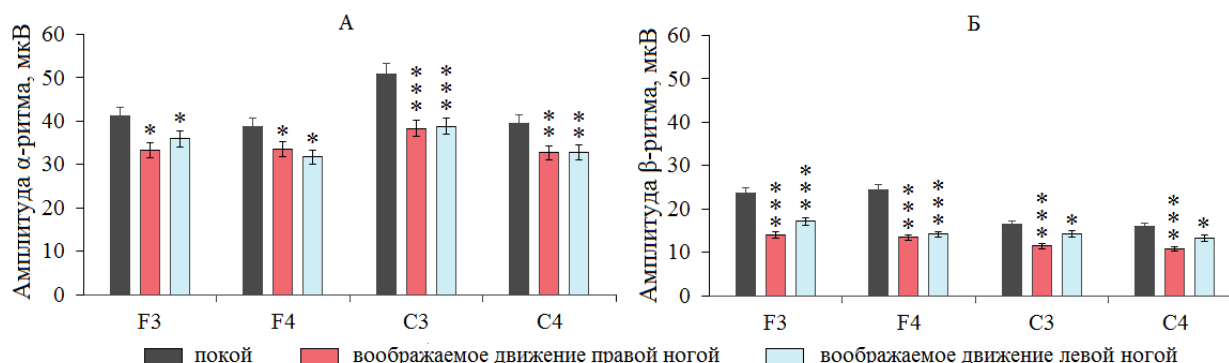


Рис. 1. Изменение амплитуды (мкВ) альфа- (А) и бета1- (Б) ритмов у правшей при мысленных движениях ног

(* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – статистически значимые различия по сравнению с покоем)

Бета1-ритм у правшей при воображаемой деятельности, напротив, более выраженно угнетался во фронтальных отведениях (табл. 1). Представление движения правой ноги снижало амплитуду бета1-волн в F3 и F4 в среднем на $10,38 \pm 0,75$ мкВ ($p < 0,001$) относительно покоя, а левой – на $6,53 \pm 0,69$ мкВ ($p < 0,001$) в левом (F3) и $10,35 \pm 0,61$ мкВ ($p < 0,001$) в правом (F4) полушариях мозга. В центральных отведениях (C3, C4) более существенное подавление бета1-ритма у прав-

шей отмечалось в случае воображения движения ведущей ноги, при этом снижение амплитуды составляло в среднем $5,15 \pm 0,39$ мкВ ($p < 0,001$) в обеих гемисферах (рис. 1Б).

У левшей динамика альфа- и бета1-ритмов при мысленных движениях была менее закономерной (табл. 1). У них отмечалась депрессия центрального альфа-ритма (рис. 2А), причем сильнее при воображении движения неведущей (правой) ноги, когда амплитуда одинаково снижалась в обеих гемисферах

(C3, C4) в среднем на $17,84 \pm 2,47$ мкВ ($p < 0,001$) от уровня покоя. Во фронтальных отведениях значимых изменений альфа-ритма у левшей не наблюдалось, однако здесь имело место угнетение бета1-волн. Особенно

заметно (на $10,36 \pm 0,87$ мкВ; $p < 0,001$) бета-волны снижались в ведущем полушарии (F4) при воображении движения левой ноги. Паттерн центрального бета1-ритма у левшей значимо не менялся (рис. 2Б).

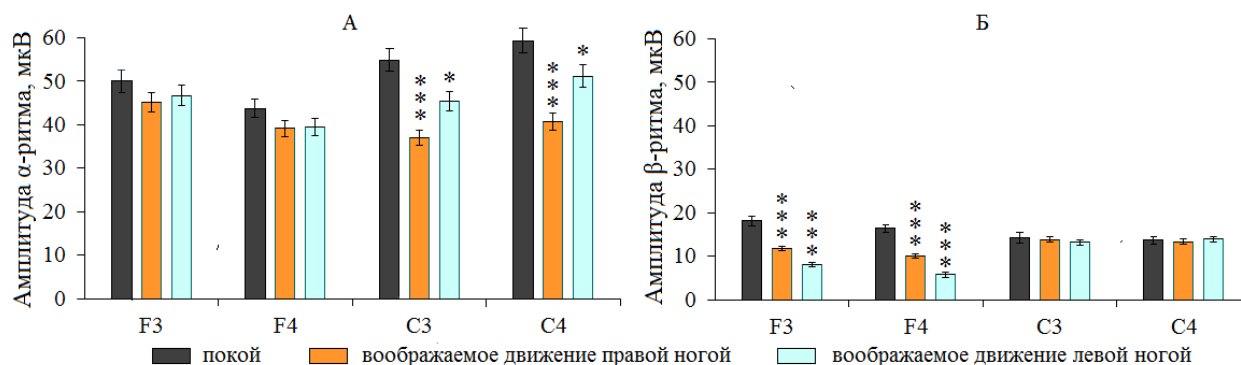


Рис. 2. Изменение амплитуды (мкВ) альфа- (А) и бета1- (Б) ритмов у левшей при мысленных движениях ног

(* – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ – статистически значимые различия по сравнению с покоем)

Что касается низкочастотных ритмов, то у правшей в покое амплитуда тета- и дельта-волн в разных отведениях одного полушария и в симметричных право- и левосторонних зонах была примерно одинаковой. Во время воображения движений выраженность изменений указанных ритмов несколько различалась слева и справа, но при этом не зависела от латерализации представляемого действия. Усредненная по всем отведениям амплитуда дельта-волн уменьшалась по сравнению с покоем на 56,7 % ($p < 0,001$) и 33,8 % ($p < 0,05$), тета-волн – на 29,4 % ($p < 0,05$) и 44,1 % ($p < 0,01$) слева и справа соответственно. У левшей, напротив, имела место исходная межполушарная асимметрия низкочастотной ЭЭГ-активности: амплитуда тета- и дельта-ритмов в правом полушарии была в среднем на 17,9 % ($p < 0,05$) больше, чем в левом. При мысленных движениях ведущей и неведущей ног значимого ослабления этих ритмов у левшей не наблюдалось, причем более стабильными у них оказались тета-волны.

О вкладе симметричных зон коры в механизмы представления действий ног судили по значениям КМА, которые рассчитывали по изменениям амплитуды альфа- и бета1-волн. У правшей в большинстве взятых для анализа билатеральных отведений значения

КМА достоверно различались при мысленных движениях правой и левой ног (табл. 2). Так, во фронтальных отведениях при воображении движения ведущей (правой) ноги КМА изменений альфа-ритма составлял 43,61 (отражает больший вклад левой гемисферы в моторную деятельность), а при воображении движения неведущей (левой) ноги происходила инверсия межполушарной асимметрии (КМА = -29,67), свидетельствующая о смещении фокуса активности в правую гемисферу. В центральных отведениях КМА изменений альфа-ритма при воображении движений ведущей и неведущей ног у правшей достоверно не различались. Межполушарная асимметрия бета1-ритма у этих студентов формировалась за счет доминирования изменений справа. Во фронтальных отведениях при воображении движения ведущей ноги КМА был равен -5,90, а во время воображения движения неведущей ноги КМА снижался до -37,24, т.е. происходило усиление правосторонней асимметрии. У левшей в большинстве случаев КМА имели отрицательные значения, существенных различий между КМА в процессе воображения движений ведущей и неведущей ног не наблюдалось, что в целом свидетельствует о большей роли правой гемисферы в организации двигательных актов.

Таблица 2

**Значения КМА изменений амплитуды альфа- и бета1-ритмов
в билатеральных фронтальных и центральных отведениях
у правшей и левшей при воображении движений**

Ритм ЭЭГ	Состояние	Правши		Левши	
		F3–F4	C3–C4	F3–F4	C3–C4
Альфа	ВДПН	43,61	23,46	-28,99	-28,84
	ВДЛН	-29,67 ***	27,11	-9,13	68,01
Бета1	ВДПН	-5,90	-12,56	-12,68	-22,46
	ВДЛН	-37,24 **	-68,43 *	-7,09	-44,78

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – статистически значимые различия между КМА при ВДПН и ВДЛН.

Обобщая полученные результаты, отметим, что наиболее типичной особенностью паттерна ЭЭГ при представлении движений ног у правшей и левшей была десинхронизация сенсомоторного альфа-ритма, что согласуется с данными других исследователей и может объясняться связью депрессии альфа-волн с активацией областей коры, отвечающих за подготовку и программирование движения [11]. Некоторые авторы рассматривают подавление центрального альфа-ритма как электрофизиологический показатель кинестетического воображения движений, а не зрительного, при котором угнетения альфа-волн не наблюдается [1]. Еще одним эффектом, характерным для всех испытуемых при мысленных движениях ног, был более высокий уровень депрессии бета1-ритма во фронтальных отведениях по сравнению с центральными. Это совпадает с данными об изменениях ЭЭГ при воображаемых движениях рук и, видимо, связано с тем, что моторная (центральная) область мозговой коры отвечает преимущественно за фактическую реализацию двигательных актов и при воображаемом движении, не подкрепленном реальным действием, активизируется слабее, чем управляющая (фронтальная) область [12].

Следует остановиться на различиях в паттернах ЭЭГ при воображении движений у правшей и левшей. В этом плане обращает на себя внимание тот факт, что у правшей мысленные движения ведущей и неведущей ног сопровождалась депрессией альфа- и бета1-

ритмов во фронтальных и центральных отведениях, тогда как у левшей альфа-ритм менялся преимущественно в центральных, а бета1-ритм – во фронтальных отведениях. То есть можно полагать, что динамическая кортикальная нейронная сеть, обеспечивающая мысленные двигательные манипуляции [13], у правшей кооперирована с моторными и сенсомоторными зонами теснее, чем у левшей. Кроме того, у правшей изменения высокочастотных ритмов ЭЭГ в правом и левом полушариях отличались большей асимметрией, чем у левшей. В частности, при воображении движения правой и левой ног у правшей в центральных областях коры головного мозга наблюдалось смещение фокуса изменений альфа-ритма в левое полушарие. Такая картина соответствует данным о том, что депрессия альфа-ритма наблюдается в корковой зоне, максимально вовлеченной в выполнение определенной задачи [14], отражает четкое моторное доминирование левого полушария и наличие внутриполушарных изменений и конкурентных межполушарных отношений у правшей [7].

У левшей, наоборот, выраженность изменений альфа и бета1-ритмов в право- и левосторонних отведениях была, как правило, одинаковой. Это может объясняться развитыми взаимодействиями между полушариями [15], меньшей их специализацией и большей степенью синхронизации активности симметричных корковых зон [4] у лиц с доминированием правой гемисферы. В качестве от-

личительной особенности ЭЭГ у левшей при мысленных движениях ног также следует отметить относительную стабильность амплитуды тета-ритма, генератором которого является диффузная тета-система, входящая в морфофункциональный субстрат эмоций [16]. Сохранность тета-волн позволяет считать, что воображаемая двигательная деятельность у правополушарных лиц сопровождается более выраженным эмоциональным компонентом и, соответственно, более мощной активацией корковых и подкорковых лимбических структур, чем у левополушарных испытуемых.

Заключение. Анализ ЭЭГ-коррелятов воображаемых двигательных актов свидетельствует, что характер функциональных взаимоотношений между симметричными структурами головного мозга и вклад правого и левого полушарий в управление мысленными движениями ведущей и неведущей ног различаются у правшей и левшей. С учетом динамики альфа- и бета1-ритмов можно утверждать, что степень внутри- и межполушарной интеграции моторных и сенсомоторных корковых зон в механизмы формирования замысла и программы сложных движений ног у правшей выше, чем у левшей.

Литература

1. Фролов А.А., Федотова И.Р., Гусек Д., Бобров П.Д. Ритмическая активность мозга и интерфейс «мозг-компьютер», основанный на воображении движений. Успехи физиологических наук. 2017; 48 (3): 72–91.
2. Kaplan F.Y. Neurophysiological foundations and practical realizations of the brain-machine interfaces in the technology in neurological rehabilitation. Human physiology. 2016; 42 (1): 103–110.
3. Котов С.В., Турбина Л.Г., Бобров П.Д., Фролов А.А., Павлова О.Г., Курганская М.Е., Бирюкова Е.В. Применение комплекса «интерфейс «мозг-компьютер» и экзоскелет» и техники воображения движения для реабилитации после инсульта. Альманах клинической медицины. 2015; 39: 15–21.
4. Жаворонкова Л.А. Правши и левши: особенности межполушарной асимметрии мозга и параметров когерентности ЭЭГ. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2007; 57 (6): 545–662.
5. Пятин В.Ф., Колсанов А.В., Сергеева М.С., Захаров А.В., Антипов О.И., Коровина Е.С., Тюрин Н.Л., Глазкова Е.Н. Информационные возможности использования мю- и бета-ритмов ЭЭГ доминантного полушария в конструировании нейрокомпьютерного интерфейса. Фундаментальные исследования. 2015; 2–5: 975–978.
6. Маркина Л.Д., Баркар А.А. Межполушарная асимметрия головного мозга: морфологический и физиологический аспекты. Тихоокеанский медицинский журнал. 2014; 1: 66–70.
7. Жаворонкова Л.А. Правши – левши: межполушарная асимметрия электрической активности мозга человека. М.: Наука; 2006. 222.
8. Аликина М.А., Махин С.А., Павленко В.Б. Сравнение эффектов реактивности сенсомоторного ритма ЭЭГ в условиях синхронной имитации биологического и небиологического движений. Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2017; 3 (4): 3–12.
9. Hari R., Forss N., Avikainen S., Kirveskari E., Salenius S., Rizzolatti G. Activation of human primary motor cortex during action observation: a neuromagnetic study. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998; 95: 15061–15095.
10. Pfurtscheller G., Brunner C., Schlögl A., Lopes da Silva F.H. Mu rhythm (de)synchronization and EEG single-trial classification of different motor imagery tasks. NeuroImage. 2006; 31: 153–159.
11. Александров А.А., Тугин С.М. Изменения μ -ритма при различных формах двигательной активности и наблюдении движений. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2010; 96 (11): 46–54.
12. Лазуренко Д.М., Киров В.Н., Асланян Е.В., Шепелев И.Е., Бахтин О.М., Миняева Н.Р. Электрографические характеристики связанных с движениями потенциалов. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2017; 67 (4): 430–444.
13. Sasaoka T., Mizuhara H., Inui T. Dynamic parieto-premotor network for mental image transformation revealed by simultaneous EEG and fMRI measurement. J. Cogn. Neurosci. 2014; 26 (2): 232–246.

14. Klimesch W. Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn. Sci.* 2012; 16 (12): 606–617.
15. Лукоянов М.В., Крылов В.Н. Когерентность ЭЭГ при пассивном восприятии линий с различным углом наклона у левшей и правшей. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского.* 2012, 5: 135–139.
16. Demiralp T., Basar-Eroglu C. Theta rhythmicities following expected visual and auditory targets. *Int. J. Psychophysiol.* 1992; 13: 147–160.

CHANGES IN ELECTROENCEPHALOGRAM PATTERN IN RIGHT- AND LEFT-HANDERS DURING IMAGINARY MOVEMENTS

K.A. Morenova, O.A. Vedyasova

Samara National Research University named after S.P. Korolev, Samara, Russia

e-mail: morenova_ks@mail.ru

The objective of the paper is to analyze changes in electroencephalogram (EEG) pattern in right- and left-handers during imaginary movements of leading and non-leading legs.

Materials and Methods. The authors examined 40 right-handers and 20 left-handers, whose motor domination profile was determined by standard tests. EEGs were recorded at rest and during imaginary rotational movements of the right and left legs. NVX 36 digital DC EEG neurovisor, "10–20" system, was used for this purpose. The authors also analyzed the amplitude of the EEG rhythms (standard frequency ranges), evaluated changes in hemispheric asymmetry coefficients of frontal and central alpha and beta1 rhythms as EEG correlates of imaginary activity.

Results. Imaginary movements caused a decrease in the amplitude of alpha, beta1, theta and delta rhythms on EEG in all trial subjects. The intensity of observed changes in right- and left-handers differed in symmetrical leads. As for frontal and central alpha and beta1 rhythms, which marked changes in the EEG pattern during imaginary movements, right-handers demonstrated that their depression level in symmetric cortical areas depended significantly on the imaginary movements of leading and non-leading legs and dominated in left or right hemispheres, respectively. For left-handers, changes in alpha and beta1 waves during imaginary movements of leading and non-leading legs did not differ significantly and in both cases dominated in the right hemisphere.

Conclusion. Thus, the intra- and inter-hemispheric dynamics of the EEG pattern, while forming the concept and program of complex motor leg actions in left-handers, is alternative in comparison to right-handers.

Keywords: EEG, alpha rhythm, beta1 rhythm, imaginary leg movements, hemispheric asymmetry, right-handers, left-handers.

References

1. Frolov A.A., Fedotova I.R., Gusek D., Bobrov P.D. Ritmicheskaya aktivnost' mozga i interfeys «mozg-komp'yuter», osnovanny na voobrazhenii dvizheniy [Rhythmic brain activity and brain computer interface based on imaginary movements]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2017; 48 (3): 72–91 (in Russian).
2. Kaplan F.Y. Neurophysiological foundations and practical realizations of the brain-machine interfaces in the technology in neurological rehabilitation. *Human physiology.* 2016; 42 (1): 103–110.
3. Kotov S.V., Turbina L.G., Bobrov P.D., Frolov A.A., Pavlova O.G. Kurganskaya M.E., Biryukova E.V. Primenenie kompleksa «interfeys «mozg-komp'yuter» i ekzoskelet» i tekhniki voobrazheniya dvizheniya dlya reabilitatsii posle insul'ta [The use of a complex "brain-computer interface and exo-skeleton" and movement imagination technique for post-stroke rehabilitation]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2015; 39: 15–21 (in Russian).
4. Zhavoronkova L.A. Pravshi i levshi: osobennosti mezhpolutsharnoy asimmetrii mozga i parametrov koherentnosti EEG [Right- and left-handers: inter-hemispheric brain asymmetry and EEG coherence parameters]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova.* 2007; 57 (6): 545–662.
5. Pyatin V.F., Kolsanov A.V., Sergeeva M.S., Zakharov A.V., Antipov O.I., Korovina E.S., Tyurin N.L., Glazkova E.N. Informatsionnye vozmozhnosti ispol'zovaniya myu- i beta-ritmov EEG dominantnogo

- polushariya v konstruirovaniy neyrokomp'yuternogo interfeysa [Information possibilities of using dominant hemisphere EEG mu- and beta-rhythms in neurocomputer interface]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015; 2–5: 975–978 (in Russian).
6. Markina L.D., Barkar A.A. Mezhpolusharnaya asimmetriya golovnog mozga: morfologicheskij i fiziologicheskij aspekty [Inter-hemispheric brain asymmetry: morphological and physiological aspects]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 1: 66–70 (in Russian).
 7. Zhavoronkova L.A. *Pravshi – levshi: mezhpolusharnaya asimmetriya elektricheskoy aktivnosti mozga cheloveka* [Right- and left-handers: hemispheric asymmetry of the human brain electrical activity]. Moscow: Nauka; 2006. 222 (in Russian).
 8. Alikina M.A., Makhin S.A., Pavlenko V.B. Sravnenie effektiv reaktivnosti sensomotornogo ritma EEG v usloviyakh sinkhronnoy imitatsii biologicheskogo i nebiologicheskogo dvizheniy [Comparison of reactivity effects of EEG sensorimotor rhythm under simultaneous imitation of biological and non-biological movements]. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya*. 2017; 3 (4): 3–12 (in Russian).
 9. Hari R., Forss N., Avikainen S., Kirveskari E., Salenius S., Rizzolatti G. Activation of human primary motor cortex during action observation: a neuromagnetic study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998; 95: 15061–15095.
 10. Pfurtscheller G., Brunner C., Schlögl A., Lopes da Silva F.H. Mu rhythm (de)synchronization and EEG single-trial classification of different motor imagery tasks. *NeuroImage*. 2006; 31: 153–159.
 11. Aleksandrov A.A., Tugin S.M. Izmeneniya μ -ritma pri razlichnykh formakh dvigatel'noy aktivnosti i nablyudenii dvizheniy [Changes in μ -rhythm under various forms of motor activity and movement assessment]. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2010; 96 (11): 46–54 (in Russian).
 12. Lazurenko D.M., Kirov V.N., Aslanyan E.V., Shepelev I.E., Bakhtin O.M., Minyaeva N.R. Elektrograficheskie kharakteristiki svyazannykh s dvizheniyami potentsialov [Electrographic characteristics of movement-related potentials]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2017; 67 (4): 430–444 (in Russian).
 13. Sasaoka T., Mizuhara H., Inui T. Dynamic parieto-premotor network for mental image transformation revealed by simultaneous EEG and fMRI measurement. *J. Cogn. Neurosci*. 2014; 26 (2): 232–246.
 14. Klimesch W. Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn. Sci*. 2012; 16 (12): 606–617.
 15. Lukoyanov M.V., Krylov V.N. Kogerentnost' EEG pri passivnom vospriyatii liniy s razlichnym uglom naklona u levshy i pravshy [EEG coherence with passive perception of lines with different angles of inclination for left-handers and right-handers]. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo*. 2012, 5: 135–139 (in Russian).
 16. Demiralp T., Basar-Eroglu C. Theta rhythmicities following expected visual and auditory targets. *Int. J. Psychophysiol*. 1992; 13: 147–160.

УДК 616.891

DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-93-102

О РОЛИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В СТРЕСС-РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА И ДЕПРЕССИИ

М.Х. Гайнутдинов¹, Д.М. Хакимова², Т.Б. Калининкова¹, Р.Р. Шагидуллин¹

¹Институт проблем экологии и недропользования Академии наук Республики Татарстан,
г. Казань, Россия;

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
г. Казань, Россия

e-mail: tbkalinnikova@gmail.com

В работе представлен обзор результатов исследований, в которых рассматривается холинергическая гипотеза центральных процессов стресс-реакции организма человека и депрессии, вызванной хроническими социальными стрессами. Эти исследования включают в себя как работы клиницистов, занимающихся патогенезом депрессии, так и эксперименты с грызунами. Рассмотрена история открытия стресс-реакции организмов человека и позвоночных животных. Проведен анализ результатов ранних исследований 1980–1990-х гг., которые привели к появлению гипотезы о ключевой роли холинергической системы головного мозга в реализации неспецифической стресс-реакции целого многоклеточного организма человека и грызунов. Особое внимание уделено новейшим представлениям о функционировании ацетилхолина в головном мозге в качестве нейромодулятора, осуществляющего объемный механизм передачи информации. Приведен обзор результатов экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о том, что первичной реакцией организмов человека и грызунов при действии стресса является активация холинергической трансмиссии в головном мозге, а не последующие изменения функций серотонинергической системы. Проведен анализ многочисленных исследований, результатом которых явились факты, подтверждающие холинергическую гипотезу стресса и депрессии. Эти факты заключаются в следующем: во-первых, повышение уровня ацетилхолина в целом головном мозге или в гиппокампе инъекцией физостигмина и стресс вызывают сходные изменения поведения и физиологического состояния организмов грызунов; во-вторых, однократное действие стресса вызывает повышение уровня ацетилхолина в нескольких областях головного мозга, коррелирующее с адаптивными изменениями поведения; в-третьих, действие хронического стресса, вызывающего нарушения поведения грызунов, сходные с проявлениями депрессии, сопровождается повышением уровня ацетилхолина в головном мозге. В целом настоящая работа позволяет сделать вывод о том, что представления о ключевой роли холинергической системы в центральных процессах стресс-реакции могут быть научной основой дальнейших исследований механизмов депрессии в клинике и в экспериментах.

Ключевые слова: стресс, депрессия, ацетилхолин, нейромодулятор, поведение.

Стресс-реакция организмов человека и позвоночных является неспецифической компонентой их реакции на сильные изменения окружающей среды [1–4]. Эта реакция, проявляющаяся в изменениях поведения и физиологического состояния организма, в большинстве случаев адаптивна, но при хроническом стрессе проявляется ее негативное влияние на организм человека [1–4]. Хорошо известно участие в стресс-реакции симпатической нервной системы и оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» [2–5]. В то же время во многом остаются неидентифи-

цированными первичные (центральные) процессы стресс-реакции, происходящие в головном мозге, хотя они играют ключевую роль в развитии болезней стресса – заболеваний, вызванных хроническим стрессом или провоцируемых стрессовыми воздействиями [6]. Одной из таких болезней является депрессия [6]. В этой работе обобщены результаты новейших исследований, посвященных роли холинергической системы головного мозга в первичных процессах стресс-реакции и развитии депрессии, индуцированной хроническим стрессом.

Стресс-реакция организмов человека и позвоночных. Термин «стресс» широко используется в современной науке применительно к реакциям на экстремальные факторы среды не только многоклеточных организмов человека и животных, но и растений, одноклеточных организмов и клеток, составляющих многоклеточный организм. В то же время для многоклеточных организмов человека и животных термин «стресс» использовался в 20–30-е гг. XX в. Уолтером Кэнноном для обозначения внешних факторов, которые нарушают гомеостаз и являются вредными агентами, вызывающими болезни [7]. В 40-х гг. XX в. Гансом Селье была разработана концепция стресса как состояния организмов человека и животных, которое вызывается социальными и физиологическими факторами среды, болезнями и неспецифично к фактору, вызывающему его [7]. Эта концепция в 60–80-е гг. XX в. оказала огромное влияние на научные исследования в области физиологии, эндокринологии, медицины и социологии [4].

Г. Селье первоначально рассматривал стресс как «адаптационный синдром», который возникает в организме как реакция на сильные изменения окружающей или внутренней среды организма независимо от того, какой фактор среды изменяется [2]. Впоследствии он отделил стресс, который всегда адаптивен, от дистресса, который при хроническом действии стресса на организм оказывает на него негативное влияние [4]. В последние десятилетия было показано участие в стресс-реакции организмов человека и позвоночных оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» [5, 6, 8, 9]. Как физические, так и биологические факторы среды, неблагоприятные для организма, вызывают секрецию гипоталамусом К-гормона, который в свою очередь вызывает секрецию гипофизом адренокортикотропного гормона, индуцирующего секрецию корой надпочечников глюкокортикоидов (у человека – кортизола). Дополнительно происходит секреция надпочечниками адреналина. Кроме того, при стрессе сигналы из ЦНС вызывают стимуляцию симпатической нервной системы. Все последующие изменения функций тела чело-

века или позвоночного являются следствием сильного влияния стимуляции симпатической нервной системы и гормонов надпочечников на железы внутренней секреции, репродуктивную, сердечно-сосудистую системы и внутренние органы, функции которых определяют энергетический обмен в организме [5, 6, 8, 9]. В теле человека в целом стресс-реакция адаптивна для организмов здоровых людей, если она вызывается физическими факторами среды (холод, тепло и др.) или длительным голоданием. В то же время при гипертонии повышение артериального давления в результате активации симпатической нервной системы угрожает жизни человека, а у больных сахарным диабетом повышение уровня сахара в крови эмоциональным стрессом также чрезвычайно опасно. Хорошо известны многочисленные проявления негативного влияния хронического стресса на интегративные функции ЦНС [6].

О роли ацетилхолина в центральных процессах стресс-реакции организмов человека и грызунов и депрессии. Стресс-реакция организмов человека и позвоночных включает в себя не только изменения физиологического состояния организма, но и адаптивные изменения поведения, обусловленные процессами, индуцированными стрессорами в головном мозге [4–6]. В головном мозге во время стресс-реакции происходит и формирование сигналов, поступающих в гипоталамус для активации симпатической нервной системы и оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», вызывающей адаптивные изменения процессов, происходящих в теле человека и позвоночного [4–6]. Несмотря на большое количество исследований, в которых рассматриваются центральные процессы стресс-реакции, вопрос об их механизмах во многом остается открытым из-за чрезвычайной сложности организации ЦНС.

На протяжении последних десятилетий процессы, происходящие при стрессе в головном мозге человека, в основном рассматриваются в связи с болезнями, одной из причин которых является стресс [6, 7, 10–12]. К этим болезням относятся депрессия, шизофрения, посттравматическое стрессовое

расстройство, болезнь Иценко–Кушинга и др. [6]. Результаты этих многочисленных исследований в ряде случаев дают и информацию о центральных процессах стресс-реакции организмов человека и экспериментальных животных, которые адаптивны для организма. Долгое время в качестве первичных центральных процессов стресс-реакции рассматривались адаптивные изменения систем моноаминов (серотонин, дофамин) и норадреналинов, которые происходят в головном мозге при действии как физических, так и социальных факторов окружающей среды [8, 9]. В то же время в последние годы появился ряд исследований, в которых показана ключевая роль холинергической системы в реакциях ЦНС на стрессовые условия окружающей среды [12, 13]. Ацетилхолиновая гипотеза реакции ЦНС на стресс во многом базируется на результатах исследований роли холинергической системы в развитии депрессии, индуцированной стрессовыми условиями окружающей среды. Двумя причинами развития депрессии являются генетическая предрасположенность и негативное влияние психосоциальных стрессов на ЦНС. Поэтому считается, что первичные процессы, происходящие в ЦНС в условиях ее адаптивной реакции на стресс и в условиях развития депрессии, индуцированной стрессом, идентичны [10, 11]. Впервые гипотеза об активации холинергической системы как причине депрессии была сформулирована в 1972 г. [14]. В 1980 г. было показано, что периферическое введение в организм человека ингибитора ацетилхолинэстеразы (АХ-эстеразы) физостигмина вызывает симптомы тревоги и депрессии в результате повышения уровня ацетилхолина в головном мозге [15]. Повышение уровня кортизола в плазме крови, вызванное физостигмином, показало, что повышение уровня ацетилхолина в мозге активирует ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» [15].

В 2012–2013 гг. с использованием современных методов оценки уровня ацетилхолина (АХ) в головном мозге показано, что он повышен у больных депрессией [16, 17]. Следовательно, развитие депрессии включает в себя активацию холинергической системы в

головном мозге [10]. Исследования, проводившиеся с грызунами, подтвердили, что повышение уровня АХ в головном мозге, вызванное частичным ингибированием АХ-эстеразы физостигмином, вызывает состояние тревоги и изменения поведения, сходные с симптомами депрессии у людей [10]. Локальное введение физостигмина в гиппокамп грызунов также вызывает состояние тревоги и изменения поведения, сходные с депрессией [10]. Эти результаты показывают, что гиперактивность холинергической трансмиссии в гиппокампе может быть причиной симптомов депрессии [10]. Стресс влечет за собой активацию холинергической системы в головном мозге грызунов не только в условиях моделирования в экспериментах с грызунами индукции стрессовыми условиями среды нарушений поведения, сходных с симптомами депрессии у людей, но и тогда, когда он вызывает адаптивные изменения поведения и физиологического состояния организма. Уже в 1987 г. М. Гилад показал, что адаптивная реакция ЦНС грызунов на стресс включает в себя активацию секреции АХ нейронами гиппокампа, проявляющуюся уже через несколько минут действия стресса на организм [13]. В 1996 г. в работе Дж. Марка и соавт. была показана быстрая (минуты) активация стрессом секреции АХ как в гиппокампе, так и в префронтальной коре головного мозга [18]. Адаптивная активация холинергической системы головного мозга стрессовыми условиями среды показана и в ряде недавних исследований [8, 10, 12, 19].

Наличие гиперактивации холинергической сигнализации в головном мозге как в условиях адаптивного изменения поведения под влиянием стресса, так и в условиях развития симптомов депрессии в настоящее время не вызывает сомнений [10, 12]. Между тем долгое время оставалась непонятной роль этой гиперактивации в адаптивном изменении поведения под влиянием стресса и в состоянии депрессии. Проблема заключалась в том, что стресс и депрессия являются состояниями функций головного мозга, длящимися десятки минут, часы и дни. Состояние функций ЦНС, как правило, рассматривается в связи с системами нейромодуляторов (серо-

тонин, дофамин, норадреналин), которые осуществляют так называемый объемный механизм передачи информации диффузией нейромодуляторов в межнейрональном пространстве, изменяя быструю синаптическую трансмиссию, осуществляемую нейротрансмиттерами (АХ, глутамат, ГАМК). В связи с тем, что АХ, секретируемый нейронами, гидролизуется АХ-эстеразой, считалось, что в ЦНС его возбуждающее действие, по аналогии с нервно-мышечными синапсами, ограничивается синапсом (пространство между пресинаптическим и постсинаптическим нейронами). Поэтому традиционно состояния стресса и депрессии в головном мозге объяснялись активацией серотонинергической и норадренергической систем, но не холинергической системы [20–21].

Результатом многочисленных исследований молекулярных и клеточных механизмов регуляции поведения АХ явилось качественное изменение представлений о функциях АХ в ЦНС, что сформулировано в последние десять лет в ряде обзорных работ [10, 11, 22, 23]. Эти представления сводятся к следующему:

1. Если в нервно-мышечных синапсах и периферических ганглиях АХ является возбуждающим нейротрансмиттером, то в головном мозге он в основном выполняет функции нейромодулятора, осуществляющего медленные процессы объемной передачи информации [10, 12, 22].

2. АХ как нейромодулятор, функционирующий не в ганглиях, а в межнейрональном пространстве, активирует как мускариновые, так и никотиновые рецепторы АХ, локализованные вне синапсов [12, 22].

3. Медленная холинергическая трансмиссия, вызывающая фазные изменения активности больших ансамблей нейронов, происходит из-за специфичности молекулярных форм АХ-эстеразы в головном мозге [22].

Известно, что АХ, секретируемый холинергическими нейронами, в синаптической щели нервно-мышечных синапсов гидролизуется с большой скоростью АХ-эстеразой [24]. Поэтому до последнего времени считалось, что эта сигнальная молекула, в отличие от биогенных аминов, не может осуществ-

лять объемный механизм передачи информации диффузией в межнейрональном пространстве из-за наличия в нем АХ-эстеразы. Тем не менее исследования молекулярных форм АХ-эстеразы в головном мозге грызунов, проведенные в последние десятилетия, во многом сняли это возражение [22]. Оказалось, функции АХ-эстеразы в головном мозге и в нервно-мышечных синапсах значительно различаются. В нервно-мышечных синапсах происходит так называемая ультрабыстрая холинергическая трансмиссия, поскольку одиночный импульс длится не более чем 2–4 мс с интервалами между импульсами около 10 мс [22]. Соответственно, АХ, секретируемый моторным нейроном, должен в течение 10 мс гидролизоваться АХ-эстеразой, локализованной в синаптической щели. АХ-эстераза, локализованная в синаптической щели нервно-мышечных синапсов грызунов и человека, представляет собой асимметричный фермент, состоящий из каталитических субъединиц, связанных с коллагеновым хвостом (в основном это А12 АХ-эстераза), и содержание ее в синаптической щели является чрезвычайно высоким [22]. Молекулы АХ, секретируемые моторными нейронами, достигают никотиновых рецепторов в мышцах, и чрезвычайно быстро активируется А12 АХ-эстераза [22]. В дополнение к асимметричной форме АХ-эстеразы с коллагеновым хвостом мышца содержит также тетраметрическую глобулярную форму АХ-эстеразы G4, и функции этих форм фермента различаются.

АХ является нейротрансмиттером не только в нервно-мышечных синапсах, но и в большинстве межнейронных синапсов в вегетативной нервной системе и в ряде синапсов в ЦНС. Холинергические трансмиссии в межнейронных и нервно-мышечных синапсах имеют ряд отличий. Одним из таких отличий является отсутствие А12 АХ-эстеразы в синаптической щели в межнейронных синапсах [22]. АХ-эстераза присутствует в них только в глобулярных формах (в основном G4), которые секретируются пресинаптическими и постсинаптическими нейронами или клетками глии и не концентрируются в синаптической щели [22]. Поэтому G4 АХ-эс-

теразы регулируют концентрацию АХ не в синапсах, а в большом межнейрональном пространстве и с малой скоростью [22]. Экспериментальные данные, полученные прямым измерением концентрации АХ в различных областях головного мозга, стали основанием представления о том, что в ЦНС АХ действует в большей степени как местный гормон, нежели чем быстрый нейротрансмиттер в синапсах. Предполагается, что регуляция функций ЦНС АХ – это процесс, в котором относительно постоянная концентрация АХ в межнейрональном пространстве определяется балансом секреции в него АХ и внесинаптическими АХ-эстеразами [22, 23]. В пользу этой концепции свидетельствует и локализация рецепторов АХ в нейронах головного мозга.

Действие АХ на клетки-мишени осуществляется его связыванием с двумя типами рецепторов: никотиновыми и мускариновыми. Никотиновые рецепторы (н-холинорецепторы) являются трансмембранными ионными каналами, состоящими из пяти пептидных субъединиц, и активация этих рецепторов вызывает деполяризацию мембран мышц и нейронов и, как следствие, оказывает быстрое (5 мс) возбуждающее действие на нейроны и мышцы [22]. Мускариновые рецепторы АХ (м-холинорецепторы) сопряжены с несколькими G-белками, и поэтому связывание АХ с этими рецепторами запускает каскады внутриклеточных посредников (Ca^{2+} , cAMP, инозитол-3-фосфат), результатом чего являются сравнительно медленные и длительные изменения состояния клеток-мишеней (нейроны, кардиомиоциты, гладкие мышцы, железы внутренней секреции) [12, 22]. В нервно-мышечных синапсах н-холинорецепторы локализованы в синаптической щели непосредственно на постсинаптической мембране. Напротив, в головном мозге при наличии традиционных холинергических синапсов с постсинаптической локализацией н-холинорецепторов в большинстве случаев идентифицируются пресинаптические н-холинорецепторы [12, 22]. М-холинорецепторы в нейронах головного мозга также в основном являются пресинаптическими [12, 22]. Пресинаптические н-холинорецепторы ней-

ронов головного мозга свидетельствуют о том, что основным механизмом холинергической передачи в головном мозге является диффузия АХ в межнейрональном пространстве, а не синаптическая холинергическая трансмиссия [8, 10, 22]. Этот вывод подтверждается и спецификой форм АХ-эстераз в головном мозге [22].

Эти новые представления о том, что АХ функционирует в головном мозге как нейромодулятор, а не как нейротрансмиттер [10, 12, 22], позволяют объяснить ключевую роль активации холинергической системы в осуществлении центральных процессов адаптивной стресс-реакции организмов грызунов и человека в развитии депрессии.

Разный характер секреции АХ в различных отделах головного мозга в сочетании с объемной холинергической трансмиссией дает теоретическое обоснование экспериментальным и клиническим фактам, свидетельствующим о корреляции между активацией холинергической трансмиссии и изменениями психического состояния людей и поведения грызунов в условиях социального стресса и депрессии. В то же время во многом остаются открытыми два основных вопроса:

1. В каких областях головного мозга происходит активация стрессом холинергической трансмиссии, которая приводит к адаптивным изменениям поведения и физиологического состояния организма или к депрессии?

2. Как активация холинергической трансмиссии вызывает нарушения функций систем моноаминов (серотонина, дофамина и норадреналина), коррекция которых традиционно является основным методом лечения депрессии [20, 21]?

Известно, что холинергическая трансмиссия в гиппокампе, амигдале, префронтальной коре и стриатуме модулирует изменения поведения, индуцируемые стрессорами [24–26]. Усиление глобального или локализованного в гиппокампе холинергического тока в головном мозге вызывает у экспериментальных животных поведение, сходное с состоянием тревоги и депрессии у человека [11]. В то же время влияние холинергической трансмиссии на изменения поведения, вы-

званные стрессом, носит сложный характер и зависит от области головного мозга [10]. Стресс вызывает активацию секреции ацетилхолина в гиппокампе и префронтальной коре [10], но не в амигдале [18]. Поэтому необходимы новые исследования влияния стрессоров на холинергическую трансмиссию в различных областях головного мозга экспериментальных животных.

Многие антидепрессанты увеличивают уровень серотонина, осуществляющего в организме функции нейромодулятора и, в меньшей степени, нейротрансмиттера в головном мозге [20, 21]. В то же время антидепрессанты могут увеличивать уровень не только серотонина, но и других биогенных аминов – дофамина и норадреналина [20, 21]. Эти эффекты антидепрессантов и явились основой моноаминовой гипотезы депрессии, которая предполагает, что причиной этого состояния является дефицит моноаминов.

В последние три десятилетия был опубликован целый ряд исследований, результаты которых противоречат моноаминовой гипотезе депрессии [27]. Например, антидепрессанты увеличивают уровень серотонина очень быстро, но их терапевтический эффект при депрессии часто проявляется только через 2–4 нед. после начала лечения [28]. Это и другие противоречия с положениями моноаминовой гипотезы в последние годы привели к выводу о том, что эта гипотеза сверхупрошена и не может рассматриваться как общепринятая [29].

Холинергическая гипотеза депрессии рассматривается как современная альтернатива моноаминовой гипотезе. Одним из аргументов в пользу холинергической гипотезы является то, что она подтверждается не только в условиях развития поведения грызунов, сходного с депрессией в результате хронического действия стресса, но и в условиях адаптивных изменений поведения и физиологического состояния однократным стрессом.

В то же время возможно, что между холинергической и моноаминовой гипотезами отсутствуют принципиальные противоречия, если активация холинергической трансмиссии стрессом первична по отношению к изменениям системы моноаминов в головном

мозге. К сожалению, исследования, имеющие отношение к этому вопросу, единичны. В экспериментах на мышах показано, что ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин, являющийся антидепрессантом, предотвращает развитие изменений поведения, сходных с депрессией, которые вызываются ингибированием АХ-эстеразы [11]. В этой же работе показано, что введение флуоксетина интактным мышам вызывает повышение активности АХ-эстеразы во многих областях мозга, но сильнее всего в гиппокампе – области мозга, имеющей большое значение как в центральных процессах стресс-реакции организма, так и в развитии депрессии, вызванной хроническими социальными стрессами. Эти результаты показывают наличие влияния серотонинергической системы на холинергическую трансмиссию в головном мозге и находятся в соответствии с предположением о том, что при действии стресса изменения функций серотонинергической системы вторичны по отношению к активации холинергической трансмиссии.

Заключение. В настоящее время не вызывают сомнения факты, являющиеся основой холинергической гипотезы стресса и депрессии.

1. Повышение уровня АХ в целом головном мозге или в гиппокампе инъекцией физостигмина вызывает те же изменения поведения и физиологического состояния организмов грызунов, что и стресс.

2. Однократное действие стресса вызывает повышение уровня АХ в нескольких областях головного мозга, коррелирующее с адаптивными изменениями поведения.

3. Действие хронического стресса, вызывающего нарушения поведения грызунов, сходные с проявлениями депрессии, сопровождается повышением уровня АХ в головном мозге.

4. У больных депрессией повышен уровень АХ в головном мозге. В то же время остаются неизвестными многие клеточные и молекулярные механизмы индукции повышенным уровнем АХ как адаптивных изменений поведения при стрессе, так и нарушений когнитивных функций ЦНС в состоянии депрессии.

Литература

1. Koolhaas J.M., Bartolomucci A., Buwalda B., de Boer S.F., Flügge S., Korte S.M., Meerlo P., Muri-son R., Olivier B., Palanza P., Richter-Levin G., Sgoifo A., Steimer T., Stiedl O., van Dijk G., Wöhr M., Fuchs E. Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011; 35 (5): 1291–1301.
2. Selye H. The stress of life. New York: McGraw-Hill; 1956. 544.
3. Selye H. Confusion and controversy in the stress field. *J. Hum. Stress.* 1975; 1 (2): 37–44.
4. Viner R. Putting stress in life: Hans Selye and the making of stress theory. *Soc. Stud. Sci.* 1999; 29 (3): 391–410.
5. Jacobson L., Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic – pituitary – adrenocortical axis. *Endocr. Rev.* 1991; 12 (2): 118–134.
6. De Kloet E.R., Joëls M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev.* 2005; 6 (6): 463–475.
7. Cannon W.B. Physiological regulation of normal states: some tentative postulates concerning biological homeostatics. In: Pettit A., ed. A Chales Richet: ses amis, ses collègues, ses élèves. Paris: Édition Médi-cales; 1926: 91.
8. Nutt D.J. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J. Clin. Psy-chiatry.* 2008; 69 (suppl. E1): 4–7.
9. Wilner P. Dopamine and depression: A review of recent evidence. I. Empirical studies. *Brain. Res. Rev.* 1983; 287 (3): 211–224.
10. Higley M.J., Picciotto M.R. Neuromodulation by acetylcholine: examples from schizophrenia and de-pression. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014; 29: 88–95.
11. Mineur Y.S., Obayemi A., Wigstrand M.B., Fote G.M., Calarco C.A., Li A.M., Picciotto M.R. Cholin-ergic signaling in the hippocampus regulates social stress resilience and anxiety- and depression-like be-havior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (9): 3573–3578.
12. Picciotto M.R., Higley M.J., Mineur Y.S. Acetylcholine as neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron.* 2012; 76 (1): 116–129.
13. Gilad M. The stress-induced response of the septo-hippocampal cholinergic system. A vectorial out-come of psychoneuroendocrinological interactions. *Psychoneuroendocrinol.* 1987; 12 (3): 167–184.
14. Janowsky D.S., El-Yosef M.K., Davis J.M., Sekerke H.J. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet.* 1972; 2 (7778): 632–635.
15. Risch S.C., Cohen R.M., Janowsky D.S., Kalin N.H., Murphy D.L. Mood and behavioral effects of phy-sostigmine on humans are accompanied by elevations in plasma beta-endorphin and cortisol. *Science.* 1980; 209 (4464): 1545–1546.
16. Hannestad J.O., Cosgrove K.P., DellaGioia N.F., Perkins E., Bois F., Bhagwagar Z., Seibyl J.P., McClure-Begley T.D., Picciotto M.R., Esterlis I. Changes in the cholinergic system between bipolar de-pression and euthymia as measured with [1231]5IA single photon emission computed tomography. *Bi-ol. Psychiatry.* 2013; 74 (10): 768–776.
17. Saricicek A., Esterlis I., Maloney K.H., Mineur Y.S., Ruf B.M., Muralidharan A., Chen J.I., Cosgro-ve K.P., Kerestes R., Ghose S., Tamminga C.A., Pittman B., Bois F., Tamagnan G., Seibyl J., Picciot-to M.R., Staley J.K., Bhagwagar Z. Persistent $\beta 2^*$ -nicotinic acetylcholinergic receptor dysfunction in major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry.* 2012; 169 (8): 851–859.
18. Mark G.P., Rada P.V., Shors T.J. Inescapable stress enhances extracellular acetylcholine in the rat hip-pocampus and prefrontal cortex but not the nucleus accumbens or amygdala. *Neurosci.* 1996; 74 (3): 767–774.
19. Del Arco A., Segovia G., Garrido P., de Blas M., Mora F. Stress, prefrontal cortex and environmental enrichment: studies on dopamine and acetylcholine release and working memory performance in rats. *Behav. Brain Res.* 2007; 176 (2): 267–273.
20. Delgado P.L. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J. Clin. Psychiatry.* 2000; 61 (suppl. 6): 7–11.
21. Delgado P.L., Moreno F.A. Role of norepinephrine in depression. *J. Clin. Psychiatry.* 2000; 61 (suppl. 1): 5–12.
22. Dunant Y., Gisiger V. Ultrafast and slow cholinergic transmission. Different involvement of acetylcho-linesterase molecular forms. *Molecules.* 2017; 22 (8): e1300.

23. Sarter M., Parikh V., Howe W.M. Phasic acetylcholine release and the volume transmission hypothesis: time to move on. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10 (5): 383–390.
24. Warner-Schmidt J.L., Schmidt E.F., Marshall J.J., Rubin A.J., Arango-Lievano M., Kaplitt M.G., Ibanez-Tallon I., Heintz N., Greengard P. Cholinergic interneurons in the nucleus accumbens regulate depression-like behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109 (28): 11360–11365.
25. Belujon P., Grace A.A. Hippocampus, amygdala, and stress: interacting systems that affect susceptibility to addiction. *Ann. NY Acad. Sci.* 2011; 1216 (1): 114–121.
26. McGaugh J.L. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Ann. Rev. Neurosci.* 2004; 27 (1): 1–28.
27. Hirschfeld R.M. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J. Clin. Psychiatry.* 2000; 61 (Suppl. 6): 4–6.
28. Lenox R.H., Frazer A. Mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. In: K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle, C. Nemeroff (Eds.). *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress.* Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002: 1139–1163.
29. Lacasse J.R., Leo J. Serotonin and depression: A disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Medicine.* 2005; 2 (12): e392.

CHOLINERGIC SYSTEM RESPONSE TO STRESS AND DEPRESSION

M.Kh. Gaynutdinov¹, D.M. Khakimova²,
T.B. Kalinnikova¹, R.R. Shagidullin¹

¹*Institute for Environmental Problems and Subsoil Use, Tatarstan Academy of Sciences,
Kazan, Russia;*

²*Kazan Federal University, Kazan, Russia*

e-mail: tbkalinnikova@gmail.com

The paper presents a summary of results considering cholinergic hypothesis on the central processes of human stress response and depression caused by chronic social stress. These studies include both the work of clinicians, who are examining pathogenesis of depression, and experiments with rodents. The authors also consider the history of stress response discovery in humans and vertebrates. The paper analyses the results of early studies (1980s–1990s), which led to the hypothesis on the key role of brain cholinergic system in nonspecific stress response of the whole multicellular organism of humans and rodents. Special attention is paid to the latest ideas on acetylcholine as the most powerful neuromodulator in the brain. Acetylcholine is said to transmit large volumes of information. The authors conducted the summary of experimental and clinical studies showing that the primary reaction of humans and rodents under stress is manifested in the activation of brain cholinergic transmission, but not in subsequent changes in serotonergic system functioning. The paper analyses numerous studies, the result of which confirmed the cholinergic hypothesis on stress and depression. These facts are as follows: firstly, the increase in the acetylcholine level in the brain or in the hippocampus (physostigmine injection) causes similar changes in the behavior and physiological state of rodents under stress; secondly, single-time stress increases the acetylcholine level in several areas of the brain, thus, correlating to adaptive changes in behavior; thirdly, chronic stress that causes disturbances in rodent behavior, which are similar to depression, is accompanied by an increase of the acetylcholine level in the brain. In general, the authors come to the conclusion that ideas on the key role of cholinergic system in stress response can serve as a scientific basis for further research on the depression mechanisms both clinically and experimentally

Keywords: stress, depression, acetylcholine, neuromodulator, behavior.

References

1. Koolhaas J.M., Bartolomucci A., Buwalda B., de Boer S.F., Flügge S., Korte S.M., Meerlo P., Muriison R., Olivier B., Palanza P., Richter-Levin G., Sgoifo A., Steimer T., Stiedl O., van Dijk G., Wöhr M., Fuchs E. Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011; 35 (5): 1291–1301.

2. Selye H. *The stress of life*. New York: McGraw-Hill; 1956. 544.
3. Selye H. Confusion and controversy in the stress field. *J. Hum. Stress*. 1975; 1 (2): 37–44.
4. Viner R. Putting stress in life: Hans Selye and the making of stress theory. *Soc. Stud. Sci.* 1999; 29 (3): 391–410.
5. Jacobson L., Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic – pituitary – adrenocortical axis. *Endocr. Rev.* 1991; 12 (2): 118–134.
6. De Kloet E.R., Joëls M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev.* 2005; 6 (6): 463–475.
7. Cannon W.B. Physiological regulation of normal states: some tentative postulates concerning biological homeostatics. In: Pettit A., ed. *A Chales Richet: ses amis, ses collègues, ses élèves*. Paris: Édition Médicales; 1926: 91.
8. Nutt D.J. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 2008; 69 (suppl. E1): 4–7.
9. Wilner P. Dopamine and depression: A review of recent evidence. I. Empirical studies. *Brain. Res. Rev.* 1983; 287 (3): 211–224.
10. Higley M.J., Picciotto M.R. Neuromodulation by acetylcholine: examples from schizophrenia and depression. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014; 29: 88–95.
11. Mineur Y.S., Obayemi A., Wigstrand M.B., Fote G.M., Calarco C.A., Li A.M., Picciotto M.R. Cholinergic signaling in the hippocampus regulates social stress resilience and anxiety- and depression-like behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (9): 3573–3578.
12. Picciotto M.R., Higley M.J., Mineur Y.S. Acetylcholine as neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron*. 2012; 76 (1): 116–129.
13. Gilad M. The stress-induced response of the septo-hippocampal cholinergic system. A vectorial outcome of psychoneuroendocrinological interactions. *Psychoneuroendocrinol.* 1987; 12 (3): 167–184.
14. Janowsky D.S., El-Yosef M.K., Davis J.M., Sekerke H.J. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*. 1972; 2 (7778): 632–635.
15. Risch S.C., Cohen R.M., Janowsky D.S., Kalin N.H., Murphy D.L. Mood and behavioral effects of physostigmine on humans are accompanied by elevations in plasma beta-endorphin and cortisol. *Science*. 1980; 209 (4464): 1545–1546.
16. Hannestad J.O., Cosgrove K.P., DellaGioia N.F., Perkins E., Bois F., Bhagwagar Z., Seibyl J.P., McClure-Begley T.D., Picciotto M.R., Esterlis I. Changes in the cholinergic system between bipolar depression and euthymia as measured with [123I]5IA single photon emission computed tomography. *Biol. Psychiatry*. 2013; 74 (10): 768–776.
17. Saricicek A., Esterlis I., Maloney K.H., Mineur Y.S., Ruf B.M., Muralidharan A., Chen J.I., Cosgrove K.P., Kerestes R., Ghose S., Tamminga C.A., Pittman B., Bois F., Tamagnan G., Seibyl J., Picciotto M.R., Staley J.K., Bhagwagar Z. Persistent β_2^* -nicotinic acetylcholinergic receptor dysfunction in major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry*. 2012; 169 (8): 851–859.
18. Mark G.P., Rada P.V., Shors T.J. Inescapable stress enhances extracellular acetylcholine in the rat hippocampus and prefrontal cortex but not the nucleus accumbens or amygdala. *Neurosci.* 1996; 74 (3): 767–774.
19. Del Arco A., Segovia G., Garrido P., de Blas M., Mora F. Stress, prefrontal cortex and environmental enrichment: studies on dopamine and acetylcholine release and working memory performance in rats. *Behav. Brain Res.* 2007; 176 (2): 267–273.
20. Delgado P.L. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J. Clin. Psychiatry*. 2000; 61 (suppl. 6): 7–11.
21. Delgado P.L., Moreno F.A. Role of norepinephrine in depression. *J. Clin. Psychiatry*. 2000; 61 (suppl. 1): 5–12.
22. Dunant Y., Gisiger V. Ultrafast and slow cholinergic transmission. Different involvement of acetylcholinesterase molecular forms. *Molecules*. 2017; 22 (8): e1300.
23. Sarter M., Parikh V., Howe W.M. Phasic acetylcholine release and the volume transmission hypothesis: time to move on. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10 (5): 383–390.
24. Warner-Schmidt J.L., Schmidt E.F., Marshall J.J., Rubin A.J., Arango-Lievano M., Kaplitt M.G., Ibanez-Tallon I., Heintz N., Greengard P. Cholinergic interneurons in the nucleus accumbens regulate depression-like behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109 (28): 11360–11365.

25. Belujon P., Grace A.A. Hippocampus, amygdala, and stress: interacting systems that affect susceptibility to addiction. *Ann. NY Acad. Sci.* 2011; 1216 (1): 114–121.
26. McGaugh J.L. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Ann. Rev. Neurosci.* 2004; 27 (1): 1–28.
27. Hirschfeld R.M. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J. Clin. Psychiatry.* 2000; 61 (Suppl. 6): 4–6.
28. Lenox R.H., Frazer A. Mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. In: Davis K.L., Charney D., Coyle J.T., Nemeroff C., eds. *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002: 1139–1163.
29. Lacasse J.R., Leo J. Serotonin and depression: A disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Medicine.* 2005; 2 (12): e392.

УДК 612.826.4

DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-103-109

ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ КИССПЕПТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС В СТАНДАРТНЫХ ТЕСТАХ*

М.А. Ткачева, Е.М. Инюшкина, А.Ю. Шарафутдинова, А.Н. Инюшкин

ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»,
г. Самара, Россия

e-mail: ainyushkin@mail.ru

Регуляторный пептид кисспептин известен как стимулятор фертильности и регулятор репродукции. Его активность опосредована специфическим взаимодействием с рецепторами GPR54 (или Kiss1R). Существуют указания на связь кисспептиновой системы мозга с функцией циркадианного осциллятора – супрахиазматического ядра гипоталамуса, стимулирующего клетки кисспептиновой нейронной сети антеровентрального перивентрикулярного ядра гипоталамуса, что в свою очередь приводит к высвобождению гипоталамического гонадолиберина в период времени, непосредственно предшествующий началу суточной локомоторной активности. Также имеются данные о наличии волокон, содержащих кисспептин, и экспрессии кисспептиновых рецепторов в супрахиазматическом ядре, что указывает на функцию кисспептина как сигнала обратной связи от репродуктивной к циркадианной системе. Наряду с репродуктивной функцией кисспептина, появляются данные о его участии в регуляции поведения.

Цель работы – изучить влияние интраназального введения специфического антагониста GPR54 рецепторов p-234 на поведение самцов крыс в стандартных тестах «Открытое поле» и «Темно-светлая камера».

Материалы и методы. Эксперименты выполнялись на 12 крысах-самцах «Вистар» массой 240–270 г. Для контрольной и экспериментальной групп был установлен режим освещения «свет/темнота» 12:12 ч. Исследования проводились в первой половине циркадианного дня. Антагонист кисспептиновых рецепторов p-234 вводился интраназально экспериментальной группе; контрольной группе тем же методом вводилась вода для инъекций.

Результаты. Введение антагониста кисспептиновых рецепторов экспериментальным животным в начале субъективного светлого периода суток приводило к снижению уровня тревожности и к стимуляции исследовательского поведения крыс.

Выводы. Выявленные изменения поведения могут способствовать реализации уже известной функции кисспептина как стимулятора репродукции либо выступать в качестве самостоятельного компонента в спектре физиологической активности кисспептиновой системы.

Ключевые слова: антагонист кисспептиновых рецепторов p-234, поведенческие тесты.

Введение. Регуляторный пептид кисспептин был открыт в качестве супрессора метастатической активности [1], однако позже была доказана его роль в процессах полового созревания и гаметогенеза. Функциональная активность кисспептина объясняется его специфическим взаимодействием с рецепторами GPR54 (или Kiss1R) [2]. Взаимодействие кисспептина с рецепторами GPR54

играет важную роль в инициации секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) в период полового созревания [3]. Нарушение передачи сигналов через GPR54-рецепторы вследствие их мутации приводит к аутосомному рецессивному гипогонадизму [4]. Существуют указания на связь кисспептиновой системы мозга с функцией циркадианного осциллятора – супрахиазматического ядра гипоталамуса [5]. В частности, в экспериментах на грызунах показано, что супрахиазматическое ядро ежесуточно в любой день эстрального цикла посылает стимулирующий сигнал, передатчиком которого является кис-

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-34-00542 «Исследование роли антагониста кисспептина (p-234) в регуляции биологических ритмов у крыс».

спептин, в направлении гипоталамических клеток, продуцирующих гонадолиберин, в период циркадианного цикла, непосредственно предшествующий началу активной локомоторной фазы [6]. Таким образом, кисспептин способен играть важную роль в сопряжении функций циркадианной и репродуктивной систем, а время суток может оказывать влияние на характер эффектов кисспептина. В этом плане особый интерес представляют иммуногистохимические данные о наличии большого количества волокон, содержащих кисспептин, и экспрессии кисспептиновых рецепторов в супрахиазматическом ядре [7]. В нашем исследовании *in vitro* на срезах гипоталамуса крыс аппликации кисспептина вызывали рост спайковой активности нейронов супрахиазматического ядра и снижение степени нерегулярности межспайковых интервалов [8]. Эти данные свидетельствуют в пользу непосредственного действия репродуктивного регулятора кисспептина на уровне нейронов циркадианного осциллятора по принципу обратной связи.

Наряду с репродуктивной функцией кисспептина в последнее время отмечается его участие в регуляции поведения. В частности, у самцов мышей с нокаутом гена *Kiss1R* обнаружено изменение уровня тревожности и исследовательского поведения [9]. Подобные исследования определяют необходимость детального изучения поведенческой функции кисспептина и его рецепторов. В настоящей работе изучали влияние интраназального введения специфического антагониста GPR54 рецепторов p-234 на поведение самцов крыс в стандартных тестах «Открытое поле» и «Тёмно-светлая камера».

Цель исследования. Изучение процессов регуляции циркадианного осциллятора при помощи антагониста кисспептина (p-234).

Материалы и методы. Все экспериментальные протоколы были согласованы и одобрены комиссией по биологической этике Самарского национального исследовательского университета им. академика С.П. Королева. Исследовано 12 животных контрольной и экспериментальной групп. Для экспериментов были взяты крысы-самцы «Вистар» массой тела 240–270 г. Все животные содер-

жались в виварии биологического факультета Самарского университета и получали пищу и питьевую воду без ограничений. Животных содержали в условиях режима освещения «свет/темнота» 12:12 ч. В начале эксперимента в течение 10 мин изучали поведение крыс в установках «Открытое поле» и «Тёмно-светлая камера» в первой половине циркадианного дня в ZT=2–6 (ZT=0 – момент включения освещения). Далее в то же время дня в течение трёх последовательных суток интраназально в объёме 10 мкл экспериментальным животным вводили антагонист кисспептиновых рецепторов p-234 в концентрации 10^{-4} М. Крысам контрольной группы аналогично вводили воду для инъекций в объёме 10 мкл. Через 15 мин после интраназального введения крыс последовательно помещали в установки «Открытое поле» и «Тёмно-светлая камера» и в течение 10 мин производили видеорегистрацию поведенческой активности. Видеорегистрацию поведения животных осуществляли при помощи камеры Panasonic fullhd hc-x810, которая была установлена на штативе. При помощи программ ANY-maze 4.99 и SigmaPlot 12.5 осуществляли автоматическую регистрацию и статистическую обработку исследуемых параметров поведения. В тесте «Открытое поле» определяли количество посещенных квадратов, количество обследованных отверстий, время нахождения в центральных и периферических квадратах, характеристики груминга, седации (замирания), количество стоек с опорой на бортик, количество стоек без опоры на бортик. В тесте «Тёмно-светлая камера» определяли продолжительность нахождения в светлом и темном отсеках, количество выходов в светлый отсек, заглядывания из тёмного в светлый отсек, заглядывания из светлого в тёмный отсек.

Значения исследуемых показателей в ходе эксперимента сравнивали в контрольной и экспериментальной группах. В случае нормального распределения данных в выборках для сравнения использовали непарный t-тест, в остальных случаях – тест Манна–Уитни. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Шапиро–Уилка, равенство дисперсий – с помощью теста Левена. Стати-

стические данные о значениях параметров, соответствующих нормальному распределению, представляли как средние арифметические $\pm$ стандартные ошибки среднего. Изменения исследуемых параметров считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В исходном состоянии исследуемые показатели поведения у животных контрольной и экспериментальной групп не различались ($p > 0,05$). После интраназального введения антагониста кисспептиновых рецепторов p -234 значение некоторых поведен-

ческих показателей отличалось относительно соответствующих значений в контроле.

В установке «Открытое поле» не было обнаружено изменений количества посещённых квадратов, количества обследованных отверстий, времени нахождения в центральных и периферических квадратах, характеристик груминга ($p > 0,05$). Однако, как показано на рис. 1, введение антагониста вызвало статистически значимое увеличение значения показателя «седация» (замирание) относительно контроля ($p = 0,046$).

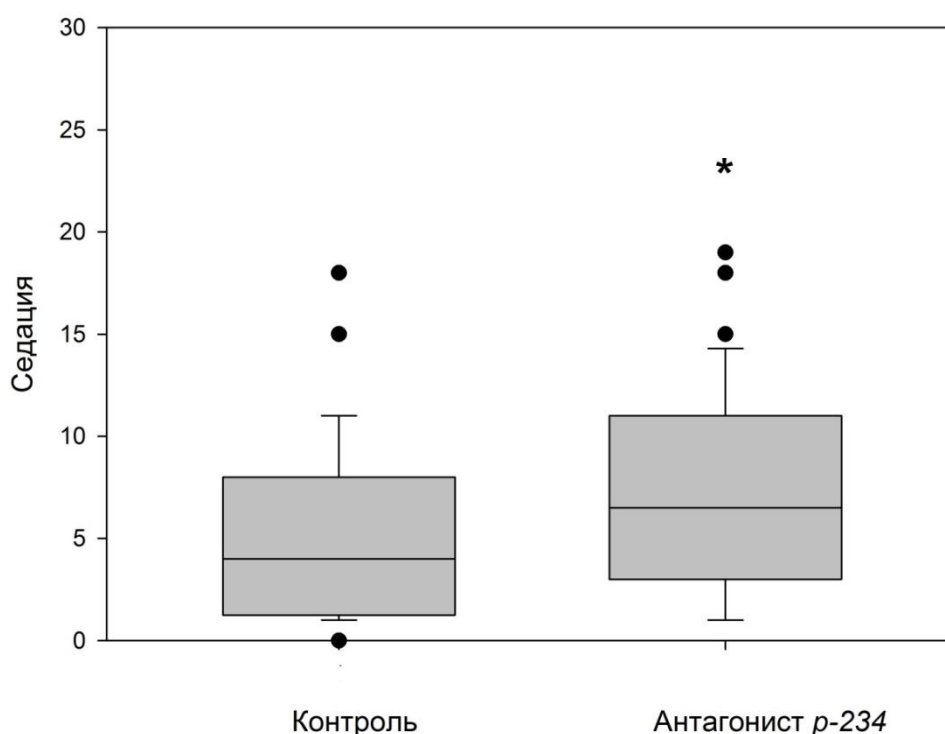


Рис. 1. Влияние интраназального введения антагониста кисспептиновых рецепторов p -234 на поведенческий параметр «седация».

Данные представлены как медианы (линия внутри боксов), квартили (верхняя и нижняя границы боксов), 10-й и 90-й перцентили (нижняя и верхняя границы усов), значения вариант за пределами этих перцентилей (точки).

* – статистически значимое различие между контрольной и экспериментальной группами ($p < 0,05$) (на рис. 2, 3 обозначения аналогичные)

Исследование параметра «количество стоек с опорой на бортик» не выявило статистически значимых изменений ($p = 0,373$). Вместе с тем введение антагониста привело к статистически значимому увеличению количества стоек без опоры на бортик ($p = 0,033$; рис. 2).

Анализ параметров поведения в тесте «Темно-светлая камера» дал следующие ре-

зультаты. Интраназальное введение антагониста кисспептиновых рецепторов p -234 не привело к изменению по сравнению с контролем продолжительности пребывания в темном и светлом отсеках ($p > 0,05$). При этом у крыс, получавших антагонист кисспептиновых рецепторов, обнаружилось увеличение количества выходов в светлый отсек по сравнению с контролем ($p = 0,017$; рис. 3).

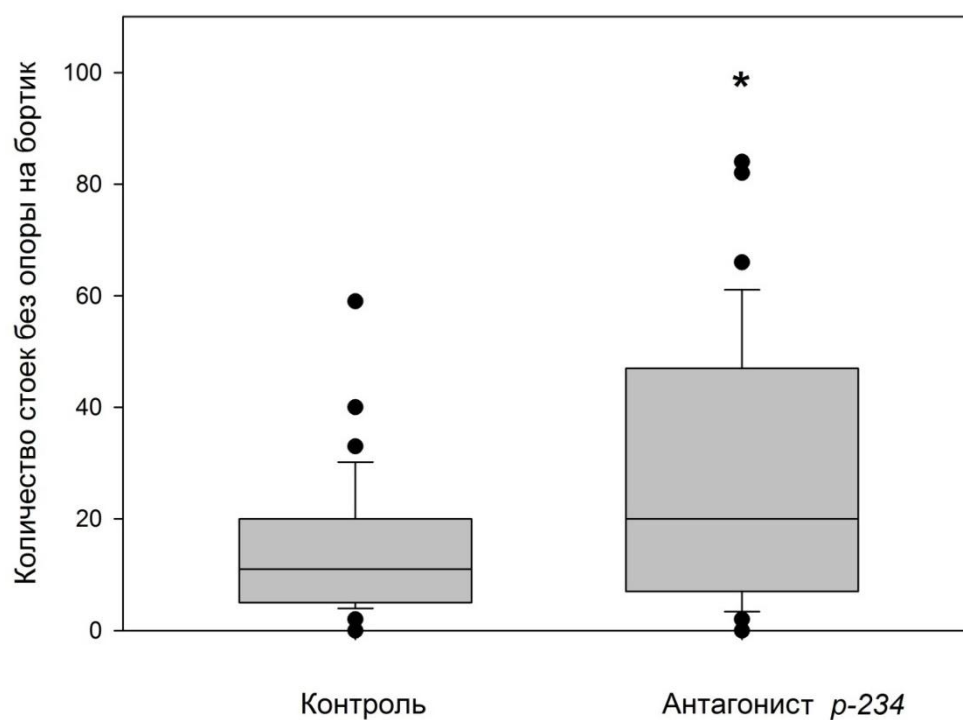


Рис. 2. Влияние интраназального введения антагониста кисспептиновых рецепторов p-234 на поведенческий параметр «количество стоек без опоры на бортик»

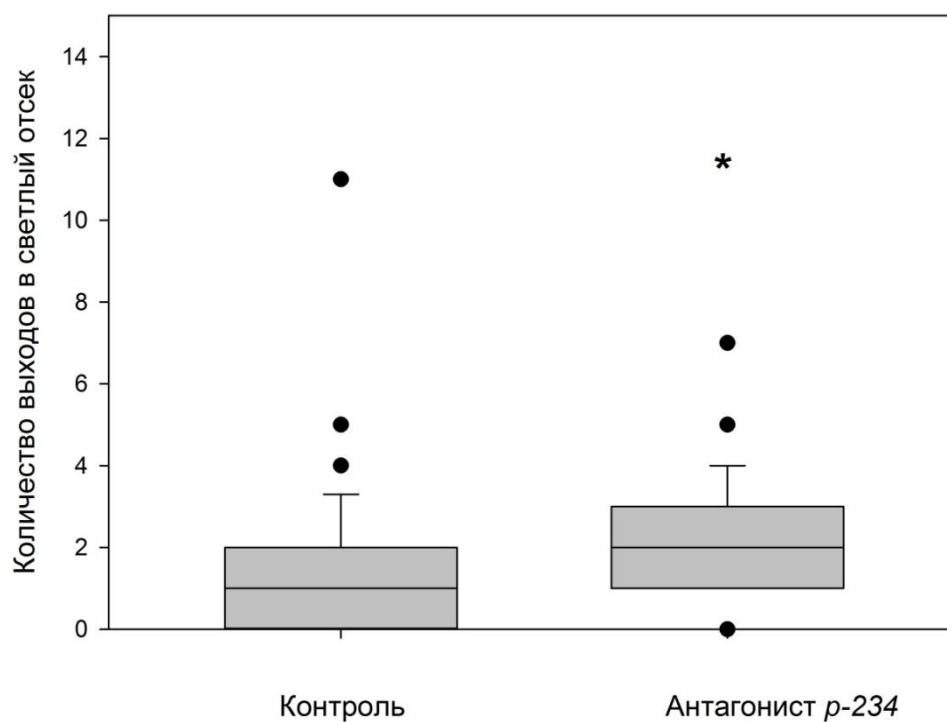


Рис. 3. Влияние интраназального введения антагониста кисспептиновых рецепторов p-234 на поведенческий параметр «количество выходов в светлый отсек»

Значения параметра «заглядывание из тёмного в светлый отсек» не различались в контрольной и экспериментальной группах

($p=0,146$), так же как и значения параметра «заглядывание из светлого в тёмный отсек» ($p=0,139$).

Обсуждение. В ходе настоящей работы изучали влияние антагониста кисспептиновых рецепторов р-234 на показатели поведения самцов крыс. При этом использовали интраназальное введение вещества. Данный способ введения становится все более популярным в экспериментальной практике, что объясняется целым рядом преимуществ. Вещества, вводимые интраназально, быстро проникают непосредственно в головной мозг в значительной концентрации вдоль обонятельных и тройничных нервов, минуя гематоэнцефалический барьер [10]. При этом вводимое вещество практически не попадет в кровотоки [11], что дает возможность изучать центральные эффекты вещества изолированно от его периферических эффектов, возникающих при системном введении. Таким образом, в настоящей работе выявлены изменения поведенческой активности животных, возникающие в условиях блокады центральных кисспептиновых рецепторов.

Поскольку обнаружен циркадианный ритм стимуляции кисспептином структур репродуктивной оси [6], существенным является время введения вещества в суточном цикле. В нашем исследовании антагонист р-234 вводили в начале субъективного дня (ZT=2–6), когда кисспептиновые рецепторы практически не связаны с эндогенным кисспептином.

Основным результатом работы является изменение ряда поведенческих показателей

в условиях блокады кисспептиновых рецепторов. В частности, в поведенческой установке «Открытое поле» обнаружено увеличение параметров «седация» и «стойка без опоры на бортик». В тесте «Темно-светлая камера» увеличилось количество выходов в светлый отсек. Такие изменения свидетельствуют о том, что введение антагониста кисспептиновых рецепторов приводит к снижению уровня тревожности и к стимуляции исследовательского поведения. Полученные результаты хорошо согласуются с данными исследования на самцах мышей с нокаутом кисспептиновых рецепторов, у которых также было обнаружено снижение уровня тревожности и стимуляция исследовательского поведения в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» [9]. Выявленные изменения поведения могут способствовать реализации уже известной функции кисспептина как стимулятора репродукции либо выступать в качестве самостоятельного компонента в спектре физиологической активности кисспептиновой системы. Для ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие исследования.

Заключение. Установлено, что антагонист кисспептиновых рецепторов р-234 при интраназальном введении самцам крыс вызывает снижение уровня тревожности и стимулирует исследовательское поведение.

Литература

1. Lee J.H., Miele M.E., Hicks D.J., Phillips K.K., Trent J.M., Weissman B.E., Welch D.R. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1996; 88: 1731–1737.
2. Ohtaki T., Shintani Y., Honda S., Matsumoto H., Hori A., Kanehashi K., Terao Y., Kumano S., Takatsu Y., Masuda Y., Ishibashi Y., Watanabe T., Asada M., Yamada T., Suenaga M., Kitada C., Usuki S., Kurokawa T., Onda H., Nishimura O., Fujino M. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature*. 2001; 411 (6837): 613–617.
3. Hrabovszky E., Ciofi P., Vida B., Horvath M.C., Keller T., Caraty F., Bloom S.R., Ghatei M.F., Dhillo W.S., Liposits Z., Kallo I. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *Eur. J. Neurosci.* 2010; 31: 1984–1998.
4. Semple R.K., Achermann J.C., Ellery J., Farooqi I.S., Karet F.E., Stanhope R.G., O'Rahilly S., Aparicio S.A. Two novel missense mutations in G protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 1849–1855.
5. Ткачева М.А., Инюшкина Е.М., Карян С.Д., Инюшкин А.Н. Роль аргинин-вазопрессина в регуляции активности нейронов циркадианных часов супрахиазматического ядра гипоталамуса. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2018; (1): 145–154.

6. *Kriegsfeld L.J.* Circadian regulation of kisspeptin in female reproductive functioning. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 784: 385–410.
7. *Simonneaux V., Ancel C., Poirel V.J., Gauer F.* Kisspeptins and RFRP-3 act in concert to synchronize rodent reproduction with seasons. *Front. Neurosci.* 2013; 7: 22.
8. *Ткачева М.А., Инюшкин А.Н.* Электрофизиологические эффекты кисспептина на уровне нейронов биологических часов супрахиазматического ядра. *Врач-аспирант.* 2017; 80 (1): 86–92.
9. *Delmas S., Porteous R., Bergin D.H., Herbison A.E.* Altered aspects of anxiety-related behavior in kisspeptin receptor-deleted male mice. *Sci. Reports.* 2018; 8: 2794.
10. *Frey W.H.* Bypassing the blood-brain barrier to deliver therapeutic agents to the brain and spinal cord. *Drug Deliv. Tech.* 2002; 2: 46–49.
11. *Born J., Lange T., Kern W., McGregor G.P., Bickel U., Fehm H.L.* Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat. Neurosci.* 2002; 5: 514–516.

EFFECT OF KISPEPTIN RECEPTOR BLOCKADE ON BEHAVIORAL INDICATORS OF RATS IN STANDARD TESTS

M.A. Tkacheva, E.M. Inyushkina, A.Yu. Sharafutdinova, A.N. Inyushkin

Samara National Research University named after S.P. Korolev, Samara, Russia

e-mail: ainyushkin@mail.ru

Kisspeptin, the regulatory peptide, is known as a fertility stimulator and reproductive regulator. Its activity is mediated by specific interaction with GPR54 receptors (or Kiss1R). There are indications of correlation between the kisspeptin system in the brain and the function of circadian oscillator, the suprachiasmatic hypothalamus nucleus, which stimulates the cells of the kisspeptin neural network of the anteroventral periventricular nucleus in the hypothalamus, which in turn leads to the release of the hypothalamic gonadoliberein in the time period immediately preceding the start of the total daily locomotor activity. There is also evidence on the presence of fibers containing kisspeptin and on kisspeptin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus, which indicates the function of kisspeptin as a feedback signal from the reproductive to the circadian system. Along with kisspeptin reproductive function, there is evidence on its importance in the behavior regulation.

The aim of the work is to study the effect of intranasal administration of a specific GPR54 antagonist of p-234 receptors on the behavior of male rats in standard tests, such as "Open Field" and "Dark-Light box". Materials and Methods. The experiments were conducted on 12 Wistar male rats weighing between 240 and 270 g. For control and experimental groups, the 12:12 h. light/dark illumination mode was set. The studies were conducted in the first half of the circadian day. In the experimental group the antagonist of p-234 kisspeptin receptors was administered intranasally; in the control group water for injection was administered using the same method.

Results. Administration of kisspeptin receptor antagonist to experimental animals at the beginning of the subjective day led to a decreased anxiety level and stimulated the exploratory behavior in rats.

Conclusion. The revealed behavioral changes can contribute to the implementation of the already known kisspeptin function as a reproductive stimulator, or act as an independent component in the physiological activity of a kisspeptin system.

Keywords: antagonist of kisseptin receptors p-234, behavioral tests.

References

1. *Lee J.H., Miele M.E., Hicks D.J., Phillips K.K., Trent J.M., Weissman B.E., Welch D.R.* KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1996; 88: 1731–1737.
2. *Ohtaki T., Shintani Y., Honda S., Matsumoto H., Hori A., Kanehashi K., Terao Y., Kumano S., Takatsu Y., Masuda Y., Ishibashi Y., Watanabe T., Asada M., Yamada T., Suenaga M., Kitada C., Usuki S., Kurokawa T., Onda H., Nishimura O., Fujino M.* Metastasis suppressor gene *KiSS-1* encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature.* 2001; 411 (6837): 613–617.

3. Hrabovszky E., Ciofi P., Vida B., Horvath M.C., Keller T., Caraty F., Bloom S.R., Ghatei M.F., Dhillon W.S., Liposits Z., Kallo I. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *Eur. J. Neurosci.* 2010; 31: 1984–1998.
4. Semple R.K., Achermann J.C., Ellery J., Farooqi I.S., Karet F.E., Stanhope R.G., O’Rahilly S., Aparicio S.A. Two novel missense mutations in G protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 1849–1855.
5. Tkacheva M.A., Inyushkina E.M., Karyan S.D., Inyushkin A.N. Rol' arginin-vazopressina v regulyatsii aktivnosti neyronov tsirkadiannykh chasov suprachiasmaticheskogo yadra gipotalamusa [Role of arginine-vazopressin in regulation of circadian rhythm neurons of suprachiasmatic nuclei in the hypothalamus]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2018; (1): 145–154 (in Russian).
6. Kriegsfeld L.J. Circadian regulation of kisspeptin in female reproductive functioning. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 784: 385–410.
7. Simonneaux V., Ancel C., Poirel V.J., Gauer F. Kisspeptins and RFRP-3 act in concert to synchronize rodent reproduction with seasons. *Front. Neurosci.* 2013; 7: 22.
8. Tkacheva M.A., Inyushkin A.N. Elektrofiziologicheskie efekty kisspeptina na urovne neyronov biologicheskikh chasov suprachiasmaticheskogo yadra [Electrophysiological effects of kisspeptin at the level of biological clock neurons of the suprachiasmatic nucleus]. *Vrach-aspirant.* 2017; 80 (1): 86–92 (in Russian).
9. Delmas S., Porteous R., Bergin D.H., Herbison A.E. Altered aspects of anxiety-related behavior in kisspeptin receptor-deleted male mice. *Sci. Reports.* 2018; 8: 2794.
10. Frey W.H. Bypassing the blood-brain barrier to deliver therapeutic agents to the brain and spinal cord. *Drug Deliv. Tech.* 2002; 2: 46–49.
11. Born J., Lange T., Kern W., McGregor G.P., Bickel U., Fehm H.L. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat. Neurosci.* 2002; 5: 514–516.

УДК 611.441;611.08

DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-110-118

СТРУКТУРНЫЕ И ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИММУНОСУПРЕССИИ И ИММУНОМОДУЛЯЦИИ НА РАННИХ СРОКАХ ВОЗДЕЙСТВИЯ

С.А. Кащенко, Д.В. Мосин

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

e-mail: Dneik@yandex.ru

Одним из факторов, влияющих на распространенность заболеваний щитовидной железы, являются иммунопатологические процессы, в частности состояние иммуносупрессии.

Цель. Установление особенностей морфологической структуры и органомерических параметров щитовидной железы в условиях применения иммуносупрессивного (метотрексат) и иммуномодулирующего (имунофан) препаратов, а также после коррекции иммуномодулятором иммуносупрессивного состояния на ранних сроках наблюдения (1-е и 7-е сут).

Материалы и методы. Исследование выполнено на 48 белых беспородных крысах-самцах молодого возраста, репродуктивного периода, которые были разделены на 4 группы. Изучена динамика структурных и органомерических показателей щитовидной железы в ранние сроки наблюдения (1-е и 7-е сут) после введения иммуносупрессивного (метотрексат) и иммуномодулирующего (имунофан) препаратов.

Результаты. При изучении микроскопических срезов щитовидной железы у групп животных, подвергшихся воздействию метотрексата (I группа), имунофана (II группа), а также после коррекции иммуномодулятором иммуносупрессивного состояния (III группа), в структуре щитовидной железы наблюдалась динамика на всех сроках наблюдений. На 1-е сут после введения препаратов у животных экспериментальных групп изменения фолликулов и тироцитов были незначительными по сравнению с контрольной группой, статистически значимых отклонений в динамике органомерических показателей не наблюдалось. Достоверные отклонения были установлены на 7-е сут наблюдения. После введения метотрексата (I группа) были выявлены изменения морфоструктуры: уменьшились масса и объем органа, линейные размеры долей, что свидетельствует об активной реакции со стороны органа и угнетении его функции, связанной с тормозным действием препарата на синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз. После изолированного введения иммуномодулятора (II группа) и при коррекции иммуносупрессивного состояния с помощью имунофана (III группа) на 1-е и 7-е сут наблюдения выявлены изменения морфоструктуры и органомерических параметров щитовидной железы, свидетельствующие о благоприятном влиянии имунофана на морфофункциональное состояние органа: увеличились масса и объем органа, а также линейные размеры долей.

Выводы. На ранних сроках наблюдения после введения метотрексата динамика изменения щитовидной железы свидетельствует об угнетении функции органа. Положительная динамика изменения структуры щитовидной железы выявлена после введения иммуномодулятора, однако она не имела ярко выраженного характера.

Ключевые слова: щитовидная железа, метотрексат, имунофан, иммуносупрессия, иммуномодуляция, коррекция, органомерия.

Введение. Щитовидная железа – эндокринный орган, оказывающий важное регуляторное действие на организм в целом. Деятельность щитовидной железы зависит не только от экзогенных и эндогенных факторов, но и от иммунного статуса организма, так как эндокринная и иммунная системы находятся в

тесной взаимосвязи. Следовательно, параллельно с ростом распространенности и разнообразия иммунопатологических процессов увеличивается и пораженность щитовидной железы, что может проявляться как нарушениями функции органа, так доброкачественными и злокачественными опухолями [1].

Однако в доступной литературе данных, описывающих морфофункциональное состояние щитовидной железы в условиях иммуномодуляции и иммуносупрессии, недостаточно, в связи с чем возникает необходимость детального изучения влияния изменения иммунного статуса на структуру и функцию органа.

Среди препаратов, оказывающих влияние на иммунную систему, выделяют иммуномодуляторы, иммуносупрессоры и иммуностимуляторы. К первой группе относится имунофан, применяемый при иммунодефицитах различного происхождения, оказывающий регулирующее действие на иммунную систему, а также влияющий на окислительно-антиокислительную систему организма и улучшающий дезинтоксикационную функцию [2]. Из препаратов второй группы широкую распространенность получил метотрексат – цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты, оказывающий выраженное действие даже в относительно низких дозах [3]. Данное лекарственное средство используется для лечения не только онкологической патологии, но также и псориаза, воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита и ряда других аутоиммунных заболеваний [4].

Цель исследования. Установление особенностей морфологической структуры и органомерических параметров щитовидной железы в условиях применения иммуносупрессивного препарата (метотрексат) и иммуномодулирующего препарата (имунофан), а также после коррекции иммуномодулятором иммуносупрессивного состояния на ранних сроках наблюдения (1-е и 7-е сут).

Материалы и методы. В ходе эксперимента использовались белые беспородные крысы-самцы молодого возраста, репродуктивного периода, массой 180–220 г, разделенные на 4 группы по 12 животных [5]. Животным I группы однократно внутримышечно вводился метотрексат в дозировке 10 мг/см²; II группы – имунофан в дозировке 50 мкг (на 1, 3, 5, 7, 9-е сут). В III группе через сутки после однократного внутримышечного применения метотрексата в дозировке 10 мг/см²

пятикратно вводился имунофан в дозировке 50 мкг (на 2, 4, 6, 8, 10-е сут); в IV группе (контрольной) – внутримышечно вводились эквивалентные объемы 0,9 % раствора NaCl [6]. Дозировка препарата рассчитывалась с учетом константы видовой устойчивости, рекомендованной Ю.Р. и Р.С. Рыболовлевыми (1979).

Содержание и манипуляции над животными проводились в строгом соответствии с положениями правил, установленных Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986), а также с положениями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях (ст. 27), требованиями и рекомендациями Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Academy Press, USA, 2011).

После введения указанных выше препаратов на 1-е и 7-е сут животные выводились из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом. Взвешивание животных производилось на технических весах ВА-4М. Правая и левая доли щитовидной железы извлекались с последующим определением их массы на торсионных весах WT-1000. С помощью штангенциркуля ШЦ-1 измерялись линейные параметры органа: длина – от верхнего края до нижнего, ширина – от латерального края до медиального, толщина – от передней поверхности до задней. Затем железы фиксировались в 10 % растворе формалина с последующей парафиновой проводкой, изготовлением гистологических срезов и окраской их гематоксилином-эозином [7]. Рассчитывались относительная масса и объем органа.

Изготовленные микропрепараты изучались с использованием микроскопа Olympus CX41LF и фотоаппарата Olympus BX 41. Ввиду того что динамика функциональной активности щитовидной железы сопровождается изменениями ее структуры, в ходе изучения использовались алгоритмы гистологического описания, разработанные О.К. Хмельницким [8].

Полученные данные обрабатывались с использованием лицензионной компьютерной программы StatSoft Statistica v6.0. Применялись методы параметрической статистики, так как с помощью критерия Шапиро–Уилка было установлено нормальное распределение показателей в выборке. С использованием критерия Стьюдента–Фишера определялась достоверность различий между показателями экспериментальных и контрольной групп, достоверными считались различия при вероятности ошибки менее 5 % ($p < 0,05$).

На всех сроках наблюдения достоверных отличий между исследуемыми органометрическими параметрами и морфологической структурой правой и левой долей щитовидных желез животных экспериментальных и контрольной групп выявлено не было, в связи с чем далее будет приведено описание только правых долей органов.

Результаты и обсуждение. Щитовидная железа расположена спереди от щитовидного хряща. В ее структуре различают две доли, соединенные перешейком [9]. Снаружи орган покрыт соединительнотканной капсулой, от которой внутрь отходят перегородки, делящие орган на дольки. Структурной единицей паренхимы железы являются фолликулы, образованные одним слоем эпителиальных клеток (тироцитов) и полостью внутри, которая заполнена коллоидом [10, 11].

Изучение микроскопических срезов щитовидной железы контрольной группы животных на 1-е и 7-е сут наблюдения позволило установить, что гистоархитектоника щитовидной железы была органотипической и характеризовалась наличием стабильных показателей. Фолликулы в толще ткани железы распределены равномерно, однако в периферических отделах долек органа они более крупные и неправильной формы, а в центральных участках долек – более мелкие, преимущественно округлые. Форма тироцитов – преимущественно кубическая, цитоплазма – оксифильная, с мелкодисперсной зернистостью. Форма ядер большинства тироцитов приближалась к округлой, сами ядра располагались неподалеку от базальной по-

верхности клеток, параллельно с ней, содержали по одному ядрышку, реже по два. У апикальной части тироцитов наблюдалась вакуолизация. Коллоид в фолликулах был гомогенным, бледно-розового цвета, распределен равномерно, каких-либо включений в нем не наблюдалось. Количество межфолликулярного эпителия было небольшим. Эндотелий капилляров между фолликулами расположен равномерно и повсеместно. Дольки щитовидной железы визуализировались хорошо за счет умеренной выраженности стромального компонента (рис. 1).

Изучение микроскопических срезов щитовидной железы у групп животных, подвергшихся воздействию иммуносупрессивного препарата (метотрексат), иммуномодулирующего препарата (имунофан), а также после коррекции иммуномодулятором иммуносупрессивного состояния выявило в структуре щитовидной железы динамику на всех сроках наблюдений. Так, изменения фолликулов и тироцитов в ткани органа на 1-е сут после введения препаратов были незначительными по сравнению с контрольной группой. Достоверные отклонения органометрических параметров щитовидной железы установлены на 7-е сут наблюдения [12, 13].

На 7-е сутки наблюдения фолликулы щитовидной железы животных, подвергшихся воздействию метотрексата, были деформированы, их размеры значительно варьировали – от мелких в центре долек железы до крупных на периферии, сформированных за счет слияния соседних фолликулов. Форма тироцитов изменялась на низкопризматическую и уплощенную, их ядра становились овальными и смещались ближе к базальной поверхности клеток. Наблюдались участки разрушения тироцитов с образованием клеточного детрита, границы между фолликулами становились нечеткими. Коллоид в фолликулах становился глыбчатым, слоистым, распределенным неравномерно, в мелких фолликулах наблюдалась его фрагментация за счет массивных зон лизиса. Изредка просветы фолликулов были пусты. Стромальный компонент визуализировался слабо, определялись спавшиеся сосуды (рис. 2).

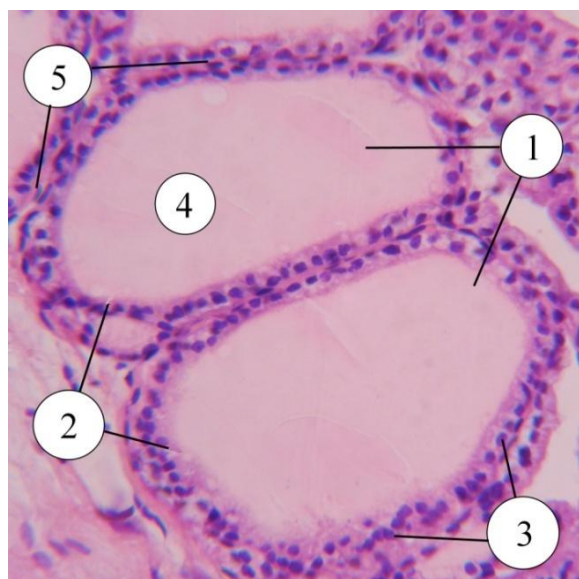


Рис. 1. Фрагмент щитовидной железы крысы контрольной группы на 1-е сут наблюдения: 1 – фолликулы щитовидной железы; 2 – тироциты; 3 – ядра тироцитов; 4 – коллоид; 5 – эндотелий капилляров.

Окраска гематоксилином-эозином.

Приближение: Zoom 17,5.

Объектив Plan C 40x/0.65 ∞/0.17/FN22

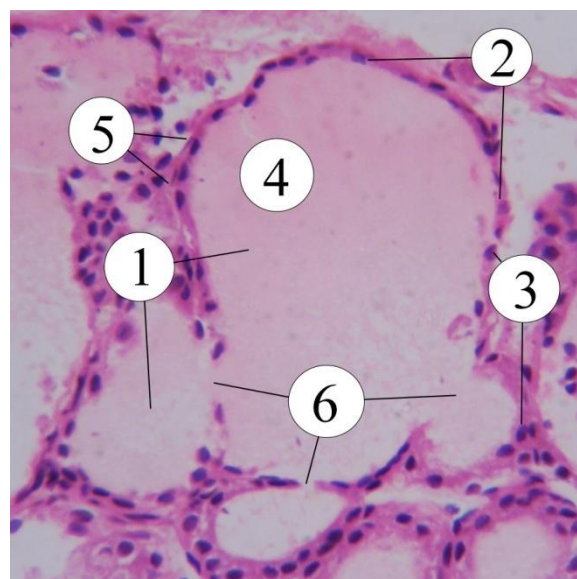


Рис. 2. Фрагмент щитовидной железы крысы на 7-е сут наблюдения (метотрексат): 1 – фолликулы щитовидной железы; 2 – тироциты; 3 – ядра тироцитов; 4 – коллоид; 5 – эндотелий капилляров; 6 – участок разрушения стенки фолликула.

Окраска гематоксилином-эозином.

Приближение: Zoom 17,5.

Объектив Plan C 40x/0.65 ∞/0.17/FN22

После введения метотрексата наблюдалось уменьшение абсолютной массы щитовидной железы по сравнению с контрольной группой уже с 1-х сут – на 2,44 %, на 7-е сут разница составляла 8,50 %. Сходные изменения претерпевали и линейные размеры долей щитовидной железы: длина правой доли на 7-е сут наблюдения была меньше показателей контрольной группы на 10,13 %, ширина – на 8,58 %, толщина – на 12,05 %. Объем щитовидной железы у животных, подвергшихся воздействию метотрексата, также уменьшался в сравнении с контрольной группой животных: на 1-е сут наблюдения разница составляла 10,43 %, на 7-е сут – 27,38 %.

На 7-е сут в щитовидной железе группы животных, которым вводился имунофан, значительных изменений формы и размеров фолликулов по сравнению с контрольной группой выявлено не было, однако имелась тенденция к увеличению количества мелких и средних фолликулов округло-овальной формы. Тироциты были как кубической, так и призматической формы. Ядра клеток имели

не только округлую, но и овальную форму с неровными контурами, зачастую располагались в центральной части клетки, параллельно базальной мембране. Чаше встречалось одно ядрышко, изредка два. Коллоид в фолликулах становился светлыми и однородным. Наблюдались многочисленные резорбционные вакуоли средних размеров, располагающиеся на границе между коллоидом и апикальной поверхностью фолликулярных тироцитов. Кроме того, наблюдалось увеличение количества межфолликулярного эпителия (рис. 3).

Абсолютная масса щитовидной железы животных, которым был введен имунофан, увеличивалась по сравнению с показателями контрольной группы с 2,56 % на 1-е сут до 6,16 % на 7-е сут наблюдения. Подобная динамика наблюдалась и при изучении линейных размеров долей щитовидной железы: длина правой доли на 7-е сут наблюдения стала больше показателей контрольной группы на 6,64 %, ширина – на 4,41 %, толщина – на 4,23 %. Объем щитовидной железы жи-

вотных, которым был введен имунофан, также увеличивался по сравнению с показателями контрольной группы – с 6,55 % на 1-е сут наблюдения до 15,37 % на 7-е сут.

На 7-е сут наблюдения в щитовидной железе животных, подвергшихся коррекции иммуносупрессивного состояния иммуномодулятором, форма фолликулов приближалась к овальной, а размеры варьировали от более мелких в центре долек щитовидной железы до крупных на периферии. Тироциты имели преимущественно плоскую форму,

изредка кубическую. Ядра тироцитов были уплощены, смещены к базальной мембране и располагались параллельно с ней. Количество ядрышек не превышало одного. В ряде случаев на границе между коллоидом и апикальной поверхностью фолликулярных тироцитов наблюдались единичные мелкие резорбционные вакуоли. Коллоид в фолликулах был неоднородным, на фоне светлых участков имелись глыбчатые скопления. Стромальный компонент был выражен умеренно (рис. 4).

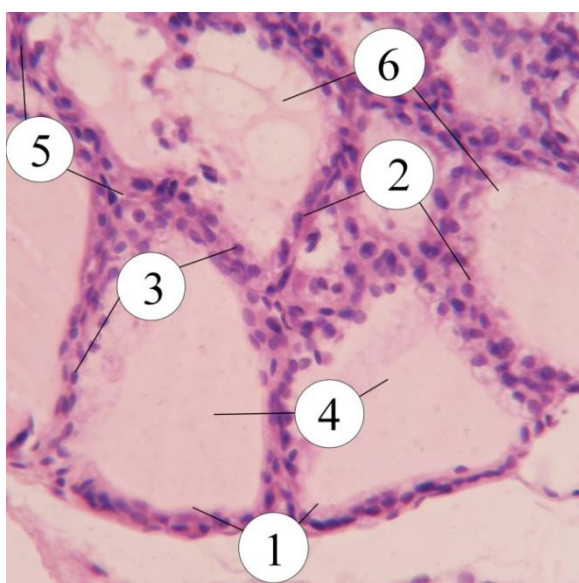


Рис. 3. Фрагмент щитовидной железы крысы на 7-е сут наблюдения (имунофан): 1 – фолликулы щитовидной железы; 2 – тироциты; 3 – ядра тироцитов; 4 – коллоид; 5 – эндотелий капилляров; 6 – резорбционные вакуоли.

Окраска гематоксилином-эозином.

Приближение: Zoom 17,5.

Объектив Plan C 40x/0.65 ∞/0.17/FN22

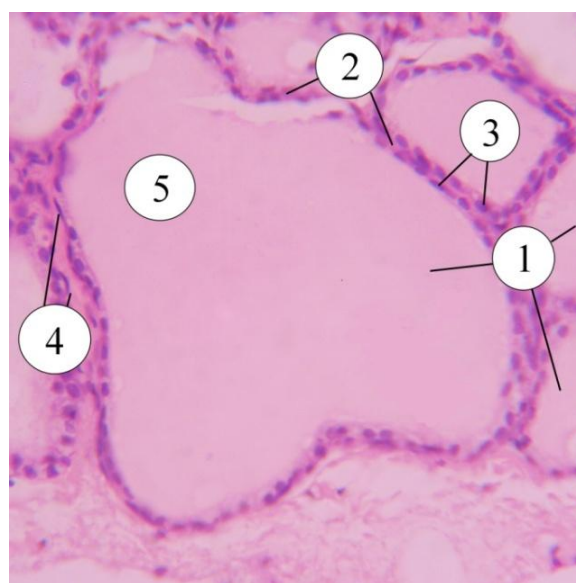


Рис. 4. Фрагмент щитовидной железы крысы на 7-е сут наблюдения (метотрексат и имунофан): 1 – фолликулы щитовидной железы; 2 – тироциты; 3 – ядра тироцитов; 4 – коллоид; 5 – эндотелий капилляров.

Окраска гематоксилином-эозином.

Приближение: Zoom 17,5.

Объектив Plan C 40x/0.65 ∞/0.17/FN22

На 1-е сут после коррекции действия метотрексата с помощью имунофана абсолютная масса щитовидной железы была незначительно меньше показателей контрольной группы – на 1,44 %, к 7-м сут динамика изменилась и данный параметр превысил показатели контрольной группы на 1,71 % (рис. 5). Сходные изменения претерпевали и линейные размеры долей щитовидной железы: длина правой доли на 1-е сут наблюдения стала меньше показателей контрольной груп-

пы на 1,57 %, к 7-м сут превышала их на 1,8 %; ширина – на 1-е сут меньше на 1,67 %, на 7-е сут больше на 2,61 %; толщина – на 1-е сут меньше на 2,57 %, на 7-е сут больше на 2,05 % (рис. 6). На 1-е сут наблюдения объем щитовидной железы у животных, которым после метотрексата была введена терапевтическая доза имунофана, также уменьшился в сравнении с контрольной группой животных – на 6,28 %, но к 7-м сут превысил показатели контрольной группы на 6,08 %.

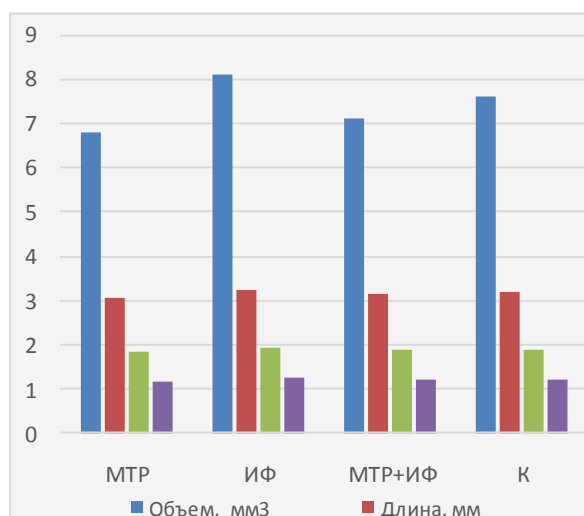


Рис. 5. Изменения органомерических показателей щитовидных желез крыс на 1-е сут наблюдения после применения метотрексата (МТР), имунофана (ИФ), коррекции иммуносупрессивного состояния иммуномодулятором (МТР+ИФ) и контрольной группы животных (К)

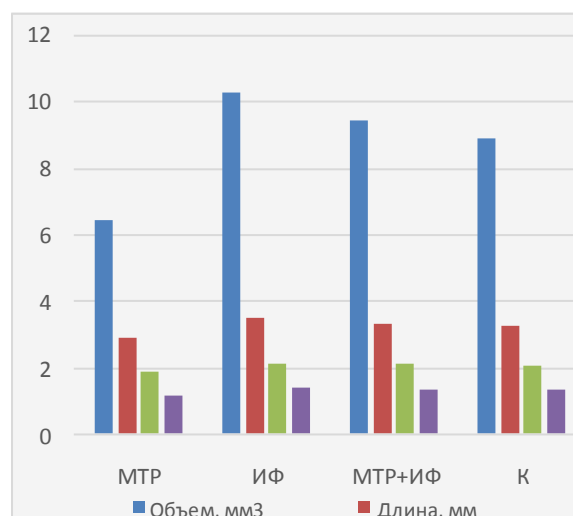


Рис. 6. Изменения органомерических показателей щитовидных желез крыс на 7-е сут наблюдения после применения метотрексата (МТР), имунофана (ИФ), коррекции иммуносупрессивного состояния иммуномодулятором (МТР+ИФ) и контрольной группы животных (К)

Полученные результаты коррелируют с данными литературы. Изменение морфоструктуры щитовидной железы под действием иммуносупрессивного препарата метотрексата сходно с изменениями, полученными Г.Ж. Бильжановой, И.В. Чекуровым и Т.Я. Вишенской (2016) в рамках исследования экспериментальной модели «Гипотиреоз-стресс»: было доказано, что изменения тиреоидного статуса взаимосвязаны с нарушениями механизмов адаптации организма при воздействии экстремальных факторов окружающей среды [14].

А.А. Антипов, А.А. Дельцов и Д.Н. Уразаев (2014) в своем исследовании показали, что изменения органа, сходные с влиянием иммуномодулирующего препарата имунофана, наблюдались при воздействии йодсодержащих препаратов и проявлялись усилением функциональной активности щитовидной железы, которое реализуется последовательно синхронной активацией пролиферативных, гормонсинтетических и резорбтивных процессов [15]. Данный эффект применения имунофана можно объяснить его регуляторным действием на две защитные системы организма: иммунную и окислительно-восстановительную, – которое опосредуется его

участием в механизмах инактивации свободнорадикальных и перекисных соединений, нормализацией перекисидации липидов и продукции медиаторов воспаления. Данные о схожем влиянии на периферические эндокринные железы при коррекции иммуносупрессивного состояния иммуномодулятором имеются в работе С.А. Кашенко и В.В. Ерохиной (2013), где приводится динамика основных морфометрических параметров белых крыс после введения им циклофосфана и имунофана: доказано, что имеется тесная связь между эндокринной и иммунной системами [16].

Выводы:

1. Введение метотрексата в дозировке 50 мкг по схеме белым беспородным крысам-самцам молодого возраста репродуктивного периода на ранних сроках наблюдения (1-е и 7-е сут) сопровождается выраженными изменениями как морфоструктуры, так и органомерических параметров щитовидной железы, что свидетельствует об активной реакции со стороны органа и угнетении его функции.

2. На 1-е и 7-е сут после введения иммуномодулятора наблюдаются изменения морфоструктуры щитовидной железы, указывающие на усиление ее функциональной ак-

тивности. Статистически значимых отличий органомерических показателей по сравнению с данными контрольной группы не выявлено.

3. При коррекции иммуносупрессивного состояния иммуномодулятором на ранних сроках наблюдения (1-е и 7-е сут) отмечаются изменения морфоструктуры и органомерических параметров щитовидной железы, свидетельствующие о благоприятном влия-

нии имунофана на морфофункциональное состояние органа и возможности коррекции эффекта от предшествующего применения цитостатического препарата.

В последующих публикациях планируется осветить динамику морфологических и органомерических изменений щитовидной железы крыс в условиях иммуносупрессии и иммуномодуляции на поздних сроках воздействия.

Литература

1. Eisenbarth G.S. Immunoendocrinology: scientific and clinical aspects. Contemporary endocrinology. NY: Humana press; 2011. 345.
2. Кащенко С.А., Семенчук С.Н. Влияние имунофана на органомерические параметры надпочечников лабораторных животных в эксперименте. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018; 17 (1): 19–23.
3. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (4): 421–433.
4. Яглова Н.В., Яглов В.В., Березов Т.Т. Проблемы экспериментального моделирования гипо- и гипертиреоидных состояний. Вестник РАМН. 2009; 3: 30–35.
5. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные: учебное пособие для биологических специальностей вузов. Киев: Вища школа; 1983. 383.
6. Камиллов Ф.Х., Ганеев Т.И., Козлов В.Н., Кузнецова Е.В., Максюттов Р.Р. Выбор способа применения и дозы тиамазола для моделирования гипотиреоза у лабораторных крыс. Биомедицина. 2018; 1: 59–70.
7. Fancy T., Gallagher T., Hornig J. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaryngologic clinics of North America. 2010; 43: 221–227.
8. Хмельницкий О.К. Гистологическая диагностика неопухолевых заболеваний щитовидной железы: пособие для врачей. СПб.: МАПО; 2000. 55.
9. Mcglashan J.A. The thyroid gland: anatomy and physiology. Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. 7th Edition. London Hodder Arnold; 2008. 314.
10. Алексеев Ю.Д., Савенкова Е.Н., Ефимов А.А., Ивахина С.А., Райкова К.А. К вопросу о синхронности возрастных изменений некоторых желез человека. Современные проблемы науки и образования. 2015; 1 (1): 1326–1332.
11. Бессалова Е.Ю. Анатомия щитовидных желез белых крыс в норме и при парентеральном введении спинномозговой жидкости. Патология. 2011; 8 (3): 100–103.
12. Смелова И.В., Головнева Е.С. Изучение морфофункциональных изменений фолликулов щитовидной железы крыс в норме и при гипотиреозе после воздействия среднеинтенсивного лазерного излучения. Вестник РГМУ. 2018; 3: 67–74.
13. Здор В.В., Тихонов Я.Н. Иммуно- и гистологические изменения в железах внутренней секреции при экспериментальном тиреотоксикозе и гипотиреозе. КЭТ. 2014; 1: 55–60.
14. Бильжанова Г.Ж., Чекуров И.В., Вишневская Т.Я. Морфофункциональный профиль щитовидной железы самцов крыс Wistar в рамках экспериментальной модели «Гипотиреоз-стресс». Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2016; 2: 58.
15. Антипов А.А., Дельцов А.А., Уразаев Д.Н. Морфофункциональные изменения щитовидной железы у лабораторных животных под влиянием йодсодержащих препаратов. Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. 2014; 2: 11–13.
16. Кащенко С.А., Ерохина В.В. Основные морфометрические параметры паращитовидных желез белых крыс после введения им циклофосфана и имунофана. Морфология. 2013; 7 (2): 53–56.

STRUCTURAL AND ORGANOMETRIC CHANGES IN RAT THYROID GLAND UNDER EARLY IMMUNOSUPPRESSIVE AND IMMUNOMODULATORY THERAPY

S.A. Kashchenko, D.V. Mosin

St Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine

e-mail: Dneik@yandex.ru

One of the factors affecting the prevalence of thyroid disease is the immunopathological process, in particular immunosuppression.

The purpose of the study is to determine the characteristics of thyroid gland morphological structure and organometric parameters under immunosuppressive (methotrexate) and immunomodulatory (imunofan) drugs, and immunomodulatory management of immunosuppressive state during early follow-up period (1st and 7th days).

Materials and Methods. The study was carried out on 48 white outbred young male rats of the reproductive period, which were divided into 4 groups. The dynamics of structural and organometric parameters of the thyroid gland was studied during the early stages of observation (1st and 7th day) after administration of immunosuppressive (methotrexate) and immunomodulating (imunofan) drugs.

Results. When studying microscopic sections of the thyroid gland in animals exposed to methotrexate (group I), imunofan (group II), and after immunomodulatory management of immunosuppressive state (group III), the dynamics in the structure of the thyroid gland was observed during the whole follow-up period. Experimental animals demonstrated insignificant changes in follicles and thyrocytes on the 1st day after the drug administration when compared with those of the control group. The authors didn't observe any statistically significant deviations in the dynamics of the organometric indicators. Significant deviations were seen on the 7th day of observation. Changes in the morphostructure were revealed after administration of methotrexate (group I): organ mass and volume as well as lobe linear dimensions decreased, indicating an active response of the organ and its depression, which was associated with the drug inhibitory effect on the synthesis, DNA repair and cell mitosis. After isolated administration of an immunomodulator (group II) and in case of immunosuppression management with imunofan (group III) changes in thyroid morphostructure and organometric parameters were revealed on the 1st and 7th days of observation. Such changes indicated a favorable effect of imunofan on the organ morphofunctional state: organ mass and volume as well as lobe linear dimensions increased.

Conclusion. In the early stages of methotrexate administration, the dynamics of thyroid changes indicated the organ depression. Positive dynamics in the thyroid structure was detected after administration of the immunomodulator, however, it was not clear-cut.

Keywords: thyroid gland, methotrexate, imunofan, immunosuppression, immunomodulation, correction, organometry.

References

1. Eisenbarth G.S. Immunoendocrinology: scientific and clinical aspects. *Contemporary endocrinology*. NY: Humana press; 2011. 345.
2. Kashchenko S.A., Semenchuk S.N. Vliyanie imunofana na organometricheskie parametry nadpochechnikov laboratornykh zhivotnykh v eksperimente [Influence of imunofan on the organometric parameters of the adrenal glands of laboratory animals in the experiment]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2018; 17 (1): 19–23 (in Russian).
3. Nasonov E.L. Metotreksat pri revmatoidnom artrite: novye fakty i idei [Methotrexate in rheumatoid arthritis: new facts and ideas]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015; 53 (4): 421–433 (in Russian).
4. Yaglova N.V., Yaglov V.V., Berezov T.T. Problemy eksperimental'nogo modelirovaniya gipo- i gipertireoidnykh sostoyaniy [Problems of experimental modeling of hypo- and hyperthyroid states]. *Vestnik RAMN*. 2009; 3: 30–35 (in Russian).
5. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zakhariya E.A. *Laboratornye zhivotnye: uchebnoe posobie dlya biologicheskikh spetsial'nostey vuzov* [Laboratory animals: training manual for biological university specialties]. Kiev: Vishcha shkola; 1983. 383 (in Russian).

6. Kamilov F.Kh., Ganeev T.I., Kozlov V.N., Kuznetsova E.V., Maksyutov R.R. Vybor sposoba primeniya i dozy tiamazola dlya modelirovaniya gipotireoza u laboratornykh krysov [The way of administration and dosage of thiamazole for hypothyroidism modeling in laboratory rats]. *Biomeditsina*. 2018; 1: 59–70 (in Russian).
7. Fancy T., Gallagher T., Hornig J. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010; 43: 221–227.
8. Khmel'nitsky O.K. *Histological diagnosis of non-neoplastic diseases of the thyroid gland: a manual for doctors* [Histological diagnosis of non-neoplastic thyroid diseases: physician's manual]. St. Petersburg: MAPO; 2000. 55 (in Russian).
9. Mcglashan J.A. *The thyroid gland: anatomy and physiology*. *Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. 7th Edition. London Hodder Arnold; 2008. 314.
10. Alekseev Yu.D., Savenkova E.N., Efimov A.A., Ivakhina S.A., Raykova K.A. K voprosu o sinkhronnosti vozrastnykh izmeneniy nekotorykh zhelez cheloveka [Some words about synchronization of age-related changes in some human glands]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 1 (1): 1326–1332 (in Russian).
11. Bessalova E.Yu. Anatomiya shchitovidnykh zhelez belykh krysov v norme i pri parenteral'nom vvedenii spinnomozgovoy zhidkosti [Thyroid anatomy of white rats in the norm and under parenteral administration of cerebrospinal fluid]. *Patologiya*. 2011; 8 (3): 100–103 (in Russian).
12. Smelova I.V., Golovneva E.S. Izuchenie morfofunktsional'nykh izmeneniy follikulov shchitovidnoy zhelezy krysov v norme i pri gipotireoze posle vozdeystviya sredneintensivnogo lazernogo izlucheniya [The study of morphological and functional changes in the thyroid follicles of healthy rats and rats with experimentally introduced hypothyroidism following exposure to medium power radiation]. *Vestnik RGMU*. 2018; 3: 67–74 (in Russian).
13. Zdor V.V., Tikhonov Ya.N. Immunnye i gistologicheskie izmeneniya v zhelezakh vnutrenney sekretsii pri eksperimental'nom tireotoksikoze i gipotireoze [Immune and histological changes in the endocrine glands in experimental thyrotoxicosis and hypothyroidism]. *KET*. 2014; 1: 55–60 (in Russian).
14. Bil'zhanova G.Zh., Chekurov I.V., Vishnevskaya T.Ya. Morfofunktsional'nyy profil' shchitovidnoy zhelezy samtsov krysov Wistar v ramkakh eksperimental'noy modeli «Gipotireoz-stress» [Morphofunctional profile of thyroid gland in Wistar male rats within the framework of experimental “Hypothyroidism-stress” model]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2016; 2: 58 (in Russian).
15. Antipov A.A., Del'tsov A.A., Urazaev D.N. Morfofunktsional'nye izmeneniya shchitovidnoy zhelezy u laboratornykh zhivotnykh pod vliyaniem yodsoderzhashchikh preparatov [Morphofunctional changes of the thyroid gland in laboratory animals under iodine-containing drugs]. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal. Sel'skokhozyaystvennye zhivotnye*. 2014; 2: 11–13 (in Russian).
16. Kashchenko S.A., Erokhina V.V. Osnovnye morfometricheskie parametry parashchitovidnykh zhelez belykh krysov posle vvedeniya im tsiklofosfana i imunofana [The main morphometric parameters of the parathyroid glands in white rats after cyclophosphamide and imunofan administration]. *Morfologiya*. 2013; 7 (2): 53–56 (in Russian).

УДК 612.111.3

DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-119-125

ПАРАМЕТРЫ ЭРИТРОПОЭЗА И ЦИТОАРХИТЕКТОНИКА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭРИТРОЦИТОВ КРЫС С АСЦИТНОЙ ОПУХОЛЬЮ ЯИЧНИКОВ

Т.П. Генинг, А.Ю. Федотова, Д.Р. Долгова, Т.В. Абакумова

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

e-mail: tonechkatuzeeva@mail.ru

Развивающаяся неоплазма может влиять на эритропоэз организма-опухоленосителя. Установлено, что степень и характер этого влияния зависят от биологических характеристик опухоли. Цель работы – изучить морфометрические показатели эритроцитов и изменение эритропоэза у животных-опухоленосителей при развитии неопластического процесса.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования использовалась периферическая кровь экспериментального животного. Забор крови осуществлялся в стационарную (n=64) и терминальную (n=64) фазы роста опухоли. Контрольную группу составляли здоровые половозрелые крысы (n=62). Для оценки эритропоэза определялось содержание эритроцитов, уровень гемоглобина, количество ретикулоцитов и концентрация эритропоэтина в периферической крови животных-опухоленосителей. Методом атомно-силовой микроскопии изучалась цитоархитектоника.

Результаты. Установлено значимое по сравнению с контролем снижение количества эритроцитов, а также понижение уровня гемоглобина. Также отмечено повышение уровня эритропоэтина в плазме крови в стационарную фазу и увеличение количества ретикулоцитов в крови на всех сроках роста опухоли. Выявлено изменение цитоархитектоники эритроцитов: в стационарную фазу преобладали эхиноциты (52 %), в терминальную – сфероциты (50,8 %).

Выводы. Полученные данные позволяют предполагать, что на фоне напряжённого эритропоэза уменьшается количество эритроцитов в периферической крови, снижается уровень гемоглобина, изменяется цитоархитектоника, что может свидетельствовать о токсическом влиянии опухоли на систему кроветворения.

Ключевые слова: эритроциты, эритропоэтин, асцитная опухоль яичников.

Введение. Исследование эритроцитов в патогенезе опухолевого роста привлекает внимание потому, что клетки красной крови – носители информации о процессах, протекающих в организме. Рост опухоли может привести к нарушению метаболизма эритроцитов, в результате чего возможно снижение их жизнеспособности и изменение их эластических свойств [1–5]. Накопление в мембранах эритроцитов высокотоксичных метаболитов за счет активации перекисного окисления липидов и аутокаталитического возрастания количества его продуктов способствует ухудшению физических параметров мембран, снижению способности красных клеток крови к деформации в микроциркуляторном русле [6].

Основная роль в регулировании производства эритроцитов в костном мозге принадлежит эритропоэтину. На сегодня известно, что при канцерогенезе отсутствует адекватное увеличение уровня эритропоэтина [7]. Состояние гипоксии выступает как стимулятор синтеза эритропоэтина, но увеличение уровня гормона при канцерогенезе недостаточно для предотвращения анемии. Таким образом, анемия у онкологических больных возникает в результате нарушения гемопоеза [8].

Атомно-силовая микроскопия (АСМ) – уникальный метод исследования биологических объектов без фиксации. Благодаря большому пространственному разрешению АСМ на сегодняшний день является основным ин-

струментом для изучения рельефа биологического объекта. Характерная форма эритроцитов и их относительно небольшая толщина позволяют получить прочный препарат на стекле и изучить стереометрическую характеристику этих форменных элементов [9].

Поскольку эритроциты достаточно быстро изменяют морфофункциональные характеристики при воздействии патологических факторов, очевидно, что изучение состояния их мембран при экспериментальном канцерогенезе может дать ценную информацию о функциональной неполноценности эритроцитов.

Цель исследования. Изучить морфометрические показатели эритроцитов и изменение эритропоэза у животных-опухоленосителей при развитии неопластического процесса.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проведены на белых беспородных крысах массой 180–200 г с перевиваемой асцитной опухолью яичников (АОЯ, штамм РЯ, РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Москва). Прогрессирование данного типа опухоли проходит в 3 фазы: логарифмическая (с 4-х сут после перевивки), стационарная (с 8-х сут после перевивки), терминальная (с 13-х сут после перевивки). В качестве материала для исследования использовали периферическую кровь экспериментального животного. Забор крови осуществляли в стационарную (n=64) и терминальную (n=64) фазы роста опухоли. Контрольную группу составили здоровые половозрелые крысы (n=62). Гематологические показатели крови оценивали с помощью анализатора Mindray BC 3600. Уровень эритропоэтина оценивали в плазме крови иммуноферментным методом (Mouse/Rat Epo Immunoassay, США). Подсчёт ретикулоцитов производили на 1000 клеток. Оценку осуществляли с помощью светового микроскопа Nikon Eclipse E200. Исследование морфометрических показателей эритроцитов проводили на свежесушенных мазках крови методом ACM (Solver Pro, NT-MDT, г. Зеленоград, Россия) в полуконтактном режиме. Использовали фирменные кремниевые зонды с жесткостью 0,2 N/m, радиус закругления кончика зонда составлял 10 нм.

Все животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и корму. Были соблюдены «Правила проведения работ и использования экспериментальных животных», утверждённые Приказом МЗ СССР № 755 от 12 августа 1977 г., положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг., а также требования этического комитета ИМЭиФК Ульяновского государственного университета (№ 10 от 15.06.2014).

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований нами установлено прогрессирующее снижение показателей гематокрита как в стационарную, так в терминальную фазы роста опухоли. Средний объем эритроцита (MCV) на всех сроках роста опухоли статистически значимо не отличался от показателей группы контроля. Показатель среднего содержания гемоглобина в отдельном эритроците (MCH) статистически значимо снижался в стационарную и повышался в терминальную фазу, не достигая однако контрольных значений. Как в стационарную, так и в терминальную фазы отмечалось статистически значимое повышение коэффициента вариации размеров эритроцитов (RDW-CV) и ширины распределения эритроцитов по объему (RDW-SD) относительно контроля, что предполагает возникновение пойкилоцитоза и анизоцитоза (табл. 1).

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о статистически значимом повышении высоты эритроцита как в стационарную, так в терминальную фазы роста опухоли, статистически значимом изменении глубины впадины в стационарную фазу роста АОЯ (в терминальную фазу углубление впадины не отмечается). Также установлено достоверное повышение среднего диаметра эритроцита и изменение длины эритроцитов во всех изученных фазах роста экспериментальной неоплазмы. Площадь поверхности эритроцита увеличивалась при прогрессировании опухоли, что соответствует изменению формы от нормоцита к сфероциту.

Таблица 1

Морфофункциональные показатели крови крыс с АОЯ

Показатели	Контроль, n=62	Стационарная фаза, n=64	Терминальная фаза, n=64
Ht, %	38,1±0,5	34,3±0,5*	31,3±0,3*
MCV, фл	52,8±0,8	53,3±0,7	53,0±0,5
MCH, пг/мл	21,30±2,01	15,8±1,6*	17,2±1,3
MCHC, г/л	401±38	295,7±31,3*	318,5±28,1*
RDW-CV	0,166±0,002*	0,185±0,002*	0,2±0,001*
RDW-SD	32,1±0,2	33,1±0,2*	34±0,2*

Примечание. * – статистически значимые различия с показателями контроля ($p \leq 0,05$).

Таблица 2

Морфометрические параметры эритроцитов у животных-опухоленосителей

Показатели	Контроль, n=62	Стационарная фаза, n=64	Терминальная фаза, n=64
Высота эритроцита, мкм	0,453±0,010	0,505±0,020*	0,364±0,010*
Глубина впадины, мкм	0,374±0,013	0,163±0,020*	Без впадины
Средний диаметр эритроцита, нм	6,03±0,17	6,78±0,12*	7,17±0,14
Длина, нм	7,603±0,118	8,350±0,246*	9,090±0,185*
Площадь, мкм ²	45,50±1,42	55,25±3,08*	65,27±3,01*

Примечание. * – статистически значимые различия с показателями контроля ($p \leq 0,05$).

При сканировании образцов эритроцитов крыс контрольной группы методом АСМ в основном (98 %) обнаруживались нормоциты с типичной дисковидной формой (рис. 1). В стационарную фазу цитоархитектоника эритроцитов менялась. Основную массу (52 %) эритроцитов составляли обратимо деформированные формы (рис. 2). В терминальную фазу роста опухоли 50,8 % эритроцитов представляли собой сфероциты (рис. 3).

Таким образом, в процессе экспериментального канцерогенеза наблюдается рост количества дегенеративных форм.

Для оценки эритропоэза определяли объем эритроцитов, уровень гемоглобина, количество ретикулоцитов и концентрацию эритропоэтина в периферической крови животных-опухоленосителей (табл. 3).

Из представленных данных (табл. 3) следует, что количество эритроцитов в периферической крови как в стационарную, так в терминальную фазы роста АОЯ снижается по сравнению с контролем. Одновременно значительно уменьшается количество гемоглобина, что ведёт к нарушению дыхательной функции крови (табл. 3). Подобные изменения зарегистрированы у больных с колоректальным раком, раком шейки матки и раком легкого [10–12]. В эксперименте у крыс «Вистар» при развитии карциносаркомы также зафиксировано токсическое влияние опухоли на систему кроветворения [13]. В то же время показано снижение количества эритроцитов в циркулирующей крови у животных-опухоленосителей с АОЯ на 4-е и 8-е сут роста опухоли [14].

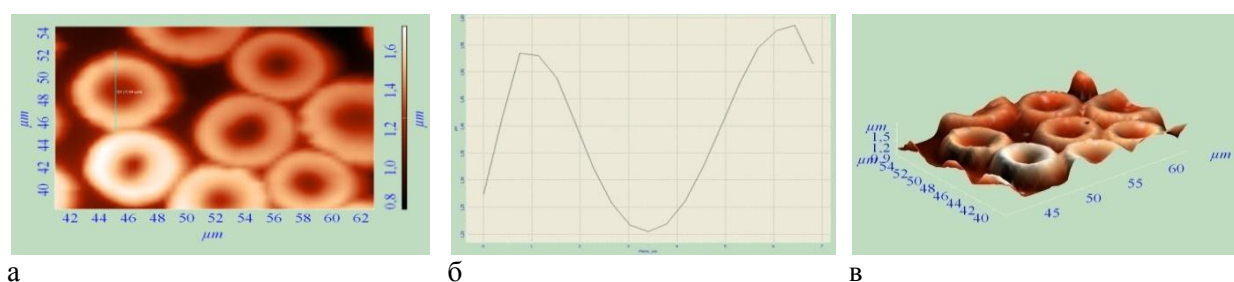


Рис. 1. Топология (а), боковое сечение профиля (б) и 3D-изображение (в) intactных эритроцитов

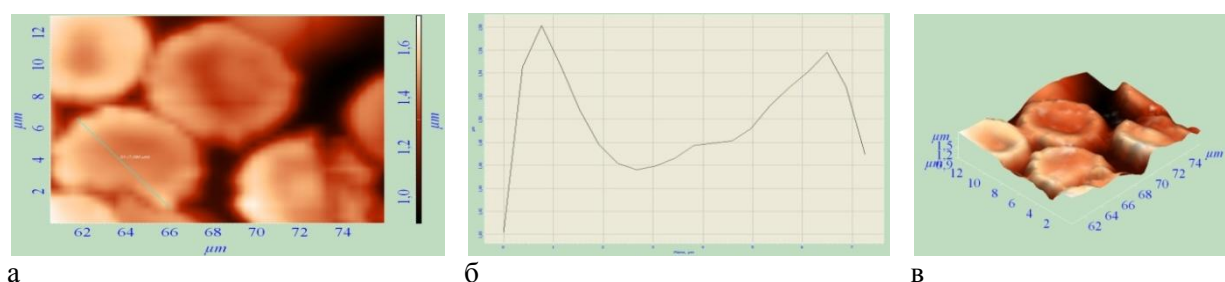


Рис. 2. Топология (а), боковое сечение профиля (б) и 3D-изображение (в) эритроцитов в стационарную фазу

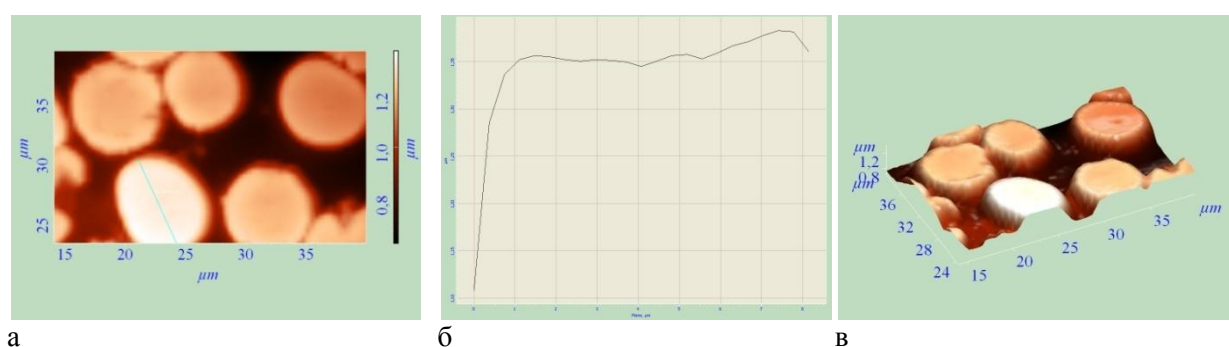


Рис. 3. Топология (а), боковое сечение профиля (б) и 3D-изображение (в) эритроцитов в терминальную фазу

Таблица 3

Показатели эритропоэза в организме-опухоленосителе при развитии АОЯ

Показатели	Контроль, n=62	Стационарная фаза, n=64	Терминальная фаза, n=64
Эритроциты, млн/л	7,20±0,05	6,40±0,08*	6,00±0,04*
Гемоглобин, г/л	156,70±9,66	112,23±7,87*	102,67±7,01*
Ретикулоциты, %	10,5±1,0	11,50±1,31	13,2±1,0*
ЭПО, пкг/мл	23,70±0,34	74,20±8,82*	48,10±6,45*

Примечание. * – статистически значимые различия с показателями контроля ($p \leq 0,05$).

Регулирование производства эритроцитов в костном мозге осуществляет эритропоэтин. Нами было установлено статистически значимое повышение уровня эритропоэтина в плазме крови, наиболее выраженное в стационарную фазу роста опухоли (табл. 3). Одновременно увеличивается доля ретикулоцитов в крови, что также свидетельствует о стимуляции эритропоэза (табл. 3).

При экспериментальной карциносаркоме у крыс «Вистар» отмечается также повышение концентрации эритропоэтина. Авторы предполагают, что повышение эритропоэтина

может являться отражением количественных, а не качественных перестроек механизмов контроля кроветворения при экспериментальном канцерогенезе [13].

Заключение. У крыс с экспериментальной АОЯ в динамике развития неоплазмы на фоне напряжённого эритропоэза снижается количество эритроцитов в периферической крови, количество гемоглобина, а также изменяется их цитоархитектоника, что может свидетельствовать о токсическом влиянии опухоли на систему кроветворения.

Литература

1. Сладкова Е.А., Скоркина М.Ю., Забияков Н.А. Морфофункциональные особенности клеток крови в условиях опухолевого роста. Биомедицина. 2013; 3: 63–67.
2. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная гематология. М.: ЮНИМЕД-пресс; 2002. 120.
3. Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2010; 3 (73): 334–354.
4. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. М.: Медицина; 2002. 632.
5. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Гольдберг В.Е. Эритроциты и злокачественные новообразования. Томск; 2000. 288.
6. Диккер В.Е., Галенок В.А. Диабетическая микроангиопатия и нарушение транспорта кислорода. Обзор литературы и собственные данные. Терапевтический архив. 1986; 6: 106–110.
7. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Лечение и профилактика анемии при злокачественных новообразованиях. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2004; 3 (1): 56–63.
8. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Диагностическая значимость определения уровня эритропоэтина в клинической практике (обзор литературы). Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007; 18 (1): 10–16.
9. Плескова С.Н. Атомно-силовая микроскопия в биологических и медицинских исследованиях. Долгопрудный; 2011. 184.
10. Пумпур А.С. Роль оценки показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови и гемостезиограммы пациентов с колоректальным раком. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы колопроктологии». Воронеж; 2017; 3 (61): 64.
11. Стуклов Н.И., Сушинская Т.В. Оценка эритроцитарных показателей периферической крови и активности гемостаза у больных раком шейки матки. Исследования и практика в медицине. 2016; 3 (1): 17–23.
12. Даулетпаева Ж.О., Демина Е.В., Панышина С.С. Состояние параметров красной периферической крови при наличии опухолей легкого. Science Time. 2016; 5 (29): 159–160.
13. Тулеутаев М.Е., Узakov О.Ж., Ефремов А.В., Сафронов И.Д., Зубахин А.А., Самсонова Е.Н. Анализ клеток крови, костного мозга и медиаторов гемопоэза у крыс «Вистар» в динамике развития карциносаркомы Walker 256. Медицина Кыргызстана. 2016; 1 (3): 35–38.
14. Трашков А.П., Панченко А.В., Васильев А.Г. Особенности роста экспериментальной АОЯ крыс и изменение гематологических показателей у животных-опухоленосителей под действием гемци-табина. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012; 2 (38): 90–96.

PARAMETERS OF ERYTHROPOIESIS AND CYTOARCHITECTONICS OF CIRCULATING ERYTHROCYTES IN RAT WITH ASCITES OVARIAN TUMOR

T.P. Gening, A.Yu. Fedotova, D.R. Dolgova, T.V. Abakumova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: tonechkatuzeeva@mail.ru

Developing neoplasm can affect the erythropoiesis of the tumor-bearer. It is found out that the degree and nature of such effect depend on tumor biological characteristics.

The purpose of the study is to examine erythrocyte morphometric parameters and erythropoiesis change in tumor-bearing animals under neoplastic process development.

Materials and Methods. Peripheral blood of experimental animals was used as trial material. Blood sampling was carried out during stationary (n=64) and terminal (n=64) tumor growth phases. Healthy adult rats (n=62) composed the control group. To assess erythropoiesis, the authors determined erythrocyte content, hemoglobin level, reticulocyte count, and erythropoietin concentration in the peripheral blood of tumor-bearing animals. Cytoarchitectonics was studied using atomic force microscopy.

Results. Significant reduction in the number of red blood cells and decrease in hemoglobin level was established. The erythropoietin level in blood plasma increased during the stationary phase as well as the number of reticulocytes in blood during all periods of tumor growth. Erythrocyte cytoarchitectonics changed: echinocytes prevailed in the stationary phase (52%), spherocytes – in the terminal phase (50.8 %).

Conclusion. The data obtained suggest that, on the background of intense erythropoiesis, the number of erythrocytes in peripheral blood falls, the hemoglobin level decreases, there is some change in cytoarchitectonics, which may indicate a toxic effect of the tumor on the hematopoietic system.

Keywords: erythrocytes, erythropoietin, ovarian ascites tumor.

References

1. Sladkova E.A., Skorkina M.Yu., Zabinyakov N.A. Morfofunktsional'nye osobennosti kletok krovi v usloviyakh opukholevogo rosta [Morphofunctional characteristics of blood cells under tumor growth]. *Biomeditsina*. 2013; 3: 63–67 (in Russian).
2. Lugovskaya S.A., Morozova V.T., Pochtar' M.E. *Laboratornaya gematologiya* [Laboratory hematology]. Moscow: YuNIMED-press; 2002. 120 (in Russian).
3. Borovskaya M.K., Kuznetsova E.E., Gorokhova V.G. Strukturno-funktsional'naya kharakteristika membrany eritrotsita i ee izmeneniya pri patologiyakh raznogo geneza [Structural and functional characteristics of the erythrocyte membrane and its changes in pathologies of different genesis]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*. 2010; 3 (73): 334–354 (in Russian).
4. Kryzhanovskiy G.N. *Dizregulyatsionnaya patologiya* [Disregulation pathology]. Moscow: Meditsina; 2002. 632 (in Russian).
5. Novitskiy V.V., Stepovaya E.A., Gol'dberg V.E. *Eritrotsity i zlokachestvennye novoobrazovaniya* [Red blood cells and malignant neoplasms]. Tomsk; 2000. 288 (in Russian).
6. Dikker V.E., Galenok V.A. Diabeticheskaya mikroangiopatiya i narushenie transporta kisloroda. Obzor literatury i sobstvennye dannye [Diabetic microangiopathy and impaired oxygen transport. Literature review and own data]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1986; 6: 106–110 (in Russian).
7. Pavlov A.D., Morshchakova E.F. Lechenie i profilaktika anemii pri zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh [Treatment and prevention of anemia in malignant tumors]. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2004; 3 (1): 56–63 (in Russian).
8. Blindar' V.N., Zubrikhina G.N. Diagnosticheskaya znachimost' opredeleniya urovnya eritropoetina v klinicheskoy praktike (obzor literatury) [The diagnostic value of erythropoietin level in clinical practice (literature review)]. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2007; 18 (1): 10–16 (in Russian).
9. Pleskova S.N. *Atomno-silovaya mikroskopiya v biologicheskikh i meditsinskikh issledovaniyakh* [Atomic force microscopy in biological and medical research]. Dolgoprudnyy; 2011. 184 (in Russian).

10. Pumpur A.S. Rol' otsenki pokazateley obshchego analiza krovi, biokhimicheskogo analiza krovi i gemostezigrammy patsientov s kolorektal'nyim rakom [Evaluation of general blood test, biochemical blood test and hemostasiogram of patients with colorectal cancer]. *Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy koloproktologii»* [Proceedings of the All-Russian science-to-practice conference with international participation "Urgent issues of Coloproctology"]. Voronezh; 2017; 3 (61): 64 (in Russian).
11. Stuklov N.I., Sushinskaya T.V. Otsenka eritrotsitarnykh pokazateley perifericheskoy krovi i aktivnosti gemostaza u bol'nykh rakom sheyki matki [Evaluation of peripheral blood erythrocyte indices and hemostasis activity in patients with cervical cancer]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2016; 3 (1): 17–23 (in Russian).
12. Dauletpaeva Zh.O., Demina E.V., Pan'shina S.S. Sostoyanie parametrov krasnoy perifericheskoy krovi pri nalichii opukholey legkogo [Red peripheral blood parameters in patients with lung tumors]. *Science Time*. 2016; 5 (29): 159–160 (in Russian).
13. Tuleutaev M.E., Uzakov O.Zh., Efremov A.V., Safronov I.D., Zubakhin A.A., Samsonova E.N. Analiz kletok krovi, kostnogo mozga i mediatorov gemopoeza u krysa «Vistar» v dinamike razvitiya kartsinosarkomy Walker 256 [Analysis of blood cells, bone marrow and hematopoietic mediators in Wistar rats in the dynamics of Walker 256 carcinosarcoma development]. *Meditsina Kirgystana*. 2016; 1 (3): 35–38 (in Russian).
14. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Vasil'ev A.G. Osobennosti rosta eksperimental'noy AOYa krysa i izmenenie gematologicheskikh pokazateley u zhivotnykh-opukholenositeley pod deystviem gemtsitabina [Characteristics of experimental AOA growth in rats and changes in hematological parameters in tumor-bearing animals under gemcitabine]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2012; 2 (38): 90–96 (in Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абакумова Татьяна Владимировна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: taty-abakumova@yandex.ru.

Антонеева Инна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: aii72@mail.ru.

Арестов Сергей Олегович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник нейрохирургического отделения; ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: sarestov@gmail.com.

Бадалов Назим Гаджиевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. отделом природных лечебных факторов; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России; e-mail: prof.badalov@gmail.com.

Бакулин Илья Сергеевич – младший научный сотрудник отделения нейрореабилитации и физиотерапии; ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: bakulin@neurology.ru.

Баркова Дарья Александровна – аспирант кафедры морфологии, патологии животных и биологии; ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова»; e-mail: dasha-barkova@mail.ru.

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии; БУ ВО «Сургутский государственный университет»; e-mail: ag_kpc@admsurgut.ru.

Богомоллова Ирина Александровна – аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: 73bogomolova@gmail.com.

Бойко Евгений Рафаилович – доктор медицинских наук, профессор, директор института; Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН; ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина»; e-mail: erbojko@physiol.komisc.ru.

Бородулина Ирина Владимировна – врач-невролог отделения реабилитации пациентов с нарушением функции ЦНС, научный сотрудник; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России; e-mail: irina.borodulina@gmail.com.

Ведясова Ольга Александровна – доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»; e-mail: o.a.vedyasova@gmail.com.

Гайнутдинов Марат Хамитович – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной экологии; Институт проблем экологии и недропользования Академии наук Республики Татарстан; e-mail: mgainutdinov@gmail.com.

Гарнов Игорь Олегович – младший научный сотрудник; Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН; e-mail: 566552@inbox.ru.

Генинг Татьяна Петровна – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Naum-53@yandex.ru.

Гуща Артем Олегович – доктор медицинских наук, профессор, зав. нейрохирургическим отделением; ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: agou@endospine.ru.

Долгова Динара Ришатовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru.

Долгова Динара Ришатовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru.

Евдокимов Константин Михайлович – студент факультета фундаментальной медицины; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; e-mail: bakulin@neurology.ru.

Забирова Альфия Ходжаевна – студент факультета фундаментальной медицины; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; e-mail: bakulin@neurology.ru.

Инюшкин Алексей Николаевич – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»; e-mail: ainyushkin@mail.ru.

Инюшкина Елена Михайловна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»; e-mail: inyushkina@mail.ru.

Калинникова Татьяна Борисовна – кандидат биологических наук, зав. лабораторией экспериментальной экологии; Институт проблем экологии и недропользования Академии наук Республики Татарстан; e-mail: tbkalinnikova@gmail.com.

Кашенко Светлана Аркадьевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии; ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; e-mail: Dneik@yandex.ru.

Ковалева Татьяна Евгеньевна – аспирант кафедры физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»; e-mail: kovalova.t.e@gmail.com.

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского института, зав. кафедрой общей патологии и патофизиологии; БУ ВО «Сургутский государственный университет»; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

Колмакова Елена Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии; ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: evkolmakova@mail.ru.

Крючков Юрий Алексеевич – аспирант кафедры нервных болезней; ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; e-mail: ukfeatxxx@mail.ru.

Лагода Дмитрий Юрьевич – лаборант-исследователь отделения нейрореабилитации и физиотерапии; ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: bakulin@neurology.ru.

Литун Андрей Владимирович – врач-анестезиолог; медицинское частное учреждение дополнительного профессионального образования «Нефросовет»; e-mail: litunav@mail.ru.

Логинова Татьяна Петровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник; Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН; e-mail: loginova@physiol.komisc.ru.

Марков Александр Леонидович – кандидат биологических наук, научный сотрудник; Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН; ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина»; e-mail: volkarb@mail.ru.

Моренова Ксения Александровна – аспирант кафедры физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»; e-mail: morenova_ks@mail.ru.

Мосин Денис Владимирович – аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии; ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; e-mail: Dneik@yandex.ru.

Мухина Анастасия Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела природных лечебных факторов; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России; e-mail: aska7777@yandex.ru.

Пирадов Михаил Александрович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор; ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: bakulin@neurology.ru.

Пойдашева Александра Георгиевна – младший научный сотрудник отделения нейрореабилитации и физиотерапии; ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: bakulin@neurology.ru.

Пудовкин Николай Александрович – доктор биологических наук, профессор кафедры морфологии, патологии животных и биологии; ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова»; e-mail: niko-pudovkin@yandex.ru.

Симонова Жанна Георгиевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: simonova-kirov@rambler.ru.

Солонин Юрий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии; Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН; ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина»; e-mail: solonin@physiol.komisc.ru.

Супонева Наталья Александровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, руководитель отделения нейрореабилитации и физиотерапии; ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: bakulin@neurology.ru.

Телицын Денис Петрович – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; БУ ВО «Сургутский государственный университет»; e-mail: telicyndenis@gmail.com.

Ткачева Маргарита Андреевна – учебный мастер кафедры физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»; e-mail: tkachevara@mail.ru.

Трубникова Лариса Игнатьевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: trubnikova_li@yandex.ru.

Федотова Антонина Юрьевна – ассистент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: tonechkatuzeeva@mail.ru.

Хакимова Диляра Махмутриевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии; ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; e-mail: diazkzn@mail.ru.

Черных Алексей Анатольевич – младший научный сотрудник; Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН; ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина»; e-mail: death.elephant@gmail.com.

Шагидуллин Рифгат Роальдович – доктор химических наук, чл.-корр. Академии наук Республики Татарстан, директор; Институт проблем экологии и недропользования Академии наук Республики Татарстан; e-mail: shagidullin_@mail.ru.

Шарафутдинова Анастасия Юрьевна – аспирант кафедры физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»; e-mail: sharafutdinova.a.y@gmail.com.

Шоломов Илья Иванович – доктор медицинских наук, зав. кафедрой нервных болезней; ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; e-mail: ilsholomov@mail.ru.

Щуковский Николай Валерьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней; ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; e-mail: neuronick@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