

ISSN 2227-1848



УЛЬЯНОВСКИЙ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



№ 2
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 10.06.2019.
Дата выхода в свет 10.06.2019.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 15,5. Тираж 500 экз.
Заказ № 33 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2
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. Танашян (Москва, Россия)
Е.М. Франциянц (Ростов-на-Дону, Россия)
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)
А.С. Шаназаров (Бишкек, Кыргызстан)

Редакционная коллегия

И.И. Антонеева (Ульяновск, Россия)
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)
Н.Г. Камышев (Санкт-Петербург, Россия)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)
А.И. Кусельман (Ульяновск, Россия)
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)
В.В. Машин (Ульяновск, Россия)
А.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
А.В. Овечкин (Луисвилль, США)
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
В.В. Родионов (Москва, Россия)
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)
Ю.В. Саенко (Ульяновск, Россия)
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)
М.М. Филишпов (Киев, Украина)
Р.М. Хайруллин (Ульяновск, Россия)
Э. Хусуйин (Киршехир, Турция)
А.Л. Чарышкин (Ульяновск, Россия)

© Ульяновский государственный университет, 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
№ ФС77-47790, December 14, 2011.

ISSN 2227-1848

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

Circulates
on the territory
of the Russian Federation
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":
44070

The journal is available
in the editor's office

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

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

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

Sent for the press 10.06.2019.
Date of the press 10.06.2019.

Format 60×84 1/8.
Print. page 15,5.
Circulation is 500 copies.
Order No. 33 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 2

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
Рузов В.И., Комарова Л.Г., Комаров А.С., Горячая М.Н., Алтынбаева Э.Н. БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА.....	8
Панова Е.А., Серов В.А., Шутов А.М., Бакумцева Н.Н., Кузовенкова М.Ю. ПОЛИПРАГМАЗИЯ У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА	16
Трубникова Л.И., Самойлова А.В., Таджиева В.Д., Албутова М.Л., Маринова О.А., Милаев С.Г. ОСОБЕННОСТИ КРАЕВОЙ ДЕГИДРАТАЦИИ Фолликулярной жидкости У ПАЦИЕНТОК ПРОГРАММЫ ЭКО И ПЭ С ЭНДОКРИННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ	23
Быкова А.А., Алифирова В.М., Бразовская Н.Г. ФАКТОРЫ РИСКА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ ПО ДАННЫМ ГОСПИТАЛЬНОГО РЕГИСТРА В ГОРОДЕ НАЛЬЧИК.....	34
Полозова Э.И., Трохина И.Е., Радайкина О.Г. РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ МОРДОВИЯ.....	42
Терехова О.И. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ.....	50
Молчанов А.Н., Ромашкин В.В., Урванцева И.А. ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АОРТАЛЬНЫХ ПОРОКОВ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА	57
Пикин О.В., Чарышкин А.Л., Тонеев Е.А., Мартынов А.А., Лисютин Р.И., Зулькарняев А.Ш., Григорчук А.Ю., Мидленко О.В., Белоногов Н.И. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПНЕВМОНЭКТОМИЙ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО (ПО ДАННЫМ РЕГИОНАЛЬНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА).....	66
Ахмедова А.А., Франциянц Е.М., Горошинская И.А., Позднякова В.В., Шихлярова А.И., Погорелова Ю.А., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Хохлова О.В., Лысенко Е.П. ИЗУЧЕНИЕ ОНКОСПЕЦИФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В МЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ КОЖИ	80
Герасимов В.Н., Карпова А.М., Абузова Я.С., Скрипина М.С., Слесарева Е.В. ПЕРВИЧНЫЙ РАК ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА	89

ФИЗИОЛОГИЯ	95
Моисеев С.А. МЕХАНИЗМ СНИЖЕНИЯ ВАРИАТИВНОСТИ В СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ СКЕЛЕТНЫМИ МЫШЦАМИ СПОРТСМЕНОВ ПО ПРИНЦИПУ ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИНЕРГИЙ	95
Волошин В.Н., Волошина И.С., Ваш И.Ю. ИЗМЕНЧИВОСТЬ ФОРМЫ ТИМУСА БЕЛЫХ КРЫС, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ФОРМАЛЬДЕГИДА.....	105
Федотова А.Ю., Долгова Д.Р., Абакумова Т.В., Полуднякова Л.В., Генинг Т.П. РЕДОКС-СТАТУС АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ	117
Артюшкова Е.Б., Фурман Ю.В., Аниканов А.В. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТОВ ЧАБРЕЦА И ЦВЕТКОВ РОМАШКИ НА КАТАЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ТРИПСИНА	122
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ	128

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE	8
Ruzov V.I., Komarova L.G., Komarov A.S., Goryachaya M.N., Altynbaeva E.N. SYSTEMIC INFLAMMATION BIOMARKERS IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE ASSOCIATED WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME.....	8
Panova E.A., Serov V.A., Shutov A.M., Bakumtseva N.N., Kuzovenkova M.Yu. POLYPHARMACY IN ELDERLY OUTPATIENTS	16
Trubnikova L.I., Samoylova A.V., Tadzhieva V.D., Albutova M.L., Marinova O.A., Milaev S.G. MARGINAL DEHYDRATION OF FOLLICULAR FLUID IN PATIENTS WITH IVF AND ET AND ENDOCRINE DISORDERS.....	23
Bykova A.A., Alifirova V.M., Brazovskaya N.G. RISK FACTORS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE ACCORDING TO THE HOSPITAL REGISTRY IN NALCHIK.....	34
Polozova E.I., Trokhina I.E., Radaykina O.G. REGIONAL CHARACTERISTICS OF PEPTIC ULCER IN THE REPUBLIC OF MORDOVIA.....	42
Terekhova O.I. PREVALENCE OF DIABETIC NEPHROPATHY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE KYRGYZ REPUBLIC.....	50
Molchanov A.N., Romashkin V.V., Urvantseva I.A. LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF AORTIC DEFECTS IN ELDERLY PATIENTS	57
Pikin O.V., Charyshkin A.L., Toneev E.A., Martynov A.A., Lisyutin R.I., Zul'karnyaev A.Sh., Grigorchuk A.Yu., Midlenko O.V., Belonogov N.I. IMMEDIATE RESULTS OF PNEUMONECTOMY IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER (REGIONAL ONCOLOGICAL CENTER DATA)	66
Akhmedova A.A., Frantsiyants E.M., Goroshinskaya I.A., Pozdnyakova V.V., Shikhlyarova A.I., Pogorelova Yu.A., Neskubina I.V., Cheryarina N.D., Khokhlova O.V., Lysenko E.P. STUDY OF TUMOR-ASSOCIATED MARKERS AND SOME BIOCHEMICAL INDICATORS IN MELANOCYTIC SKIN FORMATIONS.....	80
Gerasimov V.N., Karpova A.M., Abuzova Ya.S., Skripina M.S., Slesareva E.V. PRIMARY CANCER OF VERMICULAR APPENDIX.....	89

PHYSIOLOGY	95
Moiseev S.A. MECHANISM OF VARIABILITY REDUCTION IN THE SYSTEM OF SKELETAL MUSCLE MANAGEMENT IN ATHLETES ACCORDING TO THE PRINCIPLE OF FUNCTIONAL SYNERGY FORMATION.....	95
Voloshin V.N., Voloshina I.S., Vash I.Yu. THYMUS VARIABILITY IN WHITE RATS EXPOSED TO FORMALDEHYDE	105
Fedotova A.Yu., Dolgova D.R., Abakumova T.V., Poludnyakova L.V., Gening T.P. REDOX STATUS OF ASCITIC FLUID AT DIFFERENT STAGES OF EXPERIMENTAL OVARIAN CANCER.....	117
Artyushkova E.B., Furman Yu.V., Anikanov A.V. THE IMPACT OF THYME AND CAMOMILE FLOWER EXTRACTS ON TRYPSIN CATALYTIC ACTIVITY	122
INFORMATION ABOUT THE AUTHORS	128

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.24-008.444

DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-8-15

БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

В.И. Рузов¹, Л.Г. Комарова², А.С. Комаров², М.Н. Горячая¹, Э.Н. Алтынбаева²

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

²ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн», г. Ульяновск, Россия

e-mail: viruzov@yandex.ru

Наблюдаемая после коронарных реваскуляризаций локальная секреция провоспалительных цитокинов является предиктором формирования рестеноза и осложненного течения ИБС, а учитывая наличие общих с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) патогенетических механизмов, можно предположить синергизм цитокинового эффекта.

Цель исследования – изучить активность провоспалительных интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и противовоспалительного интерлейкина-10 у пациентов со стабильным клиническим течением ИБС, ассоциированной с СОАС, на фоне антиагрегантной терапии.

Материалы и методы. Обследовано 90 пациентов с ИБС, ассоциированной с СОАС. Интерлейкины оценивали с использованием твердофазного иммуноферментного метода и набора реактивов («ИФА Вектор Бест», Новосибирск). Диагноз СОАС верифицировали с использованием аппарата кардиореспираторного мониторинга («Кардиотехника-04-3Р (М)»). Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты. Оценка активности системного воспаления по уровню провоспалительных интерлейкинов показала нормальные (73 % случаев) и повышенные (27 % случаев) значения показателей у пациентов со стабильным клиническим течением ИБС. Сопутствующий СОАС у пациентов со стабильным клиническим течением ИБС характеризовался более высокими значениями провоспалительного цитокина IL-1 β на фоне монотерапии по сравнению с двойной антиагрегантной терапией ($\chi^2=4,01$; $p=0,04$). Достоверные изменения выявлены только у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенями.

Выводы. Отсутствие активации системного воспаления свидетельствует о стабильном течении ИБС у преобладающего большинства пациентов с коморбидной патологией. Сопутствующий СОАС поддерживает более высокие значения провоспалительных интерлейкинов, что свидетельствует о менее выраженном противовоспалительном эффекте монотерапии аспирином при среднетяжелой и тяжелой степенях выраженности обструкции.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, синдром обструктивного апноэ сна, ишемическая болезнь сердца.

Введение. Доказано участие системного воспаления в развитии атеросклероза и атеротромбоза [1–3]. В связи с увеличением объема коронарных вмешательств особенно актуальным становится изучение цитокиновых механизмов развития рестенозов и ретромбозов, возникающих после коронарного шунтирования и стентирования [4]. По мне-

нию ряда авторов, после коронарных реваскуляризаций наблюдается локальная секреция провоспалительных цитокинов, являющаяся предиктором формирования рестеноза [5] и осложненного течения болезни [6–8]. Одновременно с этим установлена корреляция эффекта антиагрегантной терапии с уровнем маркеров системного воспаления

[9]. Увеличение содержания маркеров системного воспаления и снижение противовоспалительных цитокинов свидетельствуют о дестабилизации атеросклеротической бляшки на фоне персистирующего воспаления даже при стабильном клиническом течении ИБС [10], запуская каскад тромботических механизмов при чрескожных коронарных вмешательствах [11]. По мнению Н.В. Цертели (2009), воспалительные реакции, связанные с коронарным стентированием, характеризуются длительной (до 1 года) динамикой специфических маркеров воспаления [12].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) относят к факторам риска раннего возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [13–15], что позволяет предположить наличие общих патогенетических механизмов. Значение системного воспаления в патогенезе коморбидного течения ИБС и СОАС является недостаточно изученным, а имеющиеся данные – фрагментарны.

Цель исследования. Изучить активность цитокинового воспаления у пациентов со стабильным течением ИБС, ассоциированной с СОАС.

Материалы и методы. Обследовано 90 больных ИБС с разной формой тяжести СОАС, перенесших в течение предшествующих 2 лет коронарные вмешательства (аортокоронарное шунтирование (АКШ) – 32 пациента, стентирование – 58 пациентов). Легкая форма СОАС встречалась у 44 пациентов (76 %), среднетяжелая и тяжелая – у 14 (24 %). Средний возраст обследуемых составил $57,9 \pm 7,8$ года. Все пациенты находились на базисной антиишемической (β -блокаторы, иАПФ, статины) и антиагрегантной терапии. Монотерапию аспирином получали 68 % больных, двойную – 32 %. Двойная антиагрегантная терапия пациентам назначена при выписке из стационара по поводу проведения коронарной реваскуляризации (АКШ или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)). Статины получали 87 % пациентов (средняя терапевтическая дозировка (20–40 мг)), остальные 13 % принимали статины нерегулярно.

У всех пациентов наблюдалось стабильное клиническое течение заболевания (отсутствие эпизодов острого коронарного синдро-

ма за 2 года наблюдений), уровни IL-1 β , IL-6, IL-10 находились в пределах лабораторных референсных величин. Уровни про- и противовоспалительных интерлейкинов подразделялись условно на «низкие» и «высокие»: значения IL-1 β менее 1,0 пг/мл относили к «низким», более 1,0 пг/мл – к «высоким»; IL-6 – менее 6,4 и более 6,4 пг/мл соответственно; IL-10 – менее 9,1 и более 9,1 пг/мл соответственно.

Количественное определение интерлейкинов в сыворотке крови осуществлялось с помощью твердофазного иммуноферментного метода и отечественных тест-систем («Вектор-Бест», Новосибирск). Чувствительность метода составляла 5–30 пг/мл. Диагноз СОАС верифицировался с использованием аппарата кардиореспираторного мониторинга («Кардиотехника-04-3Р (М)»). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета Statistica 6.0. Для анализа различий применялись параметрические и непараметрические методы статистики.

Результаты. Оценка цитокинового статуса у больных ИБС с сопутствующим СОАС показала, что «высокие» значения провоспалительного цитокина IL-1 β в 3 раза чаще (61 vs 22 %) встречались в группе монотерапии аспирином по сравнению с получающими двойную антиагрегантную терапию ($\chi^2=4,01$; $p=0,04$). «Высокие» значения провоспалительного IL-6 встречались практически с одинаковой частотой (11 vs 18 %) при моно- и двойной антиагрегантной терапии ($\chi^2=0,28$; $p=0,5$). Аналогичная ситуация наблюдалась и по значениям противовоспалительного IL-10: 13 % при моно- и 14 % – при двойной терапии ($\chi^2=0,1$; $p=0,9$).

Изучение активности цитокинов в зависимости от степени выраженности СОАС у пациентов с ИБС показало однонаправленную динамику на фоне моно- и двойной антиагрегантной терапии, которая характеризовалась отсутствием достоверных различий по изучаемым показателям при легкой степени СОАС (табл. 1). Однако следует отметить, что при сочетанном применении аспирина с клопидогрелем в стандартных дозировках у пациентов с легкой степенью синдрома отме-

чалась тенденция к меньшим значениям уровня провоспалительного ИЛ-1 по сравнению группой пациентов, получающих только аспирин.

Изучение цитокинового статуса у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой СОАС (табл. 1) выявило достоверные различия по сравнению с пациентами, имеющими легкую степень синдрома. В ходе сравнительной оценки провоспалительного статуса в зависимости от вида антитромбоцитарной

терапии установлены более высокие значения провоспалительного цитокина ИЛ-1 β на фоне монотерапии аспирином по сравнению с пациентами на фоне сочетанного приема аспирина и клопидогреля ($p=0,02$). При этом «высокие» значения ИЛ-1 β ассоциировались и с более «низкими» значениями противовоспалительного ИЛ-10. Аналогичная ситуация наблюдалась и по значениям ИЛ-6 в группе монотерапии аспирином по сравнению с группой двойной антиагрегантной терапии.

Таблица 1

Сравнительная оценка содержания цитокинов при СОАС, пг/мл

Цитокины, Ед		Монотерапия		Двойная терапия	
		Легкая форма	Среднетяжелая форма	Легкая форма	Среднетяжелая форма
ИЛ-1 β	Без СОАС	0,99 \pm 1,19	-	1,19 \pm 2,57*	-
	СОАС	0,87 \pm 0,8	1,83 \pm 1,0	0,68 \pm 0,77	0,23 \pm 0,34**
ИЛ-6	Без СОАС	3,84 \pm 2,66	-	4,95 \pm 4,70	-
	СОАС	3,99 \pm 2,65	3,42 \pm 2,18	4,43 \pm 2,68	1,79 \pm 2,59**
ИЛ-10	Без СОАС	4,65 \pm 4,67	-	2,47 \pm 2,78*	-
	СОАС	3,29 \pm 4,13	0,82 \pm 1,46	4,29 \pm 3,22	4,08 \pm 5,06**

Примечание. * – различие между моно- и двойной антиагрегантной терапией при легкой форме СОАС; ** – различие между моно- и двойной антиагрегантной терапией при среднетяжелой форме СОАС.

Оценка связи тяжести сопутствующего СОАС с активностью цитокинового воспаления показала, что у пациентов, получающих аспирин, среднетяжелая и тяжелая формы ассоциированы с более высокими значениями ИЛ-1 β на фоне более низких значений ИЛ-10.

Обсуждение. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что активированные тромбоциты синтезируют и секретируют провоспалительные цитокины, которые при коронарных вмешательствах детерминируют развитие рестеноза и ретромбоза [16–18], что объясняет необходимость подавления их активности антиагрегантами. Вместе с тем появление «ретикулярных» тромбоцитов снижает эффективность терапии аспирином вследствие увеличения в них содержания СОХ-1 и СОХ-2. В связи с этим изучение противовоспалительных эффектов антитром-

боцитарных препаратов представляет значительный теоретический и практический интерес. Установленный рядом исследователей противовоспалительный эффект известных антиишемических препаратов и статинов предполагает его взаимное синергетическое действие [19–22], что должно найти отражение и при лабораторной оценке антиагрегантного и противовоспалительного эффектов. Стабильное клиническое течение ИБС в нашем исследовании характеризовалось нормальными, не выходящими за пределы референсных значений, уровнями провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Изучение вклада СОАС в поддержание активности цитокинового воспаления у пациентов с ИБС показало наличие более высоких уровней провоспалительного интерлейкина-1 β на монотерапии аспирином, что свиде-

тельствует о недостаточном противовоспалительном эффекте последнего.

Выявленные в ходе исследования более низкие значения противовоспалительного IL-10 и отсутствие влияний низких доз на плазменный уровень IL-6 при монотерапии аспирином находят свое подтверждение в ранее проведенных работах [23, 24].

Имеющиеся в литературе данные [25] о механизме противовоспалительного эффекта аспирина через активацию противовоспалительных цитокинов не нашло своего подтверждения в нашем исследовании, о чем свидетельствуют «высокие» значения IL-1 β на фоне «низких» значений противовоспалительного IL-10. Возможным объяснением данного факта является наличие сопутствующего СОАС, обуславливающего низкий уровень противовоспалительного IL-10. В ходе исследования подтвержден факт более выраженного противовоспалительного эффекта сочетанного применения аспирина с клопидогрелем. Более низкие значения провоспалительного IL-1 β подтверждают данные ряда исследователей об ингибировании экспрессии маркеров воспаления и усилении противовоспалительного действия при двойной антиагрегантной терапии [26]. Отсутствие существенных различий по уровням IL-6 у пациентов на фоне моно- и двойной антиагрегантной терапии подтверждает его дуальную роль в цитокиновом статусе [27].

Выявленные «низкие» значения провоспалительных интерлейкинов у пациентов, не

принимающих статины регулярно, косвенно свидетельствуют о детерминировании противовоспалительного эффекта антиагрегантами. Практическое значение проведенного исследования по выявлению различий уровней цитокинов на фоне моно- и двойной антиагрегантной терапии у пациентов с сопутствующим СОАС заключается в осознании необходимости дифференцированного терапевтического подхода при коморбидности ИБС и СОАС.

Очевидно, что для принятия клинических решений требуются дальнейшие исследования по уточнению значений конкретных цитокинов, отражающих активацию, затухание или ремиссию системного воспаления у пациентов с кардиальной коморбидностью.

Выводы:

1. Стабильное течение ИБС у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна характеризуется отсутствием активации цитокинового воспаления, о чем свидетельствует наличие референсных лабораторных значений провоспалительных интерлейкинов.

2. Среднетяжелая и тяжелая формы СОАС у пациентов с ИБС сопровождаются более высокими значениями провоспалительного интерлейкина-1 β .

3. Сочетанное применение аспирина и клопидогреля в комплексной терапии ИБС, ассоциированной с СОАС, сопровождается более низкими значениями провоспалительного интерлейкина-1 β на фоне более высоких значений противовоспалительного интерлейкина-10 по сравнению с монотерапией аспирином.

Литература

1. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol. Rev.* 2006; 86 (2): 515–581.
2. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Спирыкина Я.Г., Пухальский А.Л., Соловьева М.В. Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2010; 4: 5–9.
3. Качковский М.А., Рагозина Е.Ю. Оценка системной воспалительной реакции при остром инфаркте миокарда: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013; 9 (6): 690–697.
4. Welt F.G., Tso C., Edelman E.R. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. *Vasc. Med.* 2003; 8 (1): 1–7.
5. Арзамасцев Д.Д., Карпенко А.А., Костюченко Г.И. Эндovasкулярная пластика и сосудистое воспаление: взаимосвязь и влияние на развитие рестеноза артерий нижних конечностей. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2012; 1: 51–56.
6. Tashiro H., Shimokawa H., Sadamatsu K. Role of cytokines in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Coron. Artery Dis.* 2001; 12 (2): 107–113.

7. *Каган И.Б.* Роль цитокинов и другие механизмы адаптации организма в течение раннего послеоперационного периода при реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца: дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2009. 120.
8. *Орлова Н.В.* Воспаление и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008. 234.
9. *Воробьева И.И., Рыжкова Е.В., Васильева Е.Ю., Шнектор А.В.* Влияние системного воспаления на эффект антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом. Креативная кардиология. 2012; 1: 5–14.
10. *Салахова Г.М.* Клинико-диагностическое и прогностическое значение маркеров воспаления при ишемической болезни сердца: дис. ... канд. мед. наук. Уфа; 2009. 121.
11. *Toutouzas K., Colombo A., Stefanadis C.* Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. Eur. Heart. J. 2004; 25 (19): 1679–1687.
12. *Церетели Н.В.* Влияние длительного приема антиагрегантных препаратов на воспалительный ответ и эндотелиальную функцию у больных ИБС после стентирования коронарных артерий: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009. 114.
13. *Воронин И.М.* Обструкция верхних дыхательных путей во время сна как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая медицина. 2001; 1: 4–8.
14. *Галицин П.В., Лутвин А.Ю., Чазова И.Е.* Синдром обструктивного апноэ во время сна и дисфункция эндотелия. Кардиологический вестник. 2007; II (XIV), 2: 71–75.
15. *Selim B., Won C., Yaggi H.K.* Cardiovascular consequences of sleep apnea. Clin. Chest. Med. 2010; 31 (2): 203–220.
16. *Candrasekar B., Tanguay J.F.* Platelets and restenosis. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35 (3): 555–562.
17. *Horibe H., Yamada Y., Ichihara S.* Genetic risk for restenosis after coronary balloon angioplasty. Atherosclerosis. 2004; 174 (1): 181–187.
18. *Шувалова Ю.А., Мешков А.Н., Каминный А.И., Пиксина Г.Ф., Кухарчук В.В.* Патофизиологические механизмы и генетические маркеры рестеноза после чрескожных коронарных вмешательств. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 6 (5): 107–114.
19. *Hauser T.H., Salastekar N., Schaefer E.J.* Effect of Targeting Inflammation With Salsalate: The TIN-SAL-CVD Randomized Clinical Trial on Progression of Coronary Plaque in Overweight and Obese Patients Using Statins. JAMA Cardiol. 2016; 1 (4): 413–423.
20. *Закирова А.Н., Закирова Н.Э., Карамова И.М., Хафизов Н.Х., Рассказова О.В.* Влияние β -адреноблокаторов на ремоделирование миокарда, иммуновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 4: 19–24.
21. *Diomede L., Albani D., Sottocorno M.* In vivo anti-inflammatory effect of statin is mediated by nonsterol mevaionate products. Arterioscler. Thromb. Vase Biol. 2001; 21: 1327–1332.
22. *Раимбекова И.Р.* Факторы воспаления в развитии рестеноза у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. 22.
23. *Vaucher J., Marques-Vidal P., Waeber G., Vollenweider P.* Cytokines and hs-CRP levels in individuals treated with low-dose aspirin for cardiovascular prevention: a population-based study (CoLaus Study). Cytokine. 2014; 66 (2): 95–100.
24. *Stumpf C., Lehner C., Yilmaz A., Daniel W.G., Garlachs C.D.* Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure. Clin. Sci (Lond.). 2003; 105 (1): 45–50.
25. *Mancia G., De Backer G., Dominiczak A.* ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J. Hypertens. 2007; 25 (9): 1751–1762.
26. *Solheim S., Pettersen A.A., Arnesen H., Seljeflot I.* No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease. Thromb Haemost. 2006; 96 (5): 660–664.
27. *Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P.* The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. Ann. Intern. Med. 1998; 128 (2): 127–137.
28. *Borissoff J.I., Spronk H.M., ten Cate H.* The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. N. Engl. J. Med. 2011; 364 (18): 1746–1760.

SYSTEMIC INFLAMMATION BIOMARKERS IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE ASSOCIATED WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

V.I. Ruzov¹, L.G. Komarova², A.S. Komarov², M.N. Goryachaya¹, E.N. Altyntbaeva²

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital for War Veterans, Ulyanovsk, Russia

e-mail: viruzov@yandex.ru

The local secretion of pro-inflammatory cytokines observed after coronary revascularization is a predictor of restenosis formation and complications of ischemic heart disease (IHD). Taking into account the pathogenetic mechanisms common with obstructive sleep apnea (OSA), a cytokine effect can be suggested.

The aim of the paper was to study the activity of pro-inflammatory interleukin-1 β , interleukin-6 and anti-inflammatory interleukin-10 in patients with a stable IHD associated with obstructive sleep apnea, against the background of antiplatelet therapy.

Materials and Methods. The authors examined 90 patients with IHD associated with OSA. The level of interleukins was measured by the enzyme-linked immunosorbent assay technique and an assay kit (ELISA Vector Best, Novosibirsk). In order to confirm the OSA, a cardiorespiratory monitoring device ("Cardiotechnology-04-3P (M)") was used. Statistical analysis was performed by the software package Statistica 6.0.

Results. Evaluation of systemic inflammation by the level of pro-inflammatory interleukins showed normal (73 %) and elevated (27 %) levels in patients with a stable IHD. Concomitant OSA in patients with a stable IHD was characterized by higher values of the pro-inflammatory cytokine IL-1 β against monotherapy compared with dual antiplatelet therapy ($\chi^2=4.01$; $p=0.04$). Significant changes were detected only in patients with moderate and severe IHD.

Conclusions. The lack of activation of systemic inflammation indicates a stable IHD in most patients with comorbid pathology. Concomitant OSA contributes to higher levels of pro-inflammatory interleukins, which indicates a less pronounced anti-inflammatory effect of aspirin monotherapy in case of moderate and severe obstruction.

Keywords: pro-inflammatory cytokines, obstructive sleep apnea, ischemic heart disease.

References

1. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol. Rev.* 2006; 86 (2): 515–581.
2. Chukaeva I.I., Orlova N.V., Spiryakina Ya.G., Pukhal'skiy A.L., Solov'eva M.V. Izuchenie tsitokinovoy aktivnosti u bol'nykh ostrym infarktomyokarda [Study of cytokine activity in patients with acute myocardial infarction]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2010; 4: 5–9 (in Russian).
3. Kachkovskiy M.A., Ragozina E.Yu. Otsenka sistemnoy vospalitel'noy reaktsii pri ostrom infarkte miokarda: sovremennoe sostoyanie problem [Evaluation of systemic inflammatory response in acute myocardial infarction: Current state of the problem]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2013; 9 (6): 690–697 (in Russian).
4. Welt F.G., Tso C., Edelman E.R. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. *Vasc. Med.* 2003; 8 (1): 1–7.
5. Arzamastsev D.D., Karpenko A.A., Kostyuchenko G.I. Endovaskulyarnaya plastika i sosudistoe vospalenie: vzaimosvyaz' i vliyanie na razvitiye restenoza arteriy nizhnikh konechnostey [Endovascular plastics and vascular inflammation: Correlation and impact on lower limb arterial restenosis development]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2012; 1: 51–56 (in Russian).
6. Tashiro H., Shimokawa H., Sadamatsu K. Role of cytokines in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Coron. Artery Dis.* 2001; 12 (2): 107–113.
7. Kagan I.B. Rol' tsitokinov i drugie mekhanizmy adaptatsii organizma v techenie rannego posleoperatsionnogo perioda pri revaskulyarizatsii miokarda u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa [The role of cytokines and other adaptation mechanisms at the early postoperative period in myocardial revascularization in patients with ischemic heart disease]: dis. ... kand. med. nauk. Ekaterinburg; 2009. 120 (in Russian).

8. Orlova N.V. *Vospalenie i faktory riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy* [Inflammation and cardiovascular disease risk factors]: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2008. 234 (in Russian).
9. Vorob'eva I.I., Ryzhkova E.V., Vasil'eva E.Yu., Shpektor A.B. Vliyanie sistemnogo vospaleniya na efekt antiagregantnoy terapii u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom [The effect of systemic inflammation on antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome]. *Kreativnaya kardiologiya*. 2012; 1: 5–14 (in Russian).
10. Salakhova G.M. *Kliniko-diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie markerov vospaleniya pri ishemicheskoy bolezni serdtsa* [Clinical, diagnostic and prognostic values of inflammatory markers in ischemic heart disease]: dis. ... kand. med. nauk. Ufa; 2009. 121 (in Russian).
11. Toutouzias K., Colombo A., Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur. Heart. J.* 2004; 25 (19): 1679–1687.
12. Tsereteli N.V. *Vliyanie dlitel'nogo priema antiagregantnykh preparatov na vospalitel'nyy otvet i endotelial'nuyu funktsiyu u bol'nykh IBS posle stentirovaniya koronarnyy arteriy* [The effect of prolonged antiplatelet therapy on inflammatory response and endothelial function in patients with coronary artery disease after coronary artery stenting]: dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2009. 114 (in Russian).
13. Voronin I.M. *Obstruktsiya verkhnikh dykhatel'nykh putey vo vremya sna kak faktor riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy* [Obstruction of the upper respiratory tract during sleep as a for cardiovascular disease risk factor]. *Klinicheskaya meditsina*. 2001; 1: 4–8 (in Russian).
14. Galitsin P.V., Litvin A.Yu., Chazova I.E. *Sindrom obstruktivnogo apnoe vo vremya sna i disfunktsiya endotelii* [Obstructive sleep apnea and endothelial dysfunction]. *Kardiologicheskii vestnik*. 2007; II (XIV), 2: 71–75 (in Russian).
15. Selim B., Won C., Yaggi H.K. Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clin. Chest. Med.* 2010; 31 (2): 203–220.
16. Candrasekar B., Tanguay J.F. Platelets and restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (3): 555–562.
17. Horibe H., Yamada Y., Ichihara S. Genetic risk for restenosis after coronary balloon angioplasty. *Atherosclerosis*. 2004; 174 (1): 181–187.
18. Shuvalova Yu.A., Meshkov A.N., Kaminnyy A.I., Piksina G.F., Kukharchuk V.V. *Patofiziologicheskie mekhanizmy i geneticheskie markery restenoza posle chreskozhnykh koronarnykh vmeshatel'stv* [Pathophysiological mechanisms and restenosis genetic markers after percutaneous coronary interventions]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2007; 6 (5): 107–114 (in Russian).
19. Hauser T.H., Salastekar N., Schaefer E.J. Effect of Targeting Inflammation with Salsalate: The TIN-SAL-CVD Randomized Clinical Trial on Progression of Coronary Plaque in Overweight and Obese Patients Using Statins. *JAMA Cardiol.* 2016; 1 (4): 413–423.
20. Zakirova A.N., Zakirova N.E., Karamova I.M., Khafizov N.Kh., Rasskazova O.V. *Vliyanie β -adrenoblokatorov na remodelirovanie miokarda, immunovospalitel'nye reaktsii i disfunktsiyu endotelii u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu* [Effect of β -blockers on myocardial remodeling, immune inflammatory reactions and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2007; 4: 19–24 (in Russian).
21. Diomede L., Albani D., Sottocorno M. In vivo anti-inflammatory effect of statin is mediated by nonsterol mevaionate products. *Arterioscler. Thromb. Vase Biol.* 2001; 21: 1327–1332.
22. Raimbekova I.R. *Faktory vospaleniya v razviti restenoza u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa posle koronarnogo stentirovaniya* [Inflammation factors in restenosis development in patients with coronary heart disease after coronary stenting]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2007. 22 (in Russian).
23. Vaucher J., Marques-Vidal P., Waeber G., Vollenweider P. Cytokines and hs-CRP levels in individuals treated with low-dose aspirin for cardiovascular prevention: a population-based study (CoLaus Study). *Cytokine*. 2014; 66 (2): 95–100.
24. Stumpf C., Lehner C., Yilmaz A., Daniel W.G., Garlichs C.D. Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure. *Clin. Sci (Lond.)*. 2003; 105 (1): 45–50.
25. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25 (9): 1751–1762.

26. Solheim S., Pettersen A.A., Arnesen H., Seljeflot I. No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease. *Thromb Haemost.* 2006; 96 (5): 660–664.
27. Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128 (2): 127–137.
28. Borisoff J.I., Spronk H.M., ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (18): 1746–1760.

УДК 615.03, 615.015.2

DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-16-22

ПОЛИПРАГМАЗИЯ У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Е.А. Панова¹, В.А. Серов¹, А.М. Шутов¹, Н.Н. Бакумцева², М.Ю. Кузовенкова²¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;²ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска», Россия

e-mail: valery_serov@mail.ru

Цель работы – изучение ежедневной практики назначения лекарственных препаратов на амбулаторном этапе медицинской помощи и анализ полученных данных на основе критериев ограничительных перечней Бирса 2012 г. и STOPP/START версии 1.

Материалы и методы. Проанализированы лекарственные назначения 150 пациентам старше 65 лет, находившимся на амбулаторном лечении.

Результаты. В структуре заболеваемости пациентов преобладали сердечно-сосудистые заболевания, а также болезни костно-суставной системы и сахарный диабет 2-го типа. Онкологические заболевания, заболевания щитовидной железы, бронхиальная астма, катаракта, панкреатит, анемия, язвенная болезнь диагностированы у единичных больных. Учитывались все лекарственные назначения в течение года. За полипрагмацию принималось одновременное назначение более 4 препаратов. В течение последующего года отслеживалось состояние пациентов, за конечную точку принята смерть. Выявлена нерациональная лекарственная терапия на основе критериев Бирса и STOPP/START. Оценена терапевтическая значимость аудита лекарственных назначений по ограничительным перечням.

Выводы. Полипрагмация наблюдается более чем у половины амбулаторных пациентов пожилого возраста. На основе критериев ограничительных перечней Бирса 2012 г. нерациональная лекарственная терапия выявлена у 20 % пациентов пожилого возраста, на основе критериев STOPP и START – у 43,3 и 66,6 % соответственно. Отсутствие назначений лекарств в соответствии с критериями START ассоциировано с увеличением смертности пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: полипрагмация, фармакотерапия, лекарственная терапия, гериатрия, ограничительные перечни, критерии Бирса, критерии STOPP/START.

Введение. По данным демографических отчетов за 2016 г., доля пожилого населения в России составляет 24 % [1]. С увеличением возраста растет и заболеваемость хроническими неинфекционными заболеваниями, что в свою очередь ведет к необходимости увеличения объема медикаментозной терапии, при этом часто имеет место полипрагмация.

Термин «полипрагмация» (от poly – много и pragma – предмет, вещь) означает одновременное и нередко необоснованное назначение множества лекарств или лечебных процедур [2]. Полипрагмация – не что иное, как фармацевтическое давление, оказываемое на пациента в результате нерационального комплексного подхода.

В ходе исследования D.S. Chutka et al. в 1995 г. было установлено, что люди старше 60 лет принимают более 1/3 всех выпускае-

мых лекарств [3]. В амбулаторных и стационарных условиях больным чаще всего одновременно назначают более двух лекарственных препаратов (ЛП). Причем врач не всегда знает, что действительно принимает пациент и в каких дозах, часто имеет место дисконформность. Полифармакотерапия может возникнуть не только из-за большого количества сопутствующих заболеваний и состояний у пациента, но и ввиду неправильного выбора ЛП, когда больной принимает однонаправленные, взаимоисключающие или необязательные медикаменты. Имеет место недостаточность или извращение эффекта назначенного препарата, обусловленное изменениями метаболических процессов в пожилом организме. Это часто приводит к неправильной коррекции тактики лечения в сторону увеличения количества медикаментов или их замены на более сильные.

Результатами полипрагмазии являются снижение/отсутствие эффекта лечения, нежелательные побочные реакции, частые госпитализации, большие денежные затраты как для пациента, так и для системы здравоохранения в целом.

Научное медицинское сообщество предлагает доказательные методы борьбы с полипрагмазией в виде различных аналитических алгоритмов назначений фармакотерапии. Это индекс рациональности лекарственных средств (Medication Appropriateness Index, США, 1992), критерии Бирса (Американская гериатрическая ассоциация, 2003, 2012), критерии STOPP/START (Рекомендации национальной службы здравоохранения Великобритании, 2013, 2015), FORTA (Германия, 2011), критерии PINCER (Великобритания, 2012) [4–6]. В России, согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 20.12.2012 № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания ЛП, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения», одновременное назначение 5 и более лекарственных средств одному больному в стационаре необходимо согласовать с заведующим отделением и клиническим фар-

макологом в виде оформления заключения врачебной комиссии. Однако для целенаправленных мероприятий по устранению необоснованной полипрагмазии наряду с разработанной нормативной базой необходимы фармакоэпидемиологические исследования для выявления распространенности нерационального назначения ЛП на разных этапах оказания медицинской помощи. К сожалению, в настоящее время частота и последствия нерациональной полипрагмазии в амбулаторно-поликлинических учреждениях нашей страны остаются недостаточно изученными.

Цель исследования. Изучение ежедневной практики назначения лекарственных препаратов на амбулаторном этапе медицинской помощи и анализ полученных данных на основе критериев ограничительных перечней Бирса 2012 г. и STOPP/START версии 1.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 150 медицинских карт амбулаторных больных в возрасте 65 лет и старше (возрастной диапазон 65–91 год), обратившихся в ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска» в течение 2016 г. и отобранных случайным методом. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Значение
Мужчины, чел. (%)	56 (37,3)
Женщины, чел. (%)	94 (62,6)
Средний возраст, лет	75,5±7,6
Причины обращений к врачу, n (%):	
артериальная гипертония	112 (74,6)
ишемическая болезнь сердца	100 (66,6)
дисциркуляторная энцефалопатия	62 (41,3)
аритмии	17 (11,3)
болезни костно-суставной системы	42 (28)
сахарный диабет 2-го типа	35 (23,3)

В структуре заболеваемости преобладала патология сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, дисциркуляторная энцефалопатия, аритмии), а также болезни костно-суставной

системы и сахарный диабет 2-го типа. Онкологические заболевания, заболевания щитовидной железы, бронхиальная астма, ОНМК, катаракта, панкреатит, анемия, язвенная болезнь диагностированы у единичных больных.

Учитывались все лекарственные средства, назначенные пациентам в течение года. За полипрагмазию принималось назначение более 4 препаратов. В течение последующего года отслеживалось состояние пациентов, за конечную точку принята смерть.

Анализ адекватности терапии производился по критериям STOPP (критерии назначения потенциально не рекомендованных ЛП у людей старше 65 лет), START (критерии отсутствия назначения необходимых ЛП у людей старше 65 лет), Бирса (список ЛП, применение которых у пожилых людей старше 65 лет нецелесообразно ввиду наличия неблагоприятных побочных реакций) [7].

Список Бирса разделен на 3 категории:

- 1) потенциально не рекомендуемые ЛП, применения которых следует избегать у пожилых людей;
- 2) потенциально не рекомендуемые ЛП, применения которых следует избегать у пожилых людей с определенными забо-

леваниями и синдромами, так как данные лекарства могут спровоцировать их обострение;

- 3) ЛП, которые следует применять с осторожностью у пожилых людей [8].

Результаты исследования статистически обрабатывались с помощью пакета программ «Статистика вер. 10.0». Определялись средние значения показателей, стандартное отклонение. Достоверность различий оценивалась в зависимости от типа распределения по t-критерию Стьюдента и критерию Пирсона с поправкой Йетса. Различия считались достоверным при $p < 0,05$.

Результаты. Полипрагмазия наблюдалась у 79 пациентов (52,6 %), в т.ч. у 29 мужчин и 50 женщин ($\chi^2=0,03$; $p=0,9$). Одновременно назначалось в среднем $4,8 \pm 2$ препарата (от 1 до 10 ЛП). Зависимость среднего количества одновременно назначаемых препаратов от возраста пациентов представлена на рис. 1.

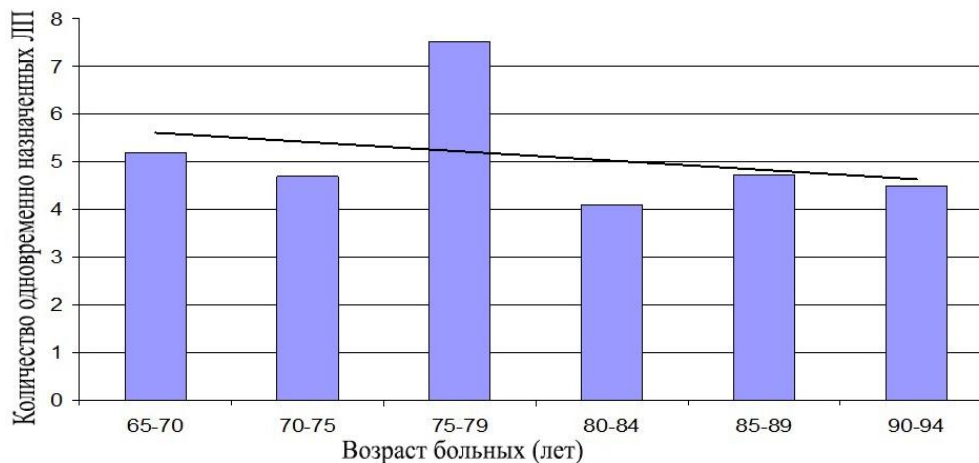


Рис. 1. Среднее количество одновременно назначаемых препаратов по возрастным группам пациентов

По 64 критериям STOPP было зарегистрировано 83 случая назначения потенциально не рекомендованных препаратов у 65 (43,3 %) больных, в т.ч. нестероидных противовоспалительных ЛП при артериальной гипертензии – 55 случаев, глибенкламида или хлорпропамида при сахарном диабете 2-го типа – 19 случаев.

По 22 критериям START было зарегистрировано 142 случая отсутствия назначения

необходимых препаратов у 100 (66,6 %) больных, в т.ч. антиагрегантов при атеросклеротическом, коронарном, церебральном или периферическом атеросклеротическом поражении сосудов в анамнезе у пациентов с синусовым ритмом – 45 случаев, ингибиторов АПФ при хронической сердечной недостаточности – 43 случая, β -адреноблокаторов при стенокардии – 17 случаев, метформина при сахарном диабете 2-го типа – 12 случаев,

статинов при сахарном диабете, ассоциированном с сердечно-сосудистыми факторами риска, – 11 случаев, варфарина при фибрилляции предсердий – 8 случаев.

Зарегистрировано 30 (20 %) случаев назначения потенциально не рекомендованных препаратов по критериям Бирса 2012 г., в т.ч. кеторолака – 6 случаев, спиронолактона в дозе >25 мг/сут – 6 случаев, мелоксикама – 9 случаев. В 41 (27,3 %) случае выявлены на-

значения потенциально не рекомендованных препаратов людям с определенными заболеваниями и синдромами, в частности нестероидных противовоспалительных ЛП при хронической сердечной недостаточности – в 36 (24 %) случаях.

Определена прямая корреляция между количеством одновременно назначаемых препаратов и количеством выявленных замечаний на одного пациента ($R=0,7$; $p=0,03$) (рис. 2).

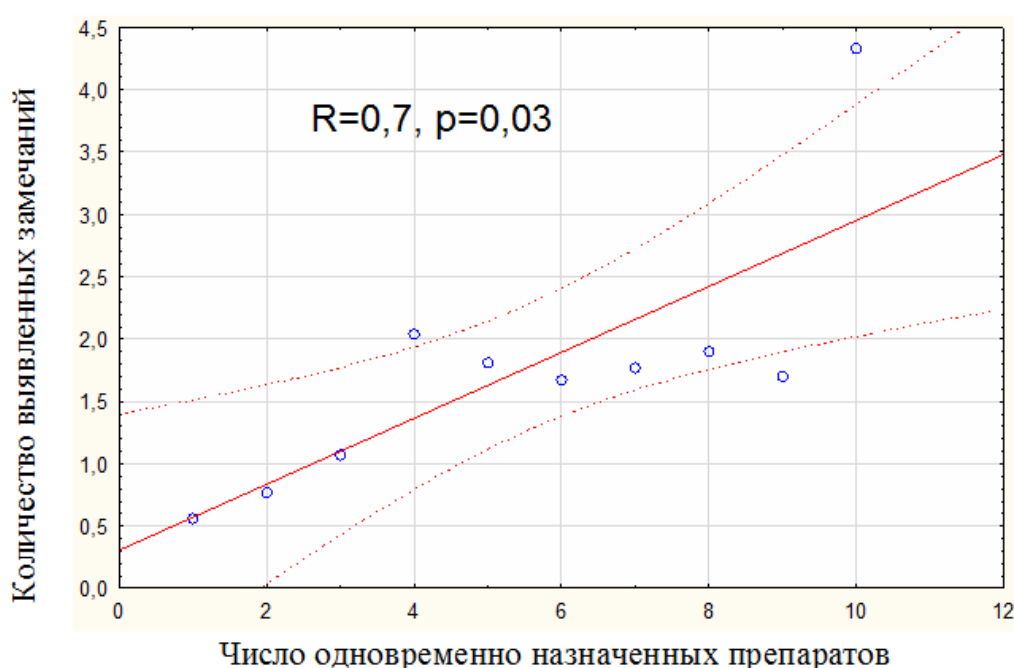


Рис. 2. Корреляция между количеством одновременно назначаемых препаратов и количеством выявленных замечаний на одного пациента

В течение 12 мес. наблюдения умерло 13 (19,5 %) больных, в т.ч. 8 с полипрагмазией ($\chi^2=0,14$; $p=0,7$). Не установлено статистически значимых различий у умерших и выживших пациентов в частоте выявления случаев нарушений по критериям Бирса (46,2 против 47,4 %, $\chi^2=0,01$; $p=0,9$) и по критериям STOPP (23,1 против 45,3 %, $\chi^2=2,36$; $p=0,1$). В то же время выявлено статистически значимое увеличение замечаний у умерших пациентов по критериям START (92,3 против 63,5 %, $\chi^2=4,36$; $p=0,04$).

Обсуждение. Не было выявлено достоверных различий в частоте полипрагмазии в зависимости от пола и возраста пациентов.

Однако следует отметить, что после 90 лет наблюдается минимальное количество одновременно назначенных препаратов, что, возможно, связано с меньшей приверженностью больных старческого возраста к лечению, снижением частоты обращаемости за амбулаторной помощью, дожитием до старческого возраста лиц с меньшим количеством заболеваний. Не установлено достоверных различий в показателях смертности в группах больных с полипрагмазией и без полипрагмазии. Вероятно, это связано с обоснованной необходимостью одновременного назначения большого количества ЛП тяжелым пожилым пациентам.

Обращает на себя внимание статистически значимое увеличение в группе умерших пациентов замечаний по критериям START, свидетельствующее о негативном влиянии на прогноз отсутствия в лечении рекомендованных препаратов. Отсутствие достоверных отличий в частоте нарушений по критериям STOPP, возможно, связано с малым размером выборки.

Зарубежными исследованиями также установлена высокая частота случаев нерационального назначения ЛП пожилым пациентам. Так, в исследовании, проведенном на уровне стационарного и амбулаторного лечения среди пожилых датских пациентов с использованием опросника «Индекс рациональности лекарственных средств», было выявлено, что 39,5 % из назначенных препаратов имели одну и более несоответствующие оценки из 10 критериев; 12,3 % ЛП оценены как «не показаны», 6 % – «неэффективные», 6,7 % – «в неправильной дозе», 16,5 % – «использованы в недопустимой продолжительности» [9]. В исследовании испанских ученых у 634 пожилых пациентов частота применения потенциально не рекомендуемых ЛП в соответствии с критериями Бирса составила 22,9 % [10].

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования К.С. Данилиной и соав., изучавших рациональность фармакотерапии у 150 пожилых пациентов, получавших стационарное лечение. Выявлено частое назначение потенциально не рекомендованных

по критериям Бирса 2012 г. лекарственных препаратов: кеторолака (в связи с частыми бессимптомными заболеваниями желудочно-кишечного тракта у пожилых людей), спиронолактона (высокий риск гиперкалиемии при сердечной недостаточности у пожилых), мелоксикама (увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений) и нестероидных противовоспалительных ЛП при хронической сердечной недостаточности (риск декомпенсации сердечной недостаточности) [11].

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что лечение больных пожилого и старческого возраста часто является нерациональным, и для повышения качества оказания медицинской помощи необходимо повысить уровень подготовки врачей.

Выводы:

1. Полипрагмазия наблюдается более чем у половины амбулаторных пациентов пожилого возраста (52,6 %).

2. На основе критериев ограничительных перечней Бирса 2012 г. нерациональная лекарственная терапия выявлена у 20 % пациентов пожилого возраста, на основе критериев STOPP и START – у 43,3 и 66,6 % соответственно.

3. Отсутствие назначений лекарственных препаратов в соответствии с критериями START ассоциировано с увеличением смертности пациентов пожилого возраста.

4. Необходимо создание отечественных ограничительных перечней лекарственных средств для лечения лиц пожилого возраста.

Литература

1. Трубин В.В., Николаева Н.А., Палева М.А., Гавдифаттова С. Пожилое население России: проблемы и перспективы: социальный бюллетень. 2016.
2. Покровский В.И. Энциклопедический словарь медицинских терминов. М.: Медицина; 2005. 939.
3. Chutkan D.S., Evans J.M., Fleming K.C., Mikkelsen K.J. Symposium on geriatrics. Part 1: Drug prescribing for elderly patients. Mayo Clinic proceedings. 2013; (70): 685–693.
4. Guthrie B., Yu N., Murphy D. Southampton. Measuring prevalence, reliability and variation in high-risk prescribing in general practice using multilevel modelling of observational data in a population database. Health Services and Delivery Research. NIHR Journals Library. 2015: 796–797.
5. Мусина А.З., Сейтмаганбетова Н.А., Жамалиева Л.М., Смагулова Г.А., Гржибовский А.М. Индикаторы оценки рациональности лекарственной терапии. Наука и здравоохранение. 2016; 2: 31–41.
6. Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Орехов Р.Е., Бордовский С.П. Современные методы борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста. Сибирское медицинское обозрение. 2016; 2: 13–21.

7. Hill-Taylor B., Sketris I., Hayden J., Byrne S., O'Sullivan D., Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2013; (38): 360–372.
8. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatric Society*. 2015; (63): 2227–2246.
9. Bregnhøj L., Thirstrup S., Kristensen M.B., Bjerrum L., Sonne J. Prevalence of inappropriate prescribing in primary care. *Pharmacy World & Science*. 2007; (29); Iss. 3: 109–115. DOI: 10.1007/s11096-007-9108-0.
10. Hudhra K., García-Caballos M., Jucja B., Casado-Fernández E., Espigares-Rodríguez E., Bueno-Cavanillas A. Frequency of potentially inappropriate prescriptions in older people at discharge according to Beers and STOPP criteria. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2014; (36); Iss. 3: 596–603. DOI: 10.1007/s11096-014-9943-8.
11. Данилина К.С., Сычев Д.А., Головина О.В., Ильина Е.С., Горботенкова С.В. Частота назначения потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов (по критериям «stoppp start») пожилым пациентам, находящимся в терапевтических отделениях стационара: результаты фармакоэпидемиологического исследования. *Фарматека*. 2015; 13: 25–28.

POLYPHARMACY IN ELDERLY OUTPATIENTS

E.A. Panova¹, V.A. Serov¹, A.M. Shutov¹, N.N. Bakumtseva², M.Yu. Kuzovenkova²

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Central City Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

e-mail: valery_serov@mail.ru

The aim of the work is to study the daily practice of prescribing drugs at the outpatient stage of medical care and to analyze the data obtained based Beers 2012 criteria and STOPP / START version 1.

Materials and Methods. The authors analyzed drug prescriptions for 150 outpatients, who were over 65 years old.

Results. Cardiovascular diseases, diseases of the osteo-articular system and type 2 diabetes mellitus prevailed in the morbidity structure of patients. Oncological diseases, thyroid diseases, bronchial asthma, cataracts, pancreatitis, anemia, peptic ulcer disease were diagnosed in some patients. All drug prescriptions during the year were taken into account. Simultaneous prescription of more than 4 drugs was considered polypharmacy. All the patients were monitored for a year since drug prescriptions had been made. Death was taken as the end point. The authors considered drug therapy to be irrational according to Beers and STOPP / START criteria. The therapeutic value of drug prescription audit based on restrictive lists was evaluated.

Conclusions. Polypharmacy is observed in more than half of elderly outpatients. According to Beers 2012 criteria, irrational drug therapy was detected in 20 % of elderly patients, according to STOPP and START lists – in 43.3 % and 66.6 %, respectively. The lack of drug prescriptions in accordance with START criteria is associated with increased mortality of elderly patients.

Keywords: polypharmacy, pharmacotherapy, drug therapy, geriatrics, restrictive lists, Beers criteria, STOPP / START criteria.

References

1. Trubin V.V., Nikolaeva N.A., Paleeva M.A., Gavdifattova S. *Pozhiloe naselenie Rossii: problemy i perspektivy: sotsial'nyy byulleten'* [Elderly population of Russia: Problems and prospects: Social bulletin]. 2016 (in Russian).
2. Pokrovskiy V.I. *Entsiklopedicheskiy slovar' meditsinskikh terminov* [Encyclopedia of medical terms]. Moscow: Meditsina; 2005. 939 (in Russian).
3. Chutka D.S., Evans J.M., Fleming K.C., Mikkelsen K.J. Symposium on geriatrics. Part 1: Drug prescribing for elderly patients. *Mayo Clinic proceedings*. 2013; (70): 685–693.

4. Guthrie B., Yu N., Murphy D. Southampton. Measuring prevalence, reliability and variation in high-risk prescribing in general practice using multilevel modelling of observational data in a population database. *Health Services and Delivery Research. NIHR Journals Library*. 2015: 796–797.
5. Musina A.Z., Seytmaganbetova N.A., Zhamalieva L.M., Smagulova G.A., Grzhibovskiy A.M. Indikatory otsenki ratsional'nosti lekarstvennoy terapii [Indicators for assessing the rationality of drug therapy]. *Nauka i zdravookhraneniye*. 2016; 2: 31–41 (in Russian).
6. Sychev D.A., Sosnovskiy E.E., Orekhov R.E., Bordovskiy S.P. *Sovremennyye metody bor'by s poli-pragmaziey u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Sibirskoe meditsinskoe obozreniye* [Modern methods of dealing with polypharmacy in elderly and senile patients]. 2016; 2: 13–21 (in Russian).
7. Hill-Taylor B., Sketris I., Hayden J., Byrne S., O'Sullivan D., Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2013; (38): 360–372.
8. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatric Society*. 2015; (63): 2227–2246.
9. Bregnhøj L., Thirstrup S., Kristensen M.B., Bjerrum L., Sonne J. Prevalence of inappropriate prescribing in primary care. *Pharmacy World & Science*. 2007; (29); Iss. 3: 109–115. DOI: 10.1007/s11096-007-9108-0.
10. Hudhra K., García-Caballo M., Jucja B., Casado-Fernández E., Espigares-Rodríguez E., Bueno-Cavallillas A. Frequency of potentially inappropriate prescriptions in older people at discharge according to Beers and STOPP criteria. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2014; (36); Iss. 3: 596–603. DOI: 10.1007/s11096-014-9943-8.
11. Danilina K.S., Sychev D.A., Golovina O.V., Il'ina E.S., Gorbatenkova S.V. Chastota naznacheniya potentsial'no ne rekomendovannykh lekarstvennykh preparatov (po kriteriyam «stopp start») pozhilym patsientam, nakhodyashchimsya v terapevticheskikh otdeleniyakh stacionara: rezul'taty farmako-epidemiologicheskogo issledovaniya [The frequency of assignment of potentially non-recommended drugs (according to “stop / start” criteria) to elderly patients in the therapeutic departments of the hospital: Results of a pharmacoepidemiological study]. *Farmateka*. 2015; 13: 25–28 (in Russian).

УДК 618.177-089.888.11
DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-23-33

ОСОБЕННОСТИ КРАЕВОЙ ДЕГИДРАТАЦИИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОК ПРОГРАММЫ ЭКО И ПЭ С ЭНДОКРИННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Л.И. Трубникова¹, А.В. Самойлова², В.Д. Таджиева¹, М.Л. Албутова¹,
О.А. Маринова¹, С.Г. Милаев²

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия

e-mail: kafaig@mail.ru

Цель. Выявить особенности структуропостроения фолликулярной жидкости (ФЖ) методом краевой дегидратации у пациенток с эндокринными нарушениями, у которых для лечения бесплодия использованы методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы. Методом краевой дегидратации исследовано структуропостроение ФЖ у 247 пациенток с трубно-эндокринным генезом бесплодия, вошедших в программу ЭКО и ПЭ. Среди них были выделены пациентки с эндокринными нарушениями (149 женщин).

Результаты. При исследовании морфологии ФЖ методом краевой дегидратации выявлены характерные особенности локальной организации ФЖ при различных формах эндокринного бесплодия. По структуре локальной организации определена степень выраженности пролиферативных и деструктивных процессов в фолликуле, дана оценка местного гомеостаза яичников. Эти особенности структуропостроения позволяют высказать предположение о возможности использования характерных маркеров для прогнозирования исходов технологий ВРТ и индивидуализировать терапевтические подходы.

Ключевые слова: бесплодие, ЭКО, эндокринные нарушения, фолликулярная жидкость, краевая дегидратация, морфотипы.

Введение. Фолликулярная жидкость (ФЖ) яичника является сложной биологической средой, продуктом клеток гранулезы, окружающей ооцит в период его созревания [1–4]. Еще R. Homburg и M. Shelef (1995) пришли к выводу, что зрелость ядра является важным фактором оценки качества ооцита и что окружение ооцита оказывает значительное воздействие на его качество [3, 5, 6]. Неслучайно основным требованием оценки ооцита является немедленное исследование ФЖ после забора на нагретом предметном столике микроскопа [3]. Состав ФЖ варьирует в зависимости от гормонального статуса женщины, стадии созревания фолликула и целого ряда других факторов. Характерной особенностью фолликулярной жидкости является наличие в ней высокомолекулярных протеогликанов, представляющих собой углевод-белковые комплексы, которые позволяют связывать

большое количество воды. В малых фолликулах относительно содержание протеогликанов выше, чем в больших. По мере увеличения размера фолликула уменьшается вязкость ФЖ и увеличивается содержание свободной воды. Различия в размерах фолликулов связаны с содержанием большого количества свободной воды в ФЖ более крупных фолликулов, даже при нормальных и сниженных показателях белков плазмы, стероидсвязывающего белка, ферментов, мукополисахаридов, стероидов, гормонов гипофиза, нестероидных овариальных факторов и др. [7, 8]. Согласно литературным данным, с увеличением размера фолликула в ФЖ уменьшается концентрация калия, хлорида, лактата, мочевины и триглицеридов [8, 9]. Концентрация этих компонентов намного меньше концентрации белка, поэтому вклад последнего в изменение объема ФЖ является более

существенным. Наблюдаемый рост объема ФЖ с увеличением размера фолликула можно объяснить снижением концентрации связанной воды в ФЖ вследствие уменьшения относительного содержания высокомолекулярных протеогликанов. Знание этих закономерностей позволило применить метод краевой дегидратации для исследования локальной организации фолликулярной жидкости. По полученным результатам кристаллообразования можно определить степень выраженности деструктивных и пролиферативных процессов, происходящих в фолликуле [9–11].

Возможности и ценность применения данного метода в медицинских исследованиях обосновали В.Н. Шабалин и С.Н. Шатохина (1998), определившие основные характеристики морфологических структур биологической жидкости (БЖ) в норме и при патологии. В норме определяется два вида текстур – папоротникообразные и переходные. При патологических состояниях определяются следующие текстуры: пластинчатые (маркер деструкции), паутинчатые (маркер гипоксии), параллельные (маркер гиперплазии). Основным материалом формирования пластинчатых структур является холестерин. При патологических процессах в результате усиленного распада клеток происходит освобождение холестерина из мембран в межтканевое пространство, появляются пластинчатые изоморфоны. Параллельные трещины образуются за счет наличия белка фибрина, состоящего из длинных нитей; ветвистые дендриты, миелиновые бороздки – за счет скоплений липидов, триглицеридов [7–9].

В настоящее время метод исследования твердой фазы БЖ используют для постановки диагноза в самых разнообразных областях медицины.

Авторами метода был предложен способ диагностики степени атеросклеротического поражения кровеносных сосудов. При наличии пластинчатых структур и анизотропных включений в них выявлены разные стадии атеросклероза сосудов.

В 2004 г. был предложен способ диагностики гиперплазии при выявлении параллельных линий и злокачественной гиперплазии при наличии атипических сферолитов [9].

Диагностическая значимость этих морфоструктур подтверждена и в других исследованиях [10, 11].

Публикаций, посвященных значению метода краевой дегидратации ФЖ, в доступной нам литературе мы не встретили.

Цель исследования. Определить значимость метода краевой дегидратации для оценки состояния яичников и готовности ооцитов к применению методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы. Выполнено клиническое контролируемое исследование. С целью изучения распространенности и структуры эндокринных форм бесплодия проведено клиническое обследование 149 пациенток в возрасте от 26 до 42 лет (средний возраст $33,43 \pm 0,30$ года), имеющих эндокринные нарушения и поступивших для лечения с использованием методов ВРТ. При анализе эндокринного статуса были выделены группы пациенток с единичными эндокринными проявлениями: гиперпролактинемия (5,4%), синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и гирсутизм (5,4%), миома матки (4%) и эндометриоз (14,1%). Отдельную подгруппу составили пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия (16,8%). Кроме этого, выделены пациентки с сочетанными эндокринными нарушениями, которые являлись причинами бесплодия. У этих пациенток диагностированы нарушения функции нескольких эндокринных желез (54,4%). Следует отметить, что все обследуемые пациентки имели в анамнезе трубно-перитонеальный фактор бесплодия. Пациентки в течение длительного времени (от 1 года до 20 лет (в среднем $5,46 \pm 0,34$ года)) получали лечение в соответствии с патогенезом бесплодия, но без положительного результата восстановления фертильности. В связи с этим они были включены в программу ЭКО и ПЭ. Немалое значение имело то, что на каждую пациентку приходилось 1,6 соматического заболевания. В экстрагенитальной патологии наблюдалось преобладание заболеваний органов пищеварения (54,4%), органов кровообращения (36,9%), нарушений питания (34,3%), причем 17,5% женщин имели дефицит массы тела, 16,8% – ожирение. Следует отметить,

что большая часть пациенток с ожирением (13,4 %) имела в анамнезе патологию нескольких эндокринных органов.

Кроме того, каждая пациентка кроме значимых соматических заболеваний имела в анамнезе по 3 гинекологических заболевания.

Обращает на себя внимание большой индекс воспалительных гинекологических заболеваний, который составил 3,25 на 1 женщину, что обусловлено наличием перенесенного ИППП – 1,2 заболевания на 1 женщину. Наличие в анамнезе перенесенных ИППП, в т.ч. хламидиоза, сифилиса, гонореи, трихомониаза, привело к глубоким поражениям репродуктивной системы. Этот факт делает условным выделение эндокринного генеза бесплодия. Указание женщин на наличие в анамнезе кист яичников, полипов шейки матки и эндометрия также следует рассматривать как следствие хронических воспалительных заболеваний половых органов.

До выполнения ВРТ на репродуктивных органах пациенток проводилось большое число оперативных вмешательств, в т.ч. на яичниках, маточных трубах, внутриматочных вмешательствах по поводу гиперпластических процессов эндометрия. Спектр оперативных вмешательств указывает на наличие у женщин хронических, длительно протекающих заболеваний гениталий, консервативное лечение которых не было эффективным.

Менархе у женщин с эндокринным и смешанным генезом бесплодия приходилось в среднем на 14 ± 1 год, причем у 86,7 % женщин отмечались нарушения менструальной функции: болезненные – у 37,6 %, нерегулярные – у 26,2 %, обильные – у 22,2 %, скудные – у 0,7 % женщин. Средний возраст начала половой жизни составил 19 ± 2 года. Только 42,3 % женщин использовали методы контрацепции, из них оральные контрацептивы применяли только 25,5 % женщин, 5,4 % использовали ВМК, остальные 11,4 % – презерватив.

Первичное бесплодие диагностировано у 43,6 % женщин, вторичное – у 56,4 %. У пациенток со вторичным бесплодием в анамнезе было 169 беременностей, из которых только 14 % (24 беременности) завершилось родами, 86 % остальных беременностей завер-

шились медабортами (43 %) и самопроизвольными абортами (8 %). 35 % беременностей были внематочными, завершившимися тубэктомией.

При оценке исходного гормонального статуса у всех пациенток в одном из менструальных циклов, предшествующих стимуляции овуляции, отмечены разнообразные нарушения: у 8,1 % выявлена гиперпролактинемия, у 14,1 % – лютеиновая недостаточность и гиперплазия эндометрия, у 9,4 % – разнонаправленные гормональные нарушения, скорректированные КОК, у 4 % – гипер- или гипофункция щитовидной железы. Всем женщинам проводилось лечение патогенетических гормональных расстройств до назначения ВРТ.

Следует отметить, что в отношении некоторых пациенток в процессе лечения бесплодия раньше применялись ВРТ. Так, 20,8 % женщин ранее использовали метод искусственной инсеминации, оказавшийся низкоэффективным: только в одном случае наступила беременность, причем внематочная. ЭКО в качестве восстановления фертильности было применено в 22,8 % случаев, причем неоднократно. В результате у одной пациентки наступила беременность после третьей попытки ЭКО, у другой – одна попытка закончилась наступлением маточной беременности, вторая попытка – внематочной беременностью. В остальных случаях все попытки ЭКО имели отрицательный результат. После проведения последней программы ЭКО и ПЭ у обследованных пациенток положительные результаты были достигнуты в 18,1 % случаев. При проведении программ ЭКО и ПЭ в 61,8 % случаев использовался длинный протокол, в 38,3 % – короткий.

В 4,7 % случаев был диагностирован синдром гиперстимуляции яичников легкой степени, проведена консервативная терапия с положительным эффектом.

У всех 149 пациенток был произведен забор ФЖ во время пункции фолликула. ФЖ центрифугировалась в течение 5 мин со скоростью 3000 об/мин. Для исследования 0,2 мл ФЖ наносили на поверхность стандартного предметного стекла 75×25 мм, предварительно подготовленного, и высушивали капли, накрывая покровным стеклом, при темпера-

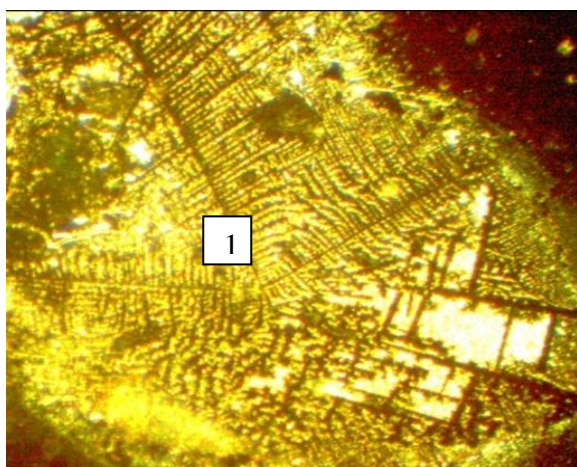
туре 18–25 °С, влажности 65–70 % и минимальной подвижности воздуха. Оценку проводили через 24 ч. Изучение структурообразующих элементов дегидратированной капли осуществляли при увеличениях от $\times 400$ с помощью бинокулярного микроскопа Leica ICC 50 (Германия, Leica Microsystems GmbH) и цветной цифровой камеры Pixera 120es (Япония, Pixera Corporation). В ходе исследования оценивали структуропостроение локальных структур, описывали наличие физиологических и патологических текстур.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования были выявлены закономерности наличия характерных текстур, присущие определенному эндокринному заболеванию, что позволило выделить пациенток с определенной гинекологической эндокринной патологией или синдромом.

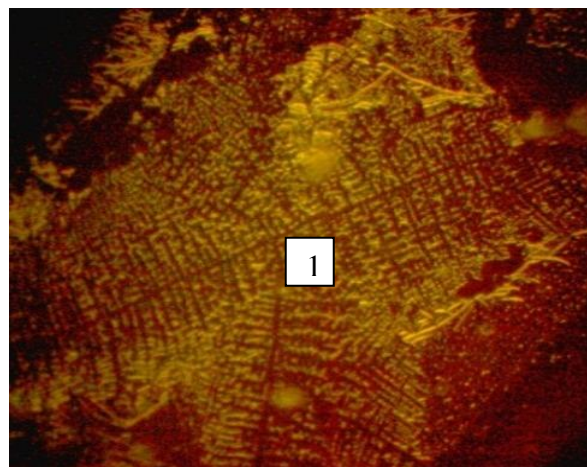
1. Пациентки программы ЭКО и ПЭ с диагнозом «миома матки». В нашем исследовании у 6 (4 %) пациенток, вошедших в программу ЭКО и ПЭ, диагностировалась миома матки. У 2 пациенток была обнаружена субсерозная локализация миоматозных узлов. Все узлы были достаточно больших размеров, и до включения в программу ЭКО и

ПЭ этим пациенткам была произведена консервативная миомэктомия. У одной пациентки путем гистероскопии был удален субмукозный узел, который деформировал полость матки и являлся причиной бесплодия. У остальных 3 пациенток, миома матки была малых размеров и не являлась противопоказанием для включения их в программу ВРТ. В основе патогенеза миомы матки лежит моноклональная пролиферация гладкомышечных клеток миометрия. Поэтому анализ полученных результатов позволил установить отличительные особенности у пациенток с миомой матки.

Так, в исследуемых препаратах обнаруживаются нормальные – папоротникообразные (100 %) – и переходные (62,9 %) структуры, переходящие в параллельные (85,2 %), что является маркером гиперплазии (пролиферации) (рис. 1а, б). Количество патологических маркеров (3,6 мар. на 1 пац.) незначительно превышает количество нормальных (2,2 мар. на 1 пац.). В половине фаций (55,6 %) обнаруживались базисные сферолиты и во всех – патологические, что говорит о декомпенсированном состоянии локального гомеостаза (рис. 1а, б).



а



б

Рис. 1:

а) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 67, ув. $\times 400$, темное поле, папоротникообразные структуры (1). Пациентка Мария С., 35 лет. Бесплодие вторичное, 7 лет. В анамнезе: хронический двухсторонний сальпингоофорит, хронический эндометрит, миома матки. Результат ЭКО положительный;
б) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 36, ув. $\times 400$, темное поле, папоротникообразные структуры (1), переходящие в параллельные. Пациентка Майя С., 34 года, бесплодие вторичное, 12 лет. В анамнезе: хронический сальпингит, миома матки, произведена правосторонняя тубэктомия, консервативная миомэктомия. Результат ЭКО отрицательный

2. Пациентки программы ЭКО и ПЭ с диагнозом «эндометриоз». Данную группу составила 21 (14,1 %) пациентка с бесплодием. У них в процессе обследования диагностирован эндометриоз. 16 (10,7 %) пациенткам данной группы проведена лапароскопическая операция по поводу наружного генитального эндометриоза (НГЭ): в 13 (8,7 %) случаях – НГЭ 1–2 стадии, в 1 (0,7 %) случае – НГЭ 3–4 стадии, в 2 (1,3 %) случаях удалены эндометриодные кисты яичников. В 6 (4,0 %) случаях при проведении гистероскопии был диагностирован аденомиоз.

Основным патогенетическим механизмом развития эндометриоза является нарушение баланса в системе «оксидант/антиоксидант», в результате которого и развивается окислительный стресс [12, 13]. Таким образом, на фоне пролиферативных процессов развиваются и деструктивные. Согласно полученным результатам в исследуемой группе преобладали папоротникообразные структуры, переходящие в параллельные. Но, в отличие от картины при миоме, при эндометриозе наблюдался деструктивный папоротник (рис. 2а, б, в).

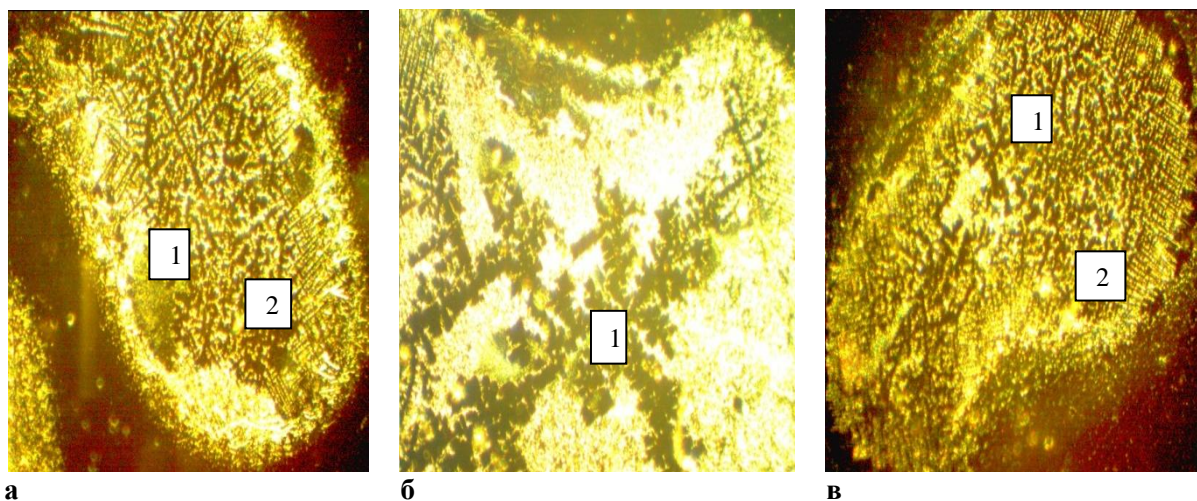


Рис. 2:

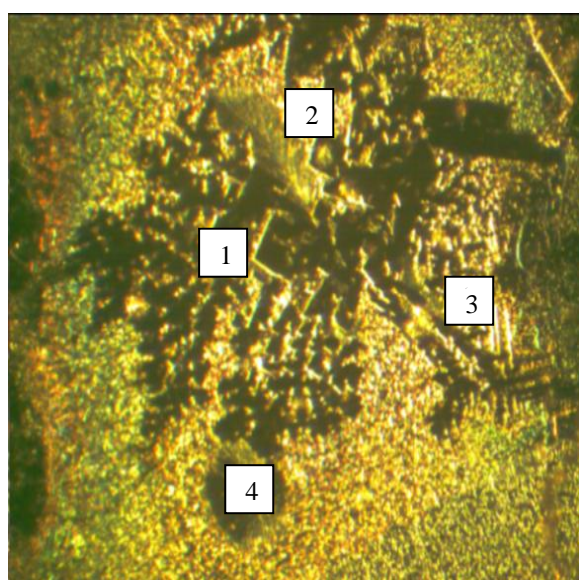
а) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 167, ув. $\times 400$, темное поле, деструктивные папоротникообразные структуры (1), переходящие в параллельные (2). Пациентка Анастасия М., 34 года, бесплодие первичное, 8 лет. В анамнезе: поверхностный эндометриоз яичников, тазовой брюшины. Лапароскопия: коагуляция, иссечение очагов эндометриоза. Гистероскопия: очаговый эндометриоз. Результат ЭКО положительный;

б) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 173, ув. $\times 400$, темное поле, папоротникообразные структуры (1), переходящие в параллельные. Пациентка Светлана Х., 39 лет, бесплодие первичное, 10 лет. В анамнезе: эндометриоз правой маточной трубы, ретроцервикальный эндометриоз, эндометриоз тазовой брюшины. Лапароскопия: двухсторонняя тубэктомия, коагуляция и иссечение очагов эндометриоза. Результат ЭКО отрицательный;

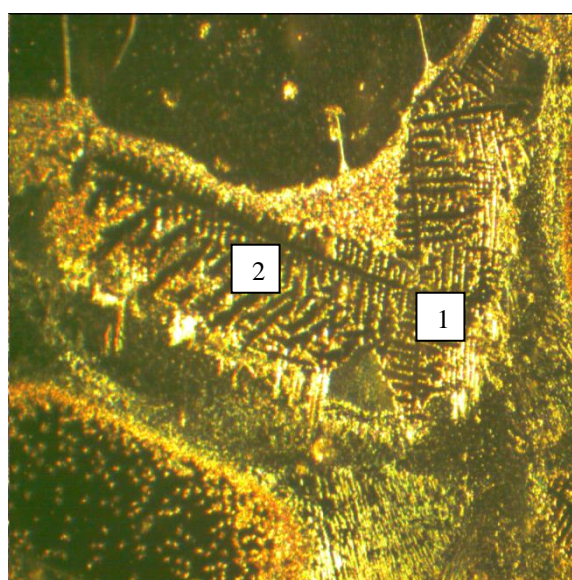
в) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 45, ув. $\times 400$, темное поле, папоротникообразные структуры (1), переходящие в параллельные (2). Пациентка Лариса М., 34 года, бесплодие первичное, 6 лет. В анамнезе: ретроцервикальный эндометриоз, эндометриоз тазовой брюшины, аденомиоз. Лапароскопия: двухсторонняя тубэктомия, коагуляция и иссечение очагов эндометриоза. Результат ЭКО отрицательный

3. Пациентки программы ЭКО и ПЭ с диагнозом «гиперплазия». Согласно результатам, полученным В.Н. Шабалиным и С.Н. Шатохиной (2009), у практически здоровых людей в сыворотке крови были обнаружены дендритные и переходные формы, а пластинчатые структуры являлись маркером деструкции и воспаления [9]. В ходе данного исследования установлено, что наибольшее количество пластинчатых структур, указывающих на воспалительный процесс и/или деструктивные изменения, наблюдалось как

раз при гиперплазии (96 %) [12, 13]. Это позволило нам выделить группу пациенток (25 (16,8 %) чел.), у которых диагностировалась гиперплазия, поскольку в исследуемых препаратах можно было наблюдать определенную закономерность: деструктивный папоротник переходил в пластинчатые структуры. В фациях пациенток с гиперплазией отмечалась полихромия (маркер усиления признаков деструкции) – сочетание зеленого, желтого, красного, оранжевого цветов (рис. 3а, б).



а



б

Рис. 3:

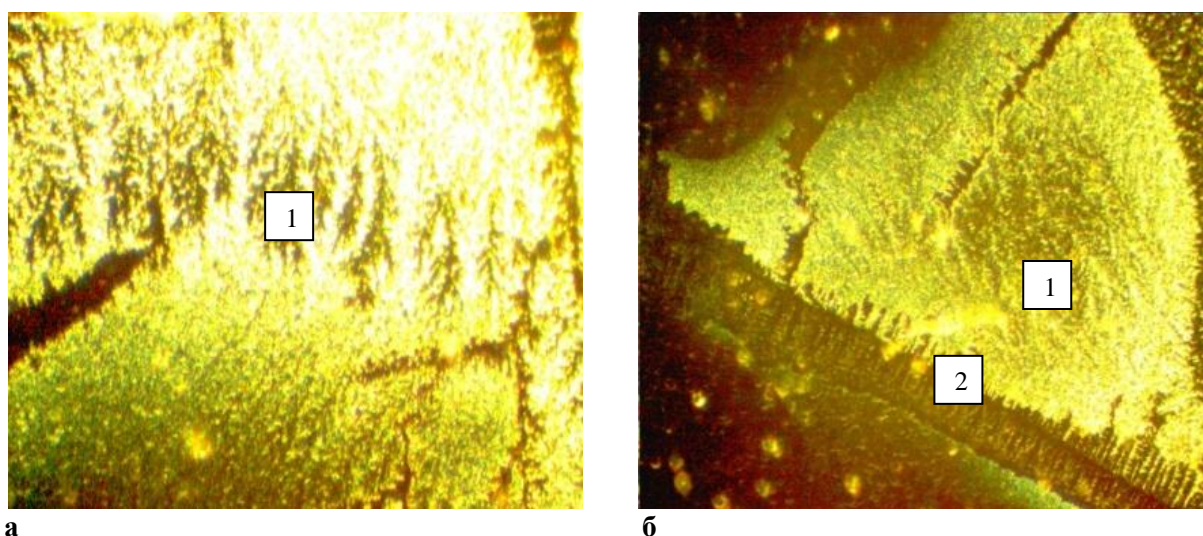
а) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 200, ув. $\times 400$, темное поле, деструктивные папоротникообразные структуры (1), переходящие в пластинчатые (2). Параллельные структуры (3), базисный сферолит (4). Пациентка Ольга Р., 33 года, бесплодие вторичное, 2 года. В анамнезе: железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит. Результат ЭКО отрицательный;

б) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 162, ув. $\times 400$, темное поле, папоротникообразные структуры (1), переходящие в пластинчатые (2). Пациентка Вера К., 35 лет, бесплодие первичное, 7 лет. В анамнезе: железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. Результат ЭКО отрицательный

4. Пациентки программы ЭКО и ПЭ с диагнозом «гиперпролактинемия».

У 8 (5,4 %) пациенток диагностирована гиперпролактинемия. Уровень пролактина у них колебался в пределах от 773 до 1633 мМЕ/л (при норме 67–726 мМЕ/л). По данным исследований Л.В. Савиной и соавт. (2001), характерной особенностью гиперпро-

лактинемии является наличие в препарате кристаллов в форме ветвящихся ламелей и/или сплошной сетки из ветвящихся ламелей [14, 15]. В данном исследовании в 37,5 % случаев были обнаружены ламелии и в 37,5 % случаев – друзы. Папоротникообразные структуры встречались во всех случаях (рис. 4а, б).

**Рис. 4:**

а) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 147, ув. $\times 400$, темное поле, ламелии (1). Пациентка Наталья П., 35 лет, бесплодие первичное, 9 лет. В анамнезе: хронический двухсторонний сальпингоофорит, гиперпролактинемия, ожирение 2 ст., седловидная матка. Результат ЭКО отрицательный;

б) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 136, ув. $\times 400$, темное поле, ламелии (1), друзы (2). Пациентка Марина А., 40 лет, бесплодие вторичное, 8 лет. В анамнезе: хронический двухсторонний сальпингоофорит, гиперпролактинемия. Результат ЭКО отрицательный

5. Пациентки программы ЭКО и ПЭ с диагнозом «СПКЯ, гирсутизм». У пациенток с СПКЯ (5,4 %) отмечаются повышенные показатели андрогенов в крови: 17-ОН-прогестерон – $1,85 \pm 0,98$ нг/мл (норма в фолликулярной фазе – 0,4–1,02 нг/мл), свободный тестостерон – $4,7 \pm 1,16$ нмоль/л (норма – 0,5–3,8 нмоль/л), ДГЭА-С – $8,75 \pm 6,75$ мкг/мл

(норма в фолликулярной фазе – 0,8–3,9 мкг/мл). Характерной особенностью является преобладание пролиферативных (87,5 %) и деструктивных (100 %) структур над нормальными папоротникообразными структурами (75 %), причем пластинчатые структуры занимают большую площадь, чем папоротникообразные (рис. 5).



Рис. 5. Фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 111, ув. $\times 400$, темное поле, деструктивные папоротникообразные структуры, переходящие в пластинчатые. Пластинчатые структуры занимают большую часть. Пациентка Светлана Н., 29 лет. Бесплодие первичное, 2,5 года. В анамнезе: СПКЯ. Результат ЭКО отрицательный

6. Пациентки программы ЭКО и ПЭ с диагнозом «сочетанные эндокринные нарушения». У 81 (54,4 %) пациентки данной группы имелись нарушения функции нескольких эндокринных желез. Соответственно, характер и выраженность патологических процессов были более значительными, что приводило к стойкому, чаще необратимому нарушению локального гомеостаза. Число экстрагенитальных заболеваний составило 1,7 случая на 1 пациентку. У 6 (4,0 %) пациенток вывлена патология щитовидной железы: тиреотоксикоз (1,3 %), гипотиреоз (2,7 %), крупноузловой зоб (2,0 %). У 23,5 % пациенток отмечались болезни эндокринной системы, причем у 13,4 % – ожирение, у 10,1 % – дефицит массы веса. У пациенток чаще выявлялась патология сердечно-сосудистой системы (21,5 %) и органов пищеварения (34,2 %). Количество перенесенных и сопутствующих гинекологических заболеваний составило 2,5 случая на одну пациентку, что не отличается от общих показателей в целом.

Оперативные вмешательства проведены у 23,5 % пациенток, страдающих эндометриозом, у 23,5 % пациенток с миомой матки, консервативная миомэктомия проведена у 17,3 %. Клиновидная резекция яичников при СПКЯ проведена у 5,4 % пациенток. Внутриматочная патология была диагностирована у 61,7 % пациенток: гиперплазия (30,9 %), полип эндометрия (12,3 %), эндометрит (13,6 %), гипоплазия эндометрия (4,9 %).

При анализе ФЖ пациенток с сочетанным генезом бесплодия наблюдалась вся палитра морфотипов краевой дегидратации, причем в основном патологических, которые в три раза превышали нормальные (4,1 патологического маркера на 1 пациентку). Пластинчатые (91,4 %) и параллельные (87,5 %) морфотипы преобладали над папоротникообразными (74,1 %) и переходными (44,4 %). Обнаруживалось большое количество аморфных (34,6 %), атипичных (20,9 %), вторичных (55,6 %) сфероидов. При обменных нарушениях наблюдалось до 75,3 % сфероидов (рис. 6а, б, в) [17].

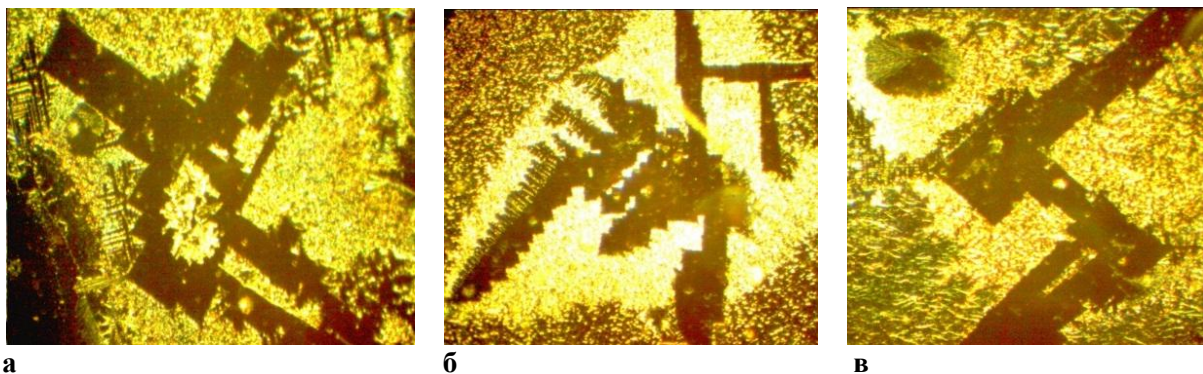


Рис. 6:

а) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 76, ув. $\times 400$, темное поле, слабо выраженный деструктивный папоротник, пластинчатые структуры. Пациентка Ирина В., 31 год, бесплодие вторичное, 2 года. В анамнезе: дисфункция яичников, хронический двухсторонний сальпингоофорит, тазовый перитонит, двухсторонние гидросальпинксы, СПКЯ, гиперпролактинемия. Лапароскопия: двухсторонняя тубэктомия. Каутеризация яичников. Гистероскопия: простая неатипическая эндометриальная гиперплазия № 47849. Результат ЭКО отрицательный;

б) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 134, ув. $\times 400$, темное поле, слабо выраженный деструктивный папоротник, пластинчатые структуры. Пациентка Анастасия В., 40 лет, бесплодие первичное, 8 лет. В анамнезе: хронический двухсторонний сальпингоофорит, множественная миома матки, наружный генитальный эндометриоз тазовой брюшины 2 ст., полип цервикального канала, сниженный овариальный резерв. Лапароскопия: адгезолизис, иссечение и коагуляция очагов эндометриоза, миомэктомия. Результат ЭКО отрицательный;

в) фрагмент препарата локальной организации ФЖ № 83, ув. $\times 400$, темное поле, слабо выраженный деструктивный папоротник, пластинчатые структуры. Пациентка Надежда М., 34 года, бесплодие вторичное, 2 года. В анамнезе: дермоидная киста слева, дисфункция яичников, синдром гиперандрогении (СПКЯ), гиперпролактинемия, ожирение 1 ст. Лапаротомия: левосторонняя тубовариоэктомия, резекция правого яичника, большого сальника. Результат ЭКО отрицательный

Заключение. Впервые проведенная нами оценка локально-кристаллической организации ФЖ позволила выявить изоморфоны в норме и патологии. На основе сопоставления особенностей локальной организации ФЖ у пациенток с бесплодием, имеющих одно или несколько эндокринных нарушений, установлены маркеры, специфичные для определенной эндокринной патологии, которые могут использоваться в диагностических целях. Для пациенток с миомой матки характерны папоротникообразные и переходные структуры, редко переходящие в параллельные (маркер гиперплазии). Для пациенток, страдающих эндометриозом, характерен деструктивный папоротник, переходящий в параллельные структуры. У пациенток, в анамнезе которых диагностировалась гиперплазия, деструктивный папоротник переходил в пластинчатые структуры (маркер деструкции). Почти во всех образцах отмечалась полихромия (маркер усиления признаков деструкции). Для нее характерно сочетание красного, зеленого, желтого, оранжевого цветов. Для пациенток с гиперпролактинемией характерно наличие специфических ламелей и друз (мар-

кер гиперпролактинемии). Для образцов ФЖ пациенток, страдающих СПКЯ, характерно преобладание патологических – пролиферативных и деструктивных – маркеров над нормальными – папоротникообразными – структурами. У пациенток, имеющих в анамнезе нарушение функции нескольких эндокринных органов, в образцах ФЖ преобладали в основном пластинчатые структуры (маркер деструкции).

Данный метод достаточно эффективно определяет степень выраженности пролиферативных и деструктивных процессов, обнаруживает патологические изменения в яичнике и позволяет дать оценку состояния местного гомеостаза, а также тяжести дегенеративно-дистрофических изменений при трубно-эндокринной форме бесплодия. Исследование локальной организации ФЖ способствует усовершенствованию патогенетически ориентированных программ медикаментозного лечения, позволяет уточнить критерии подбора пациенток для применения ВРТ и прогнозировать исходы лечения с учетом выявленных нарушений структуропостроений и наличия патологических маркеров.

Литература

1. *Самойлова А.В.* Диагностика и лечение бесплодия на современном этапе: монография. Чебоксары; 2006. 232.
2. *Ильина А.А., Калинина И.И., Трошина Т.Г.* Фолликулярная жидкость как среда, определяющая качество ооцита и исход программ ВРТ (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2008; 4: 27–38.
3. *Самойлова А.В., Заева В.В., Потапов М.Е.* Клинические аспекты витрификации эмбрионов человека. Репродуктивные технологии сегодня и завтра: материалы XV Международной научно-практической конференции. Чебоксары; 2005: 24–26.
4. *Грищенко В.И., Геродес А.Г., Петрушко М.П.* Использование фолликулярной жидкости человека на этапе культивирования гамет и эмбрионов в программе ЭКО. Проблемы репродукции. 1999; 6: 43–46.
5. *Götting C., Kuhn J., Tinnenberg H.R.* High xylotransferase activities in human follicular fluid and cultured granulosa-lutein cells. Mol. Hum. Reprod. 2002; 8 (12): 1079–1086.
6. *Klein N.A., Battaglia D.E., Woodruff T.K.* Ovarian follicular concentrations of activin, follistatin, inhibin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-2 (IGFBP-2), IGFBP-3, and vascular endothelial growth factor in spontaneous menstrual cycles of normal women of advanced reproductive age. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85 (12): 4520–4525.
7. *Iwata H., Hashimoto S., Ohota M.* Effects of follicle size and electrolytes and glucose in maturation medium on nuclear maturation and developmental competence of bovine oocytes. Reproduction. 2004; 127 (2): 159–164.
8. *Leroy J.L., Vanholder T., Delanghe J.R.* Metabolite and ionic composition of follicular fluid from different-sized follicles and their relationship to serum concentrations in dairy cows. Anim. Reprod. Sci. 2004; 80 (3–4): 201–211.

9. Шабалин В.Н. Кристаллические структуры крови в норме и при патологии: методические рекомендации. М.; 1992. 15.
10. Трубникова Л.И., Кожемятова И.В., Трубников В.С., Савинова Н.А. Диагностическое значение маркеров структуропостроения цервикальной слизи в дифференциальной диагностике воспалительных и предраковых заболеваний шейки матки. Материалы Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты». М.; 2010: 375–376.
11. Трубникова Л.И., Вознесенская Н.В., Савинова Н.А. Диагностика патологических состояний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека, по структурным изменениям биологических жидкостей. Ульяновский медико-биологический журнал. 2011; 3; 41–49.
12. Самойлова А.В., Кострова Е.В. Верификация диагноза гиперпластических процессов в эндометрии по данным УЗ, гистероскопического и гистологического исследования. Современные вопросы сохранения репродуктивного здоровья женщины: материалы 6-й Поволжской научно-практической конференции акушеров-гинекологов. Волгоград; 2000: 183–187.
13. Самойлова А.В., Шаранова О.В., Осипова А.А., Матвеева В.А. Гормональный статус женщин с гиперпластическими процессами эндометрия. Проблемы репродукции. 2006; 12 (3): 31–36.
14. Савина Л.В. Способ дифференциальной диагностики обменных нарушений: патент РФ № 2176790.
15. Савина Л.В. Способ диагностики гиперпролактинемии: патент РФ № 2174682.

MARGINAL DEHYDRATION OF FOLLICULAR FLUID IN PATIENTS WITH IVF AND ET AND ENDOCRINE DISORDERS

L.I. Trubnikova¹, A.V. Samoylova², V.D. Tadzhieva¹, M.L. Albutova¹,
O.A. Marina¹, S.G. Milaev²

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

e-mail: kafaig@mail.ru

The aim of the paper is to identify the characteristics of follicular fluid (VF) structural composition using marginal dehydration method in patients with endocrine disorders and assisted reproductive technology (ART) for infertility treatment.

Materials and Methods. By means of marginal dehydration method the authors examined VF structural composition in 247 patients with tubal-endocrine infertility genesis. All the women were enrolled in IVF and PE programs. Among them, patients with endocrine disorders were identified (149 women).

Results. When studying the VF morphology by marginal dehydration method, the authors identified specifics of local VF organization in various forms of endocrine infertility. According to the local organization structure, the intensity of proliferative and destructive processes in the follicle was determined, and local ovarian homeostasis was assessed. These compositional peculiarities allowed us to suggest the possibility of using typical markers to predict outcomes of ART technologies and to personalize therapeutic approaches.

Keywords: infertility, IVF, endocrine disorders, follicular fluid, marginal dehydration, morphotypes.

References

1. Samoylova A.V. *Diagnostika i lechenie besplodiya na sovremennom etape: monografiya* [Infertility diagnosis and treatment of infertility, present stage: monograph]. Cheboksary; 2006. 232 (in Russian).
2. Il'ina A.A., Kalinina I.I., Troshina T.G. *Follikulyarnaya zhidkost' kak sreda, opredelyayushchaya kachestvo ootsita i iskhod programm VRT (obzor literatury)* [Follicular fluid as the medium to determine the quality of oocyte and ART program outcome (literature review)]. *Problemy reproduksii*. 2008; 4: 27–38 (in Russian).
3. Samoylova A.V., Zaeva V.V., Potapov M.E. *Klinicheskie aspekty vitrifikatsii embrionov cheloveka* [Clinical aspects of human embryo vitrification]. *Reproduktivnye tekhnologii segodnya i zavtra: mater. XV Mezhdunar. nauch.-prakt. konf.* [Reproductive technologies today and tomorrow: Proceedings of the 15th international research-to-practice conference]. Cheboksary; 2005: 24–26 (in Russian).

4. Grishchenko V.I., Gerodes A.G., Petrushko M.P. Ispol'zovanie follikul'yarnoy zhidkosti cheloveka na etape kul'tivirovaniya gamet i embrionov v programme EKO [The use of human follicular fluid in gamete and embryo cultivation in IVF program]. *Problemy reproduksii*. 1999; 6: 43–46 (in Russian).
5. Götting C., Kuhn J., Tinnenberg H.R. High xylotransferase activities in human follicular fluid and cultured granulosa-lutein cells. *Mol. Hum. Reprod.* 2002; 8 (12): 1079–1086.
6. Klein N.A., Battaglia D.E., Woodruff T.K. Ovarian follicular concentrations of activin, follistatin, inhibin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-2 (IGFBP-2), IGFBP-3, and vascular endothelial growth factor in spontaneous menstrual cycles of normal women of advanced reproductive age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85 (12): 4520–4525.
7. Iwata H., Hashimoto S., Ohta M. Effects of follicle size and electrolytes and glucose in maturation medium on nuclear maturation and developmental competence of bovine oocytes. *Reproduction*. 2004; 127 (2): 159–164.
8. Leroy J.L., Vanholder T., Delanghe J.R. Metabolite and ionic composition of follicular fluid from different-sized follicles and their relationship to serum concentrations in dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* 2004; 80 (3–4): 201–211.
9. Shabalin V.N. *Krystallicheskie struktury krovi v norme i pri patologii: metodicheskie rekomendatsii* [Crystal blood structures in health and disease: guidelines]. Moscow; 1992. 15 (in Russian).
10. Trubnikova L.I., Kozhemyatova I.V., Trubnikov V.S., Savinova N.A. Diagnosticheskoe znachenie markerov strukturopostroeniya tservikal'noy slizi i differentsial'noy diagnostike vospalitel'nykh i predrakovykh zabolevaniy sheyki matki [Diagnostic value of structural composition markers of cervical mucus and differential diagnosis of inflammatory and precancerous cervix diseases]. *Materialy Vserossiyskogo kongressa «Ambulatorno-poliklinicheskaya praktika – novye gorizonty»* [Proceedings of the All-Russian Congress “Outpatient practice – new horizons”]. Moscow; 2010: 375–376 (in Russian).
11. Trubnikova L.I., Voznesenskaya N.V., Savinova N.A. Diagnostika patologicheskikh sostoyaniy sheyki matki, assotsirovannykh s virusom papillomy cheloveka, po strukturnym izmeneniyam biologicheskikh zhidkostey [Diagnosis of pathological cervix conditions associated with human papilloma virus by structural changes in biological fluids]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2011; 3; 41–49 (in Russian).
12. Samoylova A.V., Kostrova E.V. Verifikatsiya diagnoza giperplasticheskikh protsessov v endometrii po dannym UZ, gisteroskopicheskogo i gistologicheskogo issledovaniya [Verification of the diagnosis of endometrial hyperplastic processes by means of ultrasound, hysteroscopic and histological studies]. *Sovremennye voprosy sokhraneniya reproduktivnogo zdorov'ya zhenshchiny: mater. 6-y Povolzhskoy nauch.-prakt. konf. akusherov-ginekologov* [Modern issues of reproductive health in women: Proceedings of the 6th Middle-Volga research-to-practice conference of obstetricians and gynecologists]. Volgograd; 2000: 183–187 (in Russian).
13. Samoylova A.V., Sharapova O.V., Osipova A.A., Matveeva V.A. Gormonal'nyy status zhenshchin s giperplasticheskimi protsessami endometriya [Hormonal status of women with endometrial hyperplastic processes]. *Problemy reproduksii*. 2006; 12 (3): 31–36 (in Russian).
14. Savina L.V. *Sposob differentsial'noy diagnostiki obmennykh narusheniy*: patent RF № 2176790 [Method for differential diagnosis of metabolic disorders: RF patent № 2176790] (in Russian).
15. Savina L.V. *Sposob diagnostiki giperprolaktinemii*: patent RF № 2174682 [Method for hyperprolactinemia diagnosis: RF patent № 2174682] (in Russian).

УДК 616.831-005.1-036-07-084
DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-34-41

ФАКТОРЫ РИСКА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ ПО ДАННЫМ ГОСПИТАЛЬНОГО РЕГИСТРА В ГОРОДЕ НАЛЬЧИК

А.А. Быкова^{1,2}, В.М. Алифирова², Н.Г. Бразовская²

¹ГБУЗ «Центральная районная больница»

Майского муниципального района Кабардино-Балкарской Республики, г. Майский, Россия;

²ФГБУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

e-mail: alena.bykova.2016@list.ru

Проблема инсульта в настоящее время является одной из приоритетных как у нас в стране, так и во всем мире. Ежегодно в мире инсультом заболевает более 6 млн чел. Церебральный инсульт в США является третьей по частоте причиной смерти, в Европе – второй, в России – первой. В России инсульт случается у 450 тыс. пациентов в год. Распространенность этого заболевания среди лиц трудоспособного возраста до 65 лет повышает затраты бюджета здравоохранения [1–3]. Преобладают ишемические инсульты (ИИ), доля которых составляет 80 %. У 2 % пациентов повторный инсульт развивается к концу первого года с момента инсульта, у 30 % – к концу пятого. При повторном инсульте отмечается повышение показателя смертности в 1,5 раза. Основополагающей задачей является профилактика инсульта в целях снижения заболеваемости, смертности и инвалидизации [4].

Цель исследования – изучить частоту встречаемости факторов риска (ФР) ИИ, их вклад в развитие заболевания и прогнозирование исходов острых нарушений мозгового кровообращения.

Материалы и методы. Изучена распространенность факторов риска у 696 пациентов по данным госпитального регистра в когорте больных по Кабардино-Балкарской Республике (КБР) на примере г. Нальчик за период 2016–2017 гг. Использованы данные, полученные при текущей регистрации случаев ИИ на протяжении двух лет у лиц старше 25 лет, госпитализированных в первичное сосудистое отделение городской клинической больницы № 1 и Региональный сосудистый центр Республиканской клинической больницы. Проанализировано 696 случаев ИИ у лиц старше 25 лет, создан электронный банк данных.

Результаты. В исследуемой когорте больных методом госпитального регистра определены наиболее значимые факторы риска ишемического инсульта. Определено их влияние на развитие смертельного исхода.

Выводы. Были выявлены факторы риска, которые повышают риск развития смертельного исхода. Такими являются хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, нарушения проводимости и нарушения сердечного ритма, сахарный диабет, дислипидемия. Курение, артериальная гипертензия, стенокардия изолированно не оказывают влияния на риск развития смертельного исхода.

Ключевые слова: ишемический инсульт, факторы риска, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, сахарный диабет.

Введение. В настоящее время инсульт является наиболее угрожающим жизни неврологическим заболеванием, ведущей причиной смерти и инвалидности. Это приводит к большим расходам в системе здравоохранения не только России, но и всего мира. В последние годы отмечается рост распространенности сосудистых заболеваний с увеличением частоты острых нарушений мозгового

кровообращения (ОНМК). Ежегодно в мире ОНМК переносит более 6 млн чел. [1, 5].

У пациентов, перенесших ОНМК, увеличивается риск развития повторного инсульта и другой сердечной-сосудистой патологии, которые приводят к снижению когнитивных функций. В первые 3 мес. после ОНМК и позднее у больных выявляются постинсультные когнитивные нарушения, при которых

значительно ухудшается прогноз, повышается смертность и риск повторного ОНМК, увеличивается выраженность функциональных нарушений и снижается качество жизни [6, 7]. По данным ВОЗ, факторами риска (ФР) постинсультной деменции являются низкий уровень образования, курение, артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), сахарный диабет (СД) [8].

Пациенты с инсультом несут высокий риск рецидива: 6 % – в 1 год, 16 % – в 5 лет и 25 % – в 10 лет [9]. Риск повторного ишемического инсульта (ИИ) положительно коррелирует с количеством ФР [10]. Таким образом, их оценка важна как в исследовании исходов инсульта, так и в наблюдении за течением заболевания.

Более 80 % случаев инсульта являются ишемическими и коррелируют с традиционными сердечно-сосудистыми ФР: возрастом, полом, наличием АГ, СД, ФП и дислипидемии (ДЛП) [11]. Однако большая часть инсультов по-прежнему классифицируется как криптогенные. У молодых пациентов (молже 55 лет) последние составляют почти 40 % всех случаев ИИ, подчеркивая потенциальную важность других, возможно неизвестных, ФР, особенно, но не исключительно в определенном подтипе инсульта [12, 13].

В России заболеваемость инсультом ежегодно растет, а смертность от него в структуре общей смертности занимает второе место, уступая только коронарной патологии и опережая онкологическую. 75–80 % выживших больных становятся инвалидами и требуют длительной дорогостоящей медицинской и социальной помощи [14]. На стационарное лечение, реабилитацию и профилактику одного больного с инсультом в России уходит 127 тыс. руб. в год. При этом прямые расходы на лечение больных на протяжении жизни составляют 4–6 % бюджета здравоохранения [15, 16].

На основании полученных M.G. George, X. Tong, B.A. Bowman данных по госпитализации инсультных больных молодого возраста из 44 штатов показано, что ежегодно возрастает частота развития инсульта у мужчин и женщин в возрасте от 18 до 54 лет. С 2003–2004 по 2011–2012 гг. отмечено увеличение

количества случаев развития инсульта на 41,5 % у мужчин в возрасте от 35 до 44 лет [17]. В 2016 г. число зарегистрированных цереброваскулярных случаев составило 7 009 300, из них впервые диагноз был установлен в 1 116 200 случаев [18, 19].

В России смертность от инсульта высока и составляет 396,9 случая на 100 000 населения у женщин и 275,4 случая у мужчин [20].

Снижение заболеваемости и смертности от инсульта в первую очередь зависит от профилактических мер, коррекции ФР. Важную роль в профилактике инсульта играет модифицируемая коррекция ФР: подвижный образ жизни, коррекция массы тела, соблюдение диеты, способствующей снижению уровня холестерина, триглицеридов, отказ от курения, ограничение потребления соли, что зависит от самого человека. Влияние на немодифицируемые (некорректируемые) ФР считается невозможным. К этой группе относятся возраст, пол, этническую и наследственную предрасположенность. Заболеваемость инсультом ежегодно возрастает, особенно среди пациентов старше 65 лет. В возрасте 30–69 лет у мужчин заболеваемость выше, чем у женщин. Выявление и контроль корректируемых ФР развития инсульта способствует снижению частоты развития острого нарушения мозгового кровообращения [21, 22].

В доступной литературе представлены данные по распространенности ФР развития ИИ. Среди основных ФР особое место занимает АГ, что, несомненно, связано с ее распространенностью в популяции. Распространенность АГ сохраняется на стабильно высоком уровне и в России превышает 40 % взрослого населения [23]. По данным регистра инсульта Научного центра неврологии РАМН, АГ диагностируется у 78,2 % больных, перенесших ИИ. В России ежегодно инсульт развивается у 3–5 чел. на 1000 населения, в среднем – у 350–400 тыс. Крупные международные исследования, в которые включены десятки тысяч больных, показали, что систематическая антигипертензивная терапия снижает частоту инсультов на 20–40 % .

Вместе с тем обращает на себя внимание различный процент встречаемости и сочетание ФР в зависимости от региона проживания

ния, климато-географических особенностей. В связи с этим изучение ФР, вклада различных их сочетаний в развитие инсульта, а также влияния региональных и этнических особенностей является актуальным.

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости ФР ИИ, их вклад в развитие заболевания и прогнозирование исходов острых нарушений мозгового кровообращения.

Материалы и методы. В период с 1 января 2016 г. по 31 декабря 2017 г. с помощью метода госпитального регистра в г. Нальчик Кабардино-Балкарской Республики проводилось проспективное исследование ИИ. Используются данные при текущей регистрации случаев ИИ на протяжении 2 лет у лиц старше 25 лет, госпитализированных в первичное сосудистое отделение (ПСО) городской клинической больницы № 1 и в сосудистое отделение для больных с ОНМК Республиканской клинической больницы КБР.

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 28 дней госпитализации, оценка состояния пациента осуществлялась при поступлении и при выписке. ФР развития инсульта были проанализированы на основе ретроспективного исследования анамнестических данных.

В работе использованы клинико-эпидемиологические методы: описательная и аналитическая эпидемиология. В первом случае с помощью метода госпитального регистра изучены ФР и их влияние на исход заболе-

вания в течение двух календарных лет, во втором – частотным методом изучены ФР инсульта в когорте больных, сформированной при проведении регистра. Проведено изучение вклада основных ФР в прогноз выживаемости.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ R Studio. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 (p – достигнутый уровень значимости). Описание качественных данных проводилось путем построения таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных (%) частот встречаемости признаков. Для определения статистической значимости различий качественных признаков использовался анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5).

Результаты и обсуждение. Проанализирована медицинская документация пациентов с ИИ, создан электронный банк данных. С 1 января 2016 г. по 31 декабря 2017 г. зарегистрировано 696 случаев ИИ у больных старше 25 лет; мужчины составили 49,9 % ($n=347$), женщины – 50,1 % ($n=349$). Количество ИИ (в абсолютных и относительных цифрах) у мужчин и женщин разных возрастных групп представлено в табл. 1.

Таблица 1

Количество пациентов с ИИ

Возрастные группы	2016 г.		2017 г.		Всего	
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
25–34 года	1	0,3	1	0,3	2	0,3
35–44 года	8	2,1	0	0	8	1,2
45–54 года	20	5,3	28	8,7	48	6,9
55–64 года	87	23,2	83	25,9	170	24,4
65–74 года	88	23,5	87	27,1	175	25,1
75 и более лет	171	45,6	122	38,0	293	42,1
Всего, $n=696$	375	100	321	100	696	100

Изучены ФР инсульта у обследованных больных. Проанализирована относительная частота их встречаемости в подгруппах мужчин и женщин, по данному признаку сравнивали подгруппы выживших и умерших.

Отличительной особенностью АГ является высокая частота коморбидности. Пациенты с АГ, как правило, имеют одну или несколько сопутствующих патологий. К наиболее часто встречающимся относятся: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 50,3 %, ДЛП – 30,1 %, ФП – 26 %, СД – 20,4 %, хроническая обструктивная болезнь легких – 2,9 %, хронический пиелонефрит – 1,2 %.

По результатам госпитального регистра и статистического анализа наиболее частым ФР в изучаемой когорте больных является АГ. В проведенном исследовании частота ее встречаемости очень высока и составляет 97,75 %. При сравнении групп выживших и умерших по данному ФР статистически значимых различий не выявлено, что свидетельствует о том, что наличие только АГ без сочетания с другими факторами не влияет на риск развития смертельного исхода.

У 53,2 % (n=369) больных диагностирована ХСН, из них в группе женщин – 54,2 % (n=188) и в группе мужчин – 52,2 % (n=181) ($\chi^2=0,59$; p=0,65). В группе выживших частота встречаемости ХСН составила 50 % (n=306), а умерших – 76,8 % (n=62) ($\chi^2=20,9$; p<0,001), что позволяет отнести ХСН к факторам риска летального исхода при ишемическом инсульте.

ДЛП часто встречается как ФР при инсульте. По данным госпитального регистра в нашем исследовании частота встречаемости ДЛП в группе больных составила 30,1 %. У женщин нарушения липидного спектра наблюдались в 32 % случаев (n=111), у мужчин – в 28,3 % (n=97) ($\chi^2=1,1$; p=0,29). По данным сравнительного анализа выживших и умерших пациентов ДЛП наблюдалась в первой группе в 38,7 % случаев, а во второй – в 40,7 % ($\chi^2=4,9$; p=0,027). Различие является статистически значимым, что свидетельствует о влиянии ДЛП на риск развития смертельного исхода у больных инсультом.

При анализе анамнестических данных пациентов с инсультом частота встречаемости курения составила 28 %. Учитывая этническую особенность жителей КБР, частота курения намного выше в подгруппе мужчин (50,4 %) по сравнению с подгруппой женщин (5,7 %) ($\chi^2=172,4$; p<0,001). Сравнительный анализ выживших и умерших показал, что непосредственно у выживших частота данного ФР составила 28,2 %, у умерших – 26,8 % ($\chi^2=0,1$; p=0,80). Таким образом, установлено, что курение непосредственно не влияет на риск развития смертельного исхода.

По данным регистра, частота ФП у больных составила 26 % (n=181). У женщин она выявлена в 35,5 % случаев (n=124), в группе мужчин – в 16,4 % (n=57) ($\chi^2=33,0$; p<0,001). ФП преобладала у женщин по сравнению с мужчинами. Различия между группами мужчин и женщин – статистически значимы. По данным сравнительного анализа выживших и умерших пациентов ФП наблюдалась в первой группе в 23,1 % случаев, а во второй – в 47,6 % ($\chi^2=22,4$; p<0,001). Между умершими и выжившими больными с ФП различия являлись статистически значимыми.

Частота нарушений проводимости (НП) сердца у больных без ФП составила 23 % (n=160): у женщин – 24,6 % (n=86), у мужчин – 21,3 % (n=74) ($\chi^2=1,1$; p=0,30). НП более часто наблюдались в группе пациентов, умерших после перенесенного инсульта (30,0 % случаев), чем в группе выживших (20,8 %) ($\chi^2=13,5$; p<0,001), что позволяет считать данный признак фактором риска летального исхода.

Группа пациентов с нарушениями ритма сердца (НРС) без ФП составила 22,6 % (n=157). Частота встречаемости данного фактора в группе женщин составила 20,9 % (n=73), в группе мужчин – 24,2 % (n=84) ($\chi^2=0,19$; p=0,66). Установлено, что в группе выживших этот фактор встречался у 20,2 % пациентов, в группе умерших – у 40,2 % ($\chi^2=31,9$; p<0,001).

Стенокардия у больных с инсультом имела место в 22,3 % случаев (n=155). В подгруппе женщин эта патология встречалась в 23,3 % случаев (n=81), у мужчин – в 21,3 %

($n=74$) ($\chi^2=0,38$; $p=0,53$). Число выживших со стенокардией в данном исследовании составило 21,5 % ($n=132$), умерших – 28 % ($n=23$) ($\chi^2=1,8$; $p=0,18$).

Известно, что СД вносит значимый вклад в патогенетический каскад ИИ. В нашем исследовании частота встречаемости СД составила 21,1 % ($n=147$). Сравнительный анализ выживших и умерших показал, что непосредственно у выживших частота СД составила 18,7 % ($n=115$), у умерших – 39 % ($n=32$).

Различия являлись статистически значимыми ($\chi^2=17,9$; $p<0,001$).

Пороки сердца обнаружены в 2,4 % случаев ($n=17$): в подгруппе женщин – у 3,2 % пациентов ($n=11$), в подгруппе мужчин – у 1,7 % ($n=6$) ($\chi^2=1,5$; $p=0,22$). Частота встречаемости у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин, однако различия не являются статистически значимыми.

На рис. 1 указана частота встречаемости факторов риска в данной популяции больных.

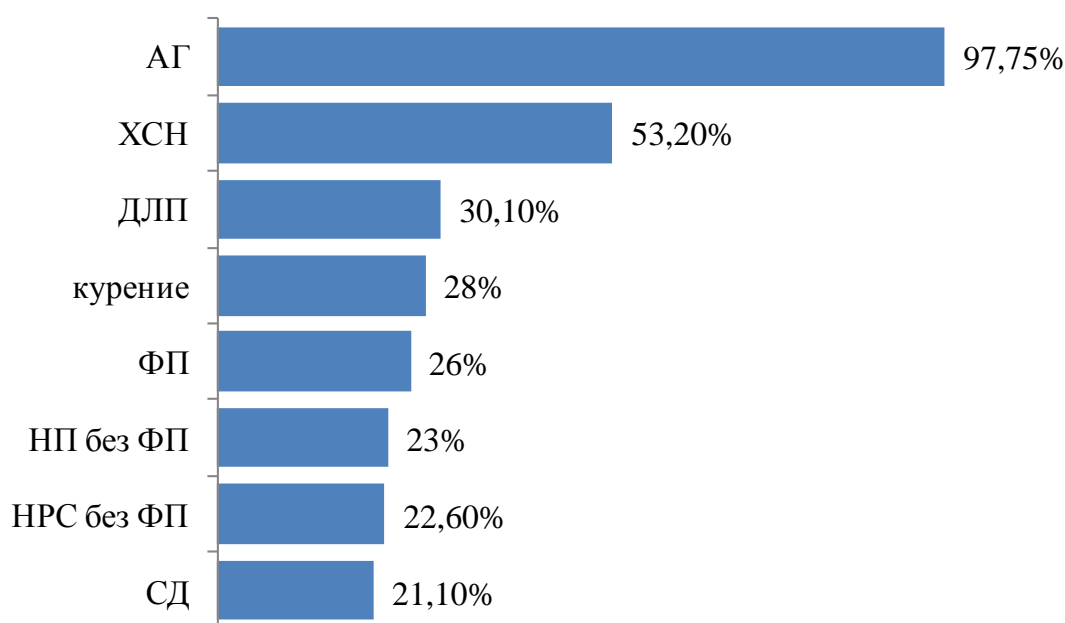


Рис. 1. Частота встречаемости факторов риска в исследуемой когорте больных

Заключение. Таким образом, по данным госпитального регистра и статистического анализа, наиболее частым фактором риска в изучаемой когорте больных является артериальная гипертония, имеющая место у 97,7 % наблюдаемых. Пациенты с АГ и коморбидностью требуют индивидуального подхода, комплексной диагностики и лечения с учетом всей имеющейся патологии. Распространенность дислипидемии составляет 30,1 %, частота фибрилляции предсердий – 26 %. В изученной когорте больных у 21,1 % больных зарегистрирован сахарный диабет. При срав-

нительном анализе групп выживших и умерших были выявлены факторы риска, которые преимущественно оказывают влияние на риск смертельного исхода. Такими являются хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, нарушения проводимости и нарушения сердечного ритма, сахарный диабет, дислипидемия. Они повышают риск развития смертельного исхода. Такие факторы риска, как курение, артериальная гипертония, стенокардия изолированно не оказывают влияния на риск развития смертельного исхода.

Литература

1. Карпова Е.Н., Муравьева В.Н., Карпов С.М., Шевченко П.П., Вышлова И.А., Долгова И.Н., Хатуева А.А. Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта. Современные проблемы науки и образования. 2015; 4: 10.
2. Белянова Н.П., Карпов С.М. Посезонное поступление больных с ОНМК в зависимости от времени года. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012; 2: 18–19.
3. Муравьева В.Н., Карпова Е.Н. Современное представление о факторах риска и профилактике ОНМК. Международный журнал экспериментального образования. 2014; 3 (2): 69–54.
4. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Профилактика первичных и повторных ишемических инсультов: роль антиагрегантной терапии. Consilium Medicum. 2014; 10: 53–56.
5. Murray C.J.L., Vos T., Lozano R. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380: 2197–2223.
6. Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Медицинский совет. 2015; 5: 58–64.
7. Arboix A., García-Eroles L., Comes E., Oliveres M., Targa C., Balcells M., Pujadas R., Massons J. Importance of cardiovascular risk profile for in-hospital mortality due to cerebral infarction. Rev. Esp. Cardiol. 2008; 61: 1020–1029.
8. Пулик А.Р. Роль факторов риска мозгового инсульта в развитии постинсультной когнитивной несостоятельности. Украинский неврологический журнал. 2012; 1 (22): 41–45.
9. Pennlert J., Eriksson M., Carlberg B., Wiklund P.G. Long-term risk and predictors of recurrent stroke beyond the acute phase. Stroke. 2014; 45: 1839–1841.
10. Moersch-Rasmussen A., Nacu A., Waje-Andreassen U., Thomassen L., Naess H. Recurrent ischemic stroke is associated with the burden of risk factors. Acta Neurol. Scand. 2016; 133: 289–294.
11. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American heart association. Circulation. 2013; 127 (1): 143–152.
12. Rolfs A., Fazekas F., Grittner U., Dichgans M., Martus P., Holzhausen M. Acute cerebrovascular disease in the young: the stroke in young Fabry patients study. Stroke. 2013; 44 (2): 340–349.
13. Putaala J., Tatlisumak T. Prime time for dissecting the entity of cryptogenic stroke. Stroke. 2014; 45 (4): 950–952.
14. Luengo-Fernandez R., Paul N.L.M., Gray A.M., Pendlebury S.T., Bull L.M., Welch S.J.V., Cuthbertson F.C., Rothwell P.M. On behalf of the Oxford Vascular Study. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke 10-year results of the Oxford Vascular Study. Stroke. 2013; 44: 2854–2861.
15. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. 2013; 5: 4–10.
16. Стаховская Л.В., Котова С.В. Инсульт. М.; 2014. 25.
17. Каерова Е.В., Журавская Н.С., Матвеева Л.В., Шестера А.А. Анализ основных факторов риска развития инсульта. Современные проблемы науки и образования. 2017; 6.
18. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. Доктор.ру. 2013; 5 (83): 7–12.
19. Здравоохранение в России. 2017: стат. сб. Росстат. М.; 2017: 170.
20. Arnao V., Acciarresi M., Cittadini E., Caso V. Stroke incidence, prevalence and mortality in women worldwide. Int. J. Stroke. 2016; 11 (3): 287–301.
21. Мешкова К.С., Гудкова В.В., Стаховская Л.В. Факторы риска и профилактика инсульта. Земский врач. 2013; 2 (19).
22. Цукурова Л.А., Бурса Ю.А. Факторы риска, первичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения. Русский медицинский журнал: приложение «Неврология». 2012; 10: 494–498.
23. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю., Шеховцова К.В., Пряникова Н.А., Мешкова К.С., Попов М.В. Госпитальный регистр инсульта: метод. рекомендации. М.; 2006. 24.

RISK FACTORS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE ACCORDING TO THE HOSPITAL REGISTRY IN NALCHIK

A.A. Bykova^{1,2}, V.M. Alifirova², N.G. Brazovskaya²

¹Central Community Hospital, Maysky Municipal District, Kabardino-Balkar Republic, Maysky, Russia;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia

e-mail: alena.bykova.2016@list.ru

The problem of stroke is currently one of the most urgent both in our country and abroad. Every year more than 6 million people are down with stroke worldwide. In the United States stroke is the third leading cause of mortality, in Europe it is the second, and in Russia – the first. In Russia, 450 000 patients are diagnosed with stroke annually. The prevalence of this disease among able-bodied people under 65 increases the cost of the health care budget [1–3]. Currently, ischemic strokes (IS) prevail, their proportion is 80 %. In 2 % of patients, a recurrent stroke develops by the end of the first year after the previous one, in 30 % of patients it happens by the end of the fifth year. In case of a recurrent stroke, the mortality rate increases by 1.5 times. The main task is stroke prevention in order to reduce morbidity, mortality and disability [4].

The purpose of the paper is to study IS risk factors (RF), their frequency, contribution to the disease development and prediction of outcomes of acute cerebrovascular events.

Materials and Methods. The authors studied the prevalence of risk factors in 696 patients. They used the hospital registry in the patient cohort in the Kabardino-Balkar Republic (KBR), the city of Nalchik, during 2016–2017. They analyzed the data from the current registration of IS over the period of two years in patients over 25 years of age, hospitalized to the primary vascular department of the City clinical hospital No. 1 and the Regional Vascular Center of the Republican Clinical Hospital. In general, the authors analyzed 696 cases of ischemic stroke in patients over 25 years of age, and created an electronic data bank.

Results. By means of hospital registry method the most significant risk factors for ischemic stroke were identified in the studied patient cohort. Their effect on the lethal outcome was determined.

Conclusions. The authors identified the risk factors that increased the mortality risk. These are chronic heart failure, atrial fibrillation, asequence, cardiac arrhythmias, diabetes mellitus, and dyslipidemia. Smoking, arterial hypertension, angina pectoris alone do not affect the mortality risk.

Keywords: ischemic stroke, risk factors, atrial fibrillation, arterial hypertension, diabetes mellitus.

References

1. Karpova E.N., Murav'eva V.N., Karpov S.M., Shevchenko P.P., Vyshlova I.A., Dolgova I.N., Khatuaeva A.A. Epidemiologiya i faktory riska razvitiya ishemicheskogo insulta [Epidemiology and risk factors for ischemic stroke]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4: 10 (in Russian).
2. Belyanova N.P., Karpov S.M. Posezonnnoe postuplenie bol'nykh s ONMK v zavisimosti ot vremeni goda [Seasonal admission of patients with cerebrovascular accident depending on the season]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2012; 2: 18–19 (in Russian).
3. Murav'eva V.N., Karpova E.N. Sovremennoe predstavlenie o faktorakh riska i profilaktike ONMK [Modern understanding of risk factors and stroke prevention]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2014; 3 (2): 69–54 (in Russian).
4. Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Profilaktika pervichnykh i povtornykh ishemicheskikh insult'ov: rol' antiagregantnoy terapii [Prevention of primary and repeated ischemic strokes: Role of antiplatelet therapy]. *Consilium Medicum*. 2014; 10: 53–56 (in Russian).
5. Murray C.J.L., Vos T., Lozano R. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2197–2223.
6. Vakhnina N.V. Kognitivnye narusheniya pri arterial'noy gipertenzii [Cognitive impairment in arterial hypertension]. *Meditinskiy sovet*. 2015; 5: 58–64 (in Russian).
7. Arboix A., García-Eroles L., Comes E., Oliveres M., Targa C., Balcells M., Pujadas R., Massons J. Importance of cardiovascular risk profile for in-hospital mortality due to cerebral infarction. *Rev. Esp. Cardiol*. 2008; 61: 1020–1029.

8. Pulik A.R. Rol' faktorov riska mozgovogo insul'ta v razvitii postinsul'noy kognitivnoy nesostoyatel'nosti [The role of cerebral stroke risk factors in post-stroke cognitive failure development]. *Ukrainskiy nevrologicheskiy zhurnal*. 2012; 1 (22): 41–45 (in Russian).
9. Pennlert J., Eriksson M., Carlberg B., Wiklund P.G. Long-term risk and predictors of recurrent stroke beyond the acute phase. *Stroke*. 2014; 45: 1839–1841.
10. Moersch-Rasmussen A., Nacu A., Waje-Andreassen U., Thomassen L., Naess H. Recurrent ischemic stroke is associated with the burden of risk factors. *Acta Neurol. Scand.* 2016; 133: 289–294.
11. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American heart association. *Circulation*. 2013; 127 (1): 143–152.
12. Rolfs A., Fazekas F., Grittner U., Dichgans M., Martus P., Holzhausen M. Acute cerebrovascular disease in the young: the stroke in young Fabry patients study. *Stroke*. 2013; 44 (2): 340–349.
13. Putaala J., Tatlisumak T. Prime time for dissecting the entity of cryptogenic stroke. *Stroke*. 2014; 45 (4): 950–952.
14. Luengo-Fernandez R., Paul N.L.M., Gray A.M., Pendlebury S.T., Bull L.M., Welch S.J.V., Cuthbertson F.C., Rothwell P.M. On behalf of the Oxford Vascular Study. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke 10-year results of the Oxford Vascular Study. *Stroke*. 2013; 44: 2854–2861.
15. Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiologiya insul'ta v Rossii po rezul'tatam territorial'no-populyatsionnogo registra (2009–2010) [Epidemiology of stroke in Russia according to the territorial and population register (2009–2010)]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Insul't*. 2013; 5: 4–10 (in Russian).
16. Stakhovskaya L.V., Kotova S.V. *Insul't* [Stroke]. Moscow; 2014. 25 (in Russian).
17. Kaerova E.V., Zhuravskaya N.S., Matveeva L.V., Shestera A.A. Analiz osnovnykh faktorov riska razvitiya insul'ta [Analysis of the main risk factors for stroke]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 6 (in Russian).
18. Gusev E.I., Martynov M.Yu., Kamchatnov P.R. Ishemicheskiy insul't. Sovremennoe sostoyanie problemy [Ischemic stroke. The current state of the problem]. *Doktor.ru*. 2013; 5 (83): 7–12 (in Russian).
19. *Zdravookhranenie v Rossii. 2017: stat. sb.* [Health care in Russia. 2017: Statistical book]. Rosstat. Moscow; 2017: 170 (in Russian).
20. Arnao V., Acciarresi M., Cittadini E., Caso V. Stroke incidence, prevalence and mortality in women worldwide. *Int. J. Stroke*. 2016; 11 (3): 287–301.
21. Meshkova K.S., Gudkova V.V., Stakhovskaya L.V. Faktory riska i profilaktika insul'ta [Risk factors and stroke prevention]. *Zemskiy vrach*. 2013; 2 (19) (in Russian).
22. Tsukurova L.A., Bursa Yu.A. Faktory riska, pervichnaya profilaktika ostrykh narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya [Risk factors and primary prevention of acute cerebrovascular disorders]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal: prilozhenie «Nevrologiya»*. 2012; 10: 494–498 (in Russian).
23. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Ayriyan N.Yu., Shekhovtsova K.V., Pryanikova N.A., Meshkova K.S., Popov M.V. *Gospital'nyy registr insul'ta: metod. rekomendatsii* [Hospital stroke register: Guidelines]. Moscow; 2006. 24 (in Russian).

УДК 616.12-008.331

DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-42-49

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ МОРДОВИЯ

Э.И. Полозова, И.Е. Трохина, О.Г. Радайкина

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

e-mail: ellanac78@mail.ru

Цель работы – провести анализ заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки населения Республики Мордовия за 2008–2017 гг. и дать региональную медико-социальную оценку данной патологии.

Материалы и методы. Проанализированы данные ФГУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России» и территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Мордовия по заболеваемости язвенной болезнью в Республике Мордовия с 2008 по 2017 г.

Результаты. В работе показано, что язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в Республике Мордовия является распространенным заболеванием. Уровень общей заболеваемости населения в Республике Мордовия в 2008–2017 гг. ниже, чем в РФ, но является одним из самых высоких среди регионов Приволжского округа. Наиболее высокие показатели общей заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки всего населения отмечаются в Чамзинском, Ичалковском, Торбеевском и Теньгушевском районах. Уровень первичной заболеваемости всего населения по Мордовии в целом в течение 2008–2017 гг. был ниже, чем в среднем по районам. Наиболее высокие показатели первичной заболеваемости всего населения – в Ичалковском районе Республики Мордовия. В связи со сложившейся в Республике Мордовия ситуацией, а именно из-за высокой заболеваемости населения язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, необходимо искать пути решения данной проблемы на базе системных мер профилактики. Подобные меры способны оказать влияние на социальные и психологические аспекты здоровья всего проживающего населения.

Выводы. Анализ заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в Республике Мордовия за 2008–2017 гг. демонстрирует целесообразность создания комплексной целевой республиканской программы по снижению уровня заболеваемости, совершенствованию организации диспансеризации, лечебных и диагностических мероприятий, направленных на увеличение комплаентности при проведении лечения и улучшение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: язвенная болезнь, заболеваемость, региональные особенности.

Введение. В Российской Федерации болезни желудочно-кишечного тракта занимают 8-е место среди всех причин временной нетрудоспособности, 7-е – в структуре причин первичного выхода на инвалидность и 5-е – среди причин смертности населения [1]. При этом проблема язвенной болезни (ЯБ) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в гастроэнтерологии, даже несмотря на значительные достижения в исследовании данного заболевания [2]. В настоящее время этой патологией страдает приблизительно 7–10 % взрослого населения в мире.

В развитии ЯБ желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) важным этиологическим фактором является хеликобактериоз. В настоящее время известно, что в Российской Федерации инфицированность *H. pylori* (HP) взрослого населения крайне высока и колеблется от 70 до 92 % в зависимости от региона проживания. Инфицированность населения Приволжского округа также является весьма высокой [3].

Серьезные изменения произошли за последние 15–20 лет в понимании самой сущности ЯБ, методов ее диагностики и лечения.

В последние 10 лет во всех развитых странах отмечается явное снижение распространенности большинства пептических язв ДПК, что связано с довольно эффективным лечением их основной причины – инфекции НР. Известно, что частота осложнений ЯБ продолжает оставаться на высоком уровне, даже несмотря на высокий уровень эффективности медикаментозной терапии, что делает данную проблему социально и медицински значимой [4].

Цель исследования. Провести анализ заболеваемости ЯБЖ и ДПК населения Республики Мордовия за 2008–2017 гг. и дать региональную медико-социальную оценку данной патологии.

Материалы и методы. Проанализированы данные ФГУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Минздравсоцразвития России» и территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Мордовия. Заболе-

ваемость язвенной болезнью в России, Приволжском федеральном округе и Республике Мордовия изучалась с 2008 по 2017 г. Рассмотрены и отображены данные отдельно по районам Республики Мордовия и г. Саранску, а также суммарные показатели по республике в целом. Статистический анализ данных выполнялся с помощью пакета программ Excel, Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение. На первом этапе нашего исследования мы провели сравнительное изучение заболеваемости ЯБ всего населения по Республике Мордовия и Российской Федерации (РФ) в период с 2008 по 2017 г. (рис. 1).

При проведении анализа было установлено, что в целом и по Республике Мордовия, и по России уровень общей заболеваемости ЯБ неуклонно снижается за отчетный период. Выявлено, что в Республике Мордовия заболеваемость снизилась только на 6 %, а в целом по РФ – на 22 %.

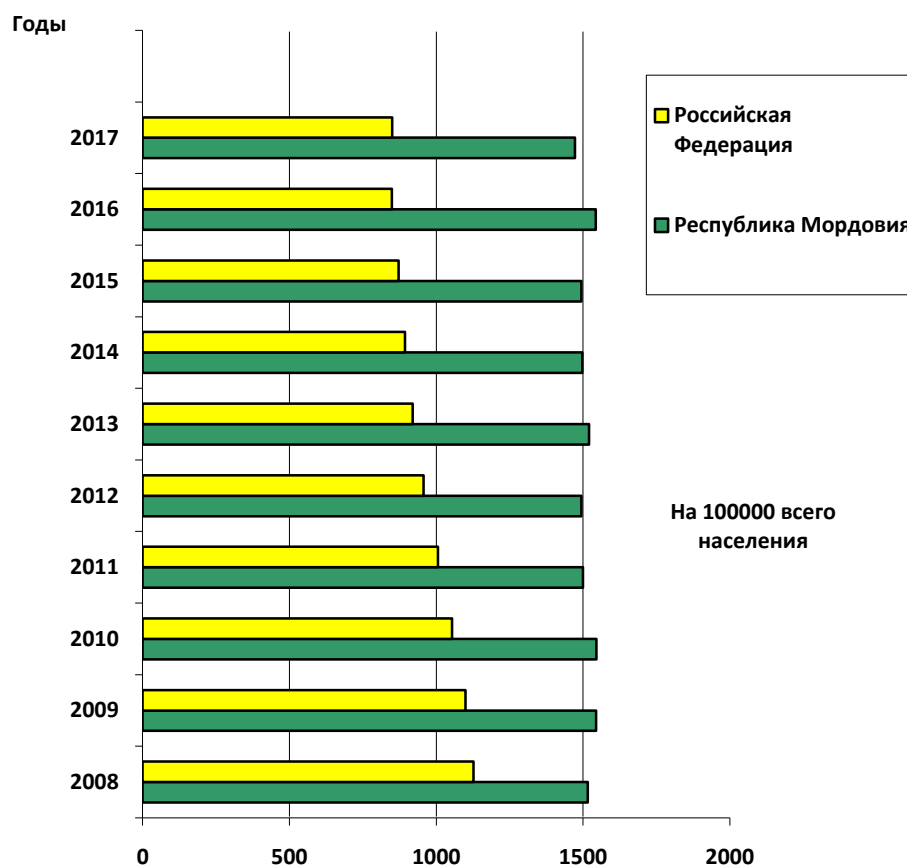


Рис. 1. Общая заболеваемость язвенной болезнью всего населения России и Республики Мордовия

Таблица 1

**Общая заболеваемость язвенной болезнью всего населения
Приволжского федерального округа за 2008-2017 гг. (на 100 000 всего населения)**

Субъект Российской Федерации	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<i>Приволжский федеральный округ</i>	1301,2	1302,2	1264,1	1205,0	1137,9	1085,6	1029,3	1025,0	932,9	1022,1
Республика Башкортостан	1125,0	1123,8	1254,5	1047,5	976,3	953,5	832,0	741,1	104,4	748,8
Республика Марий Эл	1370,8	1372,7	1350,4	1300,4	1351,2	1300,3	1222,7	1389,1	1318,0	1478,2
Республика Мордовия	1538,1	1544,1	1545,3	1499,4	1494,8	1520,8	1497,2	1494,1	1543,6	1472,3
Республика Татарстан	1308,9	1307,2	1224,8	1185,4	1119,1	1023,5	915,7	965,0	950,1	948,0
Удмуртская Республика	1448,3	1449,3	1447,9	1421,4	1326,4	1295,1	1246,8	1330,9	1356,3	1374,1
Чувашская Республика	1849,1	1849,9	1786,7	1407,9	1376,0	1284,8	1241,5	1221,5	1163,6	1171,6
Пермский край	1284,8	1286,6	1174,5	1138,9	1091,2	1009,4	998,9	983,4	966,1	858,7
Кировская область	2413,9	2422,6	2339,0	2294,6	2204,2	2172,6	2080,7	1950,3	1886,1	1816,8
Нижегородская область	662,0	663,7	597,4	579,7	552,1	517,9	502,2	558,3	593,3	661,0
Оренбургская область	1140,9	1140,6	1045,6	1063,4	965,9	920,8	877,3	881,5	952,8	987,6
Пензенская область	1319,5	1322,7	1306,3	1206,9	1133,1	1064,0	1051,8	996,9	997,6	1079,2
Самарская область	1258,5	1258,8	1217,1	1261,5	1066,1	996,3	970,9	972,9	936,2	932,5
Саратовская область	1517,8	1520,2	1498,4	1491,3	1486,4	1456,2	1426,0	1408,2	1398,0	1376,8
Ульяновская область	1320,9	1324,1	1156,9	1199,0	1177,8	1137,1	1062,9	1039,4	1019,5	1006,6

На втором этапе исследования сравнивалась и отслеживалась динамика показателей заболеваемости ЯБ в регионах Приволжского Федерального округа в период с 2008 по 2017 г. (табл. 1). Установлено, что Республика Мордовия занимает второе место по заболеваемости ЯБ и уступает только Кировской области. Несмотря на снижение заболеваемости ЯБ в период с 2008 по 2017 г., в Республике Мордовия она остается доста-

точно высокой по сравнению с другими регионами.

В дальнейшем, на третьем этапе исследования, мы оценивали и сравнивали показатели заболеваемости ЯБ 22 районов Республики Мордовии и г. Саранска. При оценке общей заболеваемости ЯБ населения по данным обращаемости в лечебно-профилактические учреждения на 1000 населения (табл. 2) мы установили, что в целом общая заболевае-

мость с 2008 г. снижается. Также было определено, что в 2017 г. наблюдается незначительный рост заболеваемости в районах Республики Мордовия. Самая высокая заболеваемость отмечена в Чамзинском районе. В 2017 г. она составила 33,1 случая на 1000 населения. На втором месте – Теньгушевский район (заболеваемость 31,5 случая на 1000 населения), затем – Краснослободский и Торбеевский районы с показателями

заболеваемости 23,6 случая на 1000 населения. Самая низкая заболеваемость наблюдается в Зубово-Полянском районе – 6,3 случая на 1000 населения. По г. Саранску динамика остается положительной, показатели общей заболеваемости продолжают снижаться. В 2008 г. заболеваемость ЯБ по г. Саранску составляла 17,3, а в 2017 г. – 13,1 случая на 1000 населения. Таким образом, показатель заболеваемости снизился на 24 %.

Таблица 2

Заболеваемость язвенной болезнью населения Республики Мордовия по данным обращаемости в лечебно-профилактические учреждения (на 1000 населения)

Район	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Ардатовский	13,1	10,4	9,1	7,4	8,4	7,4	7,1	6,9	6,6	7,1
Атюрьевский	16,4	16,5	17,1	15,1	16,2	17,8	17,7	17,6	17,2	20,8
Атяшевский	14,4	14,9	15,5	14,0	15,6	14,6	15,7	18,6	19,8	19,8
Б.-Березниковский	19,7	18,0	18,0	17,8	18,4	18,4	18,0	17,8	17,4	18,2
Б.-Игнатовский	15,2	18,0	18,6	17,8	18,5	16,6	16,1	18,2	20,4	22,8
Дубенский	11,9	12,7	11,8	11,3	11,8	12,7	12,4	13,4	18	21,8
Ельниковский	3,2	8,0	7,5	7,2	6,9	6,5	7,2	7,0	6,9	7,3
З.-Полянский	5,6	7,1	7,1	6,6	5,9	6,0	6,1	6,2	6,3	6,3
Инсарский	8,5	10,0	8,4	7,1	7,4	8,4	7,4	7,7	7,1	7,4
Ичалковский	12,7	14,5	12,4	12,3	12,4	11,1	10,1	10,7	20,6	20,7
Кадошкинский	9,3	9,2	8,6	8,2	8,8	9,8	9,3	9,5	10	11,4
Ковылкинский	13,4	13,7	16,4	13,5	14,9	15,2	14,9	14,6	15,7	16,1
Кочкуровский	10,0	9,8	9,0	8,2	7,9	7,4	20,4	10,1	8,3	8,5
Краснослободский	16,2	17,5	18,2	18,4	20,2	21,1	21,2	17,5	22,4	23,6
Лямбирский	9,8	9,8	9,6	9,2	9,0	11,4	5,2	5,5	6,6	8,7
Ромодановский	17,9	16,9	17,6	17,6	16,1	15,7	15,6	14,5	15,3	17
Рузаевский	17,2	17,2	17,9	16,6	17,7	16,6	16,4	16,8	17,3	17,8
С.-Шайговский	11,0	10,9	11,4	10,2	12,3	9,4	9,4	10,7	9,4	9,9
Темниковский	11,2	11,3	11,2	9,2	10,2	11,2	10,8	10,3	9,8	9,4
Теньгушевский	16,1	17,3	22,0	19,9	22,8	22,5	24,2	27,5	29,8	31,5
Торбеевский	19,9	20,3	23,7	19,6	20,8	20,4	20,4	20,4	22,2	23,6
Чамзинский	25,6	26,5	27,2	27,8	28,0	28,5	29,3	25,8	30,8	33,1
Всего по районам	13,7	14,2	14,6	13,6	14,2	14,2	14,0	14,6	14,8	16
Саранск	17,3	17,3	16,7	17,0	16,4	16,8	16,2	15,3	15,9	13,1
Мордовия	15,1	15,4	15,5	14,9	15,1	15,2	14,9	14,9	15,4	14,8

За последнее десятилетие произошла значительная трансформация как в клинической, так и в эндоскопической картине ЯБ. Особенно изменения коснулись характера течения ЯБ: сократились сроки репарации язв, существенно снизилась частота их рецидивирования и формирования осложнений [5]. Всему этому способствовали ранее проведенные исследования, которые позволили разработать необходимые стандарты диагностики и лечения ЯБ, ассоциированной с НР-инфекцией. Также произошло расширение диагностических возможностей в амбулаторной службе, которые дают возможность своевременно проводить необходимое эндоскопическое обследование и определять носительство хеликобактериоза [6]. Проводимые мероприятия, безусловно, влияют на состояние общей и первичной заболеваемости ЯБ населения и в Республике Мордовия, что отражается в тенденции к снижению ее уровня.

Характер течения данной патологии демонстрирует уровень общей заболеваемости ЯБ (частые случаи возникновения рецидивирования или развитие осложнений заставляют больного обращаться за квалифицированной медицинской помощью). Первичная заболеваемость характеризует появление новых случаев заболевания ЯБ, что представляет интерес для выявления целевой возрастной группы для профилактики язвообразования [7, 8].

При анализе заболеваемости ЯБ, установленной впервые в жизни в лечебно-профилактических учреждениях (табл. 3), было выявлено, что на протяжении всего периода (с 2008 по 2017 г.) прослеживается тенденция к снижению заболеваемости. Отрицательная динамика прослеживается в Ичалковском и Дубенском районах. Так, заболеваемость в Ичалковском районе к 2017 г. выросла в 5 раз и составляла 6,2 случая на 1000 населения, а в Дубенском – в 2 раза и составляла 3,5 случая на 1000 населения.

Нами замечено, что наблюдаются скачки роста заболеваемости в Торбеевском районе

в 2010 г. и Дубенском районе в 2016 г. Показатели заболеваемости выросли с 1,9 и 1,8 до 5,0 и 5,2 на 1000 населения соответственно, т.е. увеличились в 2,5 раза.

При сравнении эпидемиологических данных в районах Республики Мордовия было выявлено, что общая и первичная заболеваемость ЯБЖ и ДПК превышает таковую по Мордовии в целом. В таких районах, как Чамзинский, Ичалковский, Торбеевский, Теньгушевский, показатели как общей, так и первичной заболеваемости ЯБЖ и ДПК в период с 2008 по 2017 г. являются довольно высокими. В результате наиболее неблагоприятным районом можно считать Чамзинский. Общая заболеваемость ЯБЖ и ДПК населения в этом регионе в течение десяти последних лет продолжает увеличиваться, и показатели превышают уровень по Мордовии в целом в 1,5–2,0 раза.

В Ичалковском районе отмечается рост первичной заболеваемости взрослого населения и всего населения. Из этого следует, что ежегодно в данном районе выявляется значительное количество новых случаев заболевания и прослеживается динамика роста их количества. Данные общей заболеваемости являются стабильно высокими, и отсутствие их снижения свидетельствует о частом рецидивирующем течении ЯБ.

В Торбеевском и Теньгушевском районах в изучаемый десятилетний период наблюдается некоторая положительная динамика в виде снижения общей и первичной заболеваемости ЯБ всего населения. При этом показатели заболеваемости остаются выше средних по Республике Мордовия в 1,1–1,9 раза.

Таким образом, анализ заболеваемости ЯБЖ и ДПК в Республике Мордовия за 2008–2017 гг. демонстрирует целесообразность создания комплексной целевой республиканской программы, направленной на снижение заболеваемости ЯБ, совершенствование организации диспансеризации, лечебных и диагностических мероприятий по увеличению комплаентности при проведении лечения и улучшению качества жизни пациентов.

Таблица 3

**Заболеваемость язвенной болезнью, установленной впервые в жизни
в лечебно-профилактических учреждениях (на 1000 населения)**

Район	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Ардатовский	0,6	0,5	0,4	0,4	0,3	0,7	0,1	0,1	0,1	0,6
Атюрьевский	0,5	0,4	0,6	0,5	0,6	2,0	0,5	0,8	1,2	1,2
Атяшевский	1,0	1,1	1,7	1,6	2,4	0,7	1,5	1,3	1	0,8
Б.-Березниковский	2,5	1,0	1,2	1,6	1,5	1,6	1,2	1,2	1,2	2,2
Б.-Игнатовский	1,9	3,1	2,3	1,6	1,3	0,4	0,9	1,5	3,9	2,6
Дубенский	1,8	1,3	1,4	1,8	0,8	1,2	0,6	1,4	5,2	3,5
Ельниковский	1,2	1,0	1,6	1,3	0,7	0,7	0,7	0,7	0,5	0,9
З.-Полянский	1,8	1,7	1,4	0,8	0,3	0,2	0,3	0,5	0,4	0,2
Инсарский	0,3	0,2	0,9	1,0	0,9	0,4	0,8	0,7	2,5	0,4
Ичалковский	1,2	1,7	1,6	1,9	1,9	1,4	1,0	1,2	4,7	6,2
Кадошкинский	0,5	0,5	0,1	1,1	1,1	0,9	0,1	0,4	0,7	1,6
Ковылкинский	1,1	1,1	0,8	1,0	1,4	0,9	0,6	0,6	0,6	0,5
Кочкуровский	1,6	0,7	0,7	0,6	0,9	0,5	0,8	0,9	1,7	0,7
Краснослободский	1,7	1,8	1,7	1,3	1,7	1,4	1,2	0,9	0,8	1,3
Лямбирский	0,8	0,9	0,5	0,5	0,6	1,0	0,5	0,3	0,2	0,5
Ромодановский	1,7	1,5	0,8	1,0	0,7	0,3	0,6	0,4	1,3	1,9
Рузаевский	1,8	1,7	1,7	1,3	1,0	1,2	1,5	1,2	1,2	0,5
С.-Шайговский	1,3	1,5	1,7	0,8	1,3	0,8	0,5	1	0,4	0,6
Темниковский	0,3	1,2	0,7	0,3	0,5	0,3	1,1	1,1	0,3	0,1
Теньгушевский	0,9	1,6	1,2	1,4	1,7	1,5	2,5	2,1	1,9	2
Торбеевский	1,9	2,2	5,0	1,1	1,4	0,7	1,1	1,5	1,8	1,7
Чамзинский	2,2	2,2	1,5	1,2	0,9	1,0	1,5	1	0,6	0,6
Всего по районам	1,4	1,4	1,4	1,1	1,0	0,9	0,9	0,9	1,1	1,1
Саранск	1,2	1,6	1,6	1,7	1,6	1,6	1,3	1,4	1,2	0,9
Мордовия	1,3	1,5	1,5	1,3	1,3	1,2	1,1	1,1	1,2	1

Выводы:

1. Язвенная болезнь в Республике Мордовия является распространенным заболеванием. Уровень общей заболеваемости всего населения в целом в Республике Мордовия в течение 2008–2017 гг. был ниже, чем в РФ, но являлся одним из самых высоких среди регионов Приволжского округа.

2. Наиболее высокие показатели общей заболеваемости ЯБЖ и ДПК всего населения – в Чамзинском, Ичалковском, Торбеевском и Теньгушевском районах.

3. Уровень первичной заболеваемости всего населения по Мордовии в целом в течение 2008–2017 гг. был ниже, чем в среднем по районам. Самые высокие показатели пер-

вичной заболеваемости ЯБ всего населения отмечаются в Ичалковском районе Республики Мордовия.

4. В связи со сложившейся в Республике Мордовия ситуацией, а именно из-за высокой заболеваемости населения язвенной болез-

нью желудка и двенадцатиперстной кишки, необходимо искать пути решения данной проблемы на базе системных мер профилактики, способных влиять на социальные и психологические аспекты здоровья всего проживающего населения.

Литература

1. *Ширинская Н.В.* Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в Российской Федерации. Заболеваемость и смертность. Дальневосточный медицинский журнал. 2016; 3: 105–109.
2. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л.* Гастроэнтерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2015. 480.
3. *Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Маев И.В.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 6: 40–54.
4. *Полозова Э.И., Трохина И.Е., Куркина Н.В., Горшенина Е.И.* Оценка эффективности применения комбинированной терапии в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Современные проблемы науки и образования. 2017; 3. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26519> (дата обращения: 24.04.2019)
5. *Полозова Э.И., Трохина И.Е.* Пути повышения эффективности лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Научное обозрение. Медицинские науки. 2018. 2: 24–28.
6. *Стяжкина С.Н., Бекмачева Е.С., Грузда А.М.* Структура заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Международный студенческий вестник. 2015; 2. URL: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=12163> (дата обращения: 18.04.2019).
7. *Niv J., Boltin D.* Secreted and membrane bound mucins and idiopathic peptic ulcer disease. Digestion. 2012; 86: 258–263.
8. *O'Connor A., Molina-Infante J., Gisper J.P., O'Morain C.* Treatment of Helicobacter pylori infection 2013. Helicobacter. 2013; 18: 58–65.

REGIONAL CHARACTERISTICS OF PEPTIC ULCER IN THE REPUBLIC OF MORDOVIA

E.I. Polozova, I.E. Trokhina, O.G. Radaykina

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

e-mail: ellanac78@mail.ru

The purpose of the work is to analyze the incidence of gastroduodenal ulcer in the Republic of Mordovia in 2008–2017, and to give regional medical and social assessment of the pathology.

Materials and Methods. The authors analyzed the data of the Scientific Research Institute for Organization and Informatization of Healthcare of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation and the Regional office of the Federal State Statistics Service in the Republic of Mordovia on the incidence of peptic ulcer disease in the Republic of Mordovia between 2008 and 2017.

Results. The paper shows that in the Republic of Mordovia gastroduodenal ulcer is a common disease. The overall morbidity rate in the Republic of Mordovia in 2008–2017 was lower than in the Russian Federation, but it was one of the highest among the Volga region districts. The highest rates of overall morbidity rate of gastroduodenal ulcer were observed among the population of the Chamzinsky, Ichalkovsky, Torbeevsky and Tengushevsky districts. Between 2008–2017, the level of primary morbidity among the population of Mordovia as a whole was lower than the average rate in the districts. The highest rates of primary morbidity of the population were in the Ichalkovsky district of the Republic of Mordovia. Due to the current situation in the Republic of Mordovia, namely, the high rate of gastroduodenal ulcer, it is necessary to look for ways to solve the problem by means of systemic preventive measures. Such measures can influence social and psychological aspects of health of the entire population.

Conclusions. Analysis of gastroduodenal ulcer rate in the Republic of Mordovia in 2008–2017 demonstrates the necessity of comprehensive target republican program on the reduction of the disease level, improvement of clinical examination as well as therapeutic and diagnostic measures aimed at increasing patients' compliance during treatment and improving the quality of their life.

Keywords: peptic ulcer, incidence, regional characteristics.

References

1. Shirinskaya N.V. Yazvennaya bolezni' zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki v Rossiyskoy Federatsii. Zabolevaemost' i smertnost' [Gastroduodenal ulcer in the Russian Federation. Morbidity and mortality]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 3: 105–109 (in Russian).
2. Ivashkin V.T., Lapina T.L. *Gastroenterologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Gastroenterology. National guidance]. Moscow: GEOTAR – Media; 2015. 480 (in Russian).
3. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V. Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu yazvennoy bolezni [Diagnostics and treatment of peptic ulcer: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 6: 40–54 (in Russian).
4. Polozova E.I., Trokhina I.E., Kurkina N.V., Gorshenina E.I. Otsenka effektivnosti primeneniya kombinirovannoy terapii v kompleksnom lechenii yazvennoy bolezni dvenadtsatiperstnoy kishki [Efficiency of combined therapy in the complex treatment of duodenal ulcer]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 3. Available at: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26519> (accessed: 24.04.2019) (in Russian).
5. Polozova E.I., Trokhina I.E. Puti povysheniya effektivnosti lecheniya yazvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki [Ways to improve the treatment of gastroduodenal ulcer]. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2018. 2: 24–28 (in Russian).
6. Styazhkina S.N., Bekmacheva E.S., Gruzda A.M. Struktura zabolevaemosti yazvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki [Morbidity patterns of gastroduodenal ulcer]. *Mezhdunarodnyy studentskiy vestnik*. 2015; 2. Available at: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=12163> (accessed: 18.04.2019) (in Russian).
7. Niv J., Boltin D. Secreted and membrane bound mucins and idiopathic peptic ulcer disease. *Digestion*. 2012; 86: 258–263.
8. O'Connor A., Molina-Infante J., Gisper J.P., O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2013. *Helicobacter*. 2013; 18: 58–65.

УДК 616.379.008.61

DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-50-56

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

О.И. Терехова

*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызская Республика*

e-mail: terehova7889@mail.ru

Сахарный диабет представляет собой одну из глобальных проблем современности. Часто при недостаточно эффективном лечении диабет может значительно ухудшить жизнь пациентов, что приводит к ранней инвалидизации и преждевременной смерти из-за развития сосудистых осложнений. На сегодняшний день достоверно установлено, что диабетические осложнения не только чаще развиваются у пациентов, заболевших в детстве, но и имеют широкую распространенность среди детей подросткового возраста.

Цель исследования – изучить распространенность диабетической нефропатии среди детей и подростков в Кыргызской Республике.

Материалы и методы. Был обследован 131 ребенок, госпитализированный в отделение эндокринологии Национального центра охраны материнства и детства (НЦОМиД) в период с января 2017 г. по декабрь 2018 г. с диагнозом «сахарный диабет 1 типа».

Материалы и методы. Результаты обработаны методом вариационной статистики с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

Результаты. Диабетическая нефропатия выявлена у 60 больных, что составляет 46 % от общего числа обследованных. Чаще дети с осложнениями в отделение поступали из г. Бишкека (28 %). Анализ данных показал, что мальчиков было 62 %, а девочек – 38 %. Частота выявления диабетической нефропатии находилась в прямой зависимости от возраста больного в момент обследования. Возраст 15–17 лет является критическим для больного, так как в это время происходит переход диабетической нефропатии из ее скрытой формы в клинически выраженные III и IV стадии.

Выводы. Диабетическая нефропатия редко диагностируется у детей до 10-летнего возраста и при длительности течения диабета до трех лет; пубертатный период является одним из ведущих факторов риска ее развития; переход от функциональных к клиническим стадиям происходит в возрасте 12–17 лет и при длительности течения диабета 12–15 лет.

Ключевые слова: дети и подростки, диабетическая нефропатия, сахарный диабет.

Введение. Сахарный диабет (СД) представляет собой одну из глобальных проблем современности. Он является самой распространенной эндокринной патологией у детей (60–70 % в структуре эндокринных заболеваний) [1, 2]. По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2017 г. в мире насчитывалось 425 млн больных СД, а к 2040 г. их количество достигнет 642 млн [3]. По прогнозам ВОЗ, сделанным в 2000 г., число заболевших на планете к 2035 г. должно было составить 360 млн чел. Гигантская цифра была достигнута намного раньше: уже в 2011 г. [4, 5].

При недостаточно эффективном лечении СД может значительно ухудшить жизнь па-

циентов, приводит к ранней инвалидизации и преждевременной смерти из-за развития сосудистых осложнений. Хроническая гипергликемия сочетается с повреждением различных органов, особенно нервной системы, почек и органа зрения [6, 7].

По данным эпидемиологических исследований, ежегодный прирост составляет 5–9 % от общего числа больных, причем каждые 15 лет число больных СД удваивается [8]. В Российской Федерации распространенность диабетической нефропатии (ДН) в начале XXI в. составляла 19 %, что отражало лишь регистрируемые данные (фактические наверняка превышали этот процент) [9, 10].

А уже в 2014 г., по данным Государственного регистра Российской Федерации, распространенность ДН при СД 1 типа составила в среднем около 30 % [11].

По распространенности заболевания с неуклонной тенденцией к росту, высокой частоте инвалидизации и смертности работоспособной части населения сахарный диабет занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и стойко держит первое место среди причин развития слепоты и почечной недостаточности [12].

На сегодняшний день достоверно установлено, что диабетические осложнения не только чаще развиваются у больных, заболевших в детстве, но и имеют широкую распространенность среди детей подросткового возраста [13, 14].

Согласно данным эпидемиологических исследований, в случае развития сахарного диабета в детском возрасте продолжительность жизни составляет в среднем около 30 лет, т.е. 50 % от средней в популяции. У больных с более поздним началом диабета (после 20 лет) продолжительность жизни составляет в среднем около 70 % от таковой здорового человека [15].

В настоящее время эффективная первичная профилактика сахарного диабета отсутствует, а использование наиболее совершенных методов лечения и способов самоконтроля, направленных на достижение у больного состояния хронической нормогликемии, несмотря на связанные с этим значительные материальные и моральные затраты, не гарантирует стабилизации развития диабетических нарушений, не говоря уже об излечении.

Поэтому следует считать, что при существующих идеологических подходах проблема сахарного диабета еще долго будет сохранять свою актуальность. На сегодняшний день ясно, что сама острота создавшейся ситуации, обусловленная большим числом больных, неуклонным ростом заболеваемости, фатальностью развития осложнений, настойчиво требует рационального пересмотра существующих и разработки новых теоретических концепций, касающихся главных вопросов этиологии и патогенеза сахарного

диабета и способствующих изысканию способов адекватной профилактики и лечения больных детей [16, 17].

В последние годы в Кыргызстане отмечается рост заболеваемости детей сахарным диабетом. В связи с этим возросло значение поздних осложнений диабета. Своевременное выявление специфических осложнений диабета на ранних стадиях позволило бы принять адекватные меры для профилактики их прогрессирования.

На сегодня отсутствуют данные о распространенности ДН у детей с СД 1 типа в Кыргызской Республике, что стало основным поводом для проведения данного исследования.

Цель исследования. Изучение распространенности диабетической нефропатии у детей и подростков в Кыргызской Республике.

Материалы и методы. Объектом исследования стал 131 ребенок в возрасте от 6 до 18 лет (средний возраст $11,4 \pm 2,3$ года) с сахарным диабетом 1 типа, госпитализированный в отделение эндокринологии Национального центра охраны материнства и детства (НЦОМид) в период с января 2017 г. по декабрь 2018 г. Диагноз СД 1 типа верифицирован на основании общепринятых международных критериев, а диагноз ДН подтверждался на основании жалоб, биохимических анализов крови и трехкратного исследования суточной мочи на микроальбуминурию [18].

Материал обработан методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows 6.0).

Результаты и обсуждение. Диабетическая нефропатия выявлена у 60 больных, что составляет 46 % от общего числа обследованных. Полученные данные полностью согласуются с результатами, представленными большинством зарубежных и отечественных авторов.

I и II стадии диабетической нефропатии установлены у 46 (77,6 %) пациентов, III и IV стадии – у 14 (22,4 %).

Чаще дети с осложнениями поступали в отделение из Бишкека (28 %), Чуйской

(28 %), Иссык-Кульской (17 %) и Таласской (14 %) областей, реже из Баткенской (3 %), Джалал-Абадской (3 %) и Нарынской (7 %) областей (рис. 1). Дети из Ошской области не были зарегистрированы. Скорее всего это было связано с тем, что в г. Ош есть специализированное детское эндокринологическое отделение.

Анализ данных показал, что мальчиков было 62 %, а девочек – 38 %. Следовательно, в дальнейшем мы можем рассматривать пол больного в качестве фактора риска развития ДН.

Частота выявления ДН находилась в прямой зависимости от возраста больного в момент обследования (рис. 2).

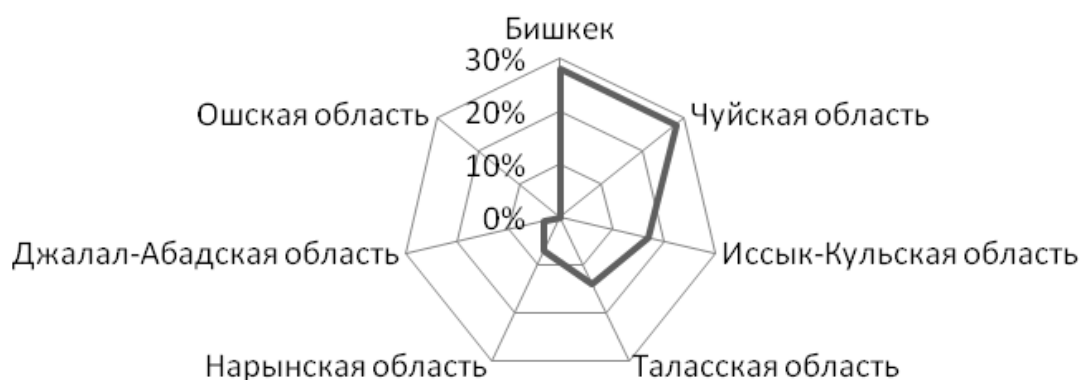


Рис. 1. Распределение диабетической нефропатии по областям

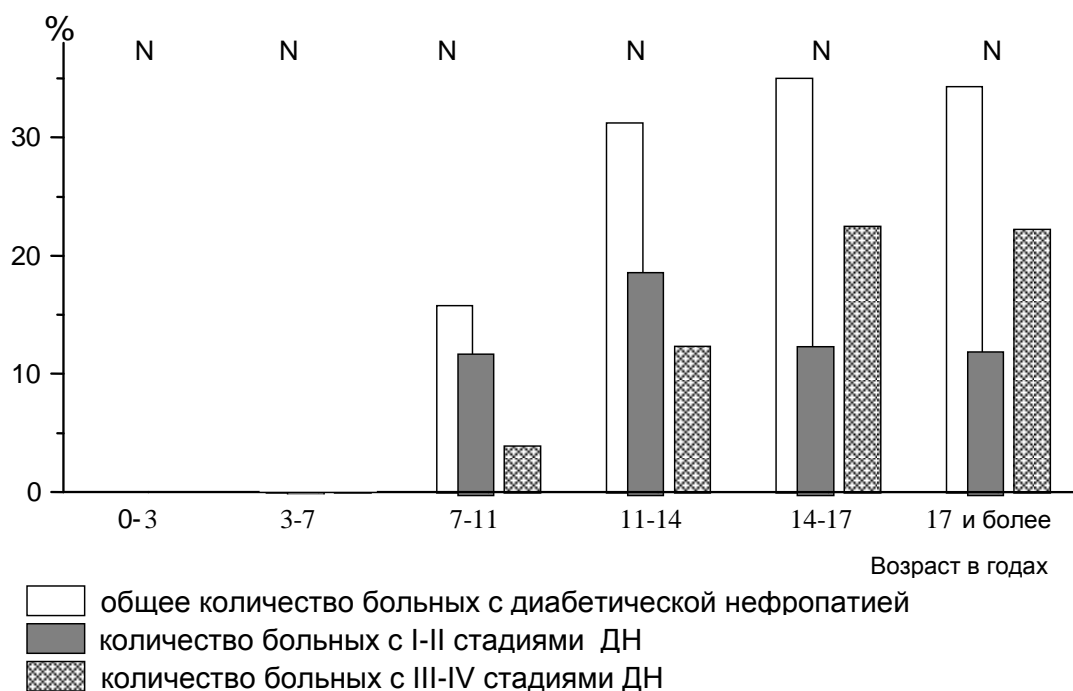


Рис. 2. Частота выявления ДН в зависимости от возраста больного к началу обследования

Как видно из рис. 2, у детей до 6 лет ДН не диагностировалась. В возрасте 7–12 лет ДН выявлялась в единичных случаях (26 %) и проявлялась в основном в виде микроальбуминурии без развития других клинических симптомов.

С увеличением возраста частота выявления диабетической нефропатии постепенно возрастала. Эти данные со всей очевидностью свидетельствуют о наличии прямой взаимосвязи между прогрессированием диабетической нефропатии и пубертатным периодом в развитии ребенка. По всей вероятности, пубертатный период в развитии ребенка можно отнести к одному из важных факторов риска развития или дальнейшего прогрессирования диабетических микроангиопатий у больных с манифестацией СД I типа в детском возрасте.

В дальнейшем прямо пропорционально увеличению возраста происходит рост числа больных с ДН. Следовательно, возраст больного является одним из факторов, влияющих как на развитие, так и дальнейшее прогрессирование диабетической нефропатии.

Возраст 15–17 лет является критическим для больного, так как именно в этот период его жизни происходит переход диабетической нефропатии из ее скрытой формы в клинически выраженные III и IV стадии.

Учитывая неоднородность имеющихся данных, а также отсутствие проспективных исследований, посвященных отдаленному прогнозу сахарного диабета у больных, заболевших в детском возрасте, нами изучено влияние длительности течения диабета на развитие ДН. Мы обнаружили наличие прямой достоверной зависимости между длительностью существования сахарного диабета и частотой выявления диабетической нефропатии. Так, у больных с длительностью заболевания до 6 лет ДН устанавливалась лишь в единичных случаях, причем при длительности до 3 лет она вообще не диагностировалась.

При длительности болезни от 7 лет и более происходил постепенный рост частоты выявления ДН от 13,4 до 44,3 %.

Таким образом, на основании приведенных выше данных можно сделать следующие заключения. Во-первых, диабетическая неф-

ропатия развивается только у 40–44,3 % больных и напрямую зависит от возраста больных и длительности заболевания. Во-вторых, формирование диабетической нефропатии представляет собой довольно длительный и сложный процесс перехода от функциональных до клинически выраженных стадий. По-видимому, формирование диабетической нефропатии заканчивается к 16–20 годам существования сахарного диабета. Подобное заключение сделано на основании сравнения динамики изменений и под влиянием длительности болезни.

Для доказательства выдвинутого предположения обследованные больные были разделены на две группы в зависимости от тяжести диабетической нефропатии. За основной критерий тяжести ДН нами выбран уровень протеинурии, так как, во-первых, он является единственным признаком, который можно оценить количественно с момента манифестации сахарного диабета. Во-вторых, по мнению большинства исследователей, протеинурия наиболее точно отражает все патологические процессы, происходящие в почках при диабете. В-третьих, на основании этого показателя построены все существующие ныне классификации диабетической нефропатии. Протеинурия согласно общепринятой методике разделена на две степени тяжести в зависимости от количества белка в моче. Средняя степень протеинурии устанавливается при количестве белка в моче от 0,3 до 1,0 г/л/сут, тяжелая – больше 1,0 г/л/сут.

Мы сознательно не включили в группу больных с ДН пациентов с повышенным уровнем микроальбумина в моче по нескольким причинам:

1) на основании только повышенной микроальбуминурии нельзя с большой степенью достоверности установить диабетическую нефропатию без подтверждения диагноза другими методами исследования;

2) микроальбуминурия не может служить показателем тяжести процессов, происходящих в почках;

3) на основании определения микроальбумина в моче трудно судить о влиянии возраста и длительности заболевания на частоту выявления диабетической нефропатии.

Увеличение частоты выявления диабетической нефропатии происходит до 16–20 лет существования диабета. При этом отчетливо видно, что если при длительности диабета до 10–12 лет прирост количества больных с ДН происходит за счет выявления больных со средней и тяжелой степенью протеинурии, то после 12 лет существования болезни в структуре ДН начинает преобладать только ее тяжелая степень. Поэтому можно предположить, что при длительности заболевания 13–15 лет прирост частоты ДН происходит не за счет выявления новых ее случаев, а за счет развития у больных со средней степенью протеинурии клинических симптомов почечного специфического синдрома. Это подтверждается тем, что после 16 лет существования диабета резко уменьшается количество больных со средней степенью протеинурии и

происходит заметное увеличение больных с тяжелой степенью протеинурии.

Выводы:

1. Диабетическая нефропатия установлена у 46 % больных с сахарным диабетом 1 типа.
2. Отмечается ряд общих закономерностей в развитии и проявлении диабетической нефропатии:
 - а) редко диагностируется у детей до 10-летнего возраста и с длительностью диабета до 3 лет;
 - б) пубертатный период является одним из ведущих факторов риска ее развития;
 - в) переход от функциональных к клиническим стадиям происходит в возрасте 12–17 лет и при длительности диабета 12–15 лет.

Литература

1. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000; 355: 253–259.
2. Management of diabetes: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2010.
3. International Diabetes Federation. URL: <http://www.diabetesatlas.org/> (дата обращения: 28.03.2018).
4. *Тумова Л.Я.* Основные направления совершенствования нефрологической и диализной помощи населению Иркутской области на 2009–2011 годы. *Менеджер здравоохранения*. 2008; 10: 43–48.
5. *Kern E.F., Erhard P., Sun W., Genuth S., Weiss M.F.* Early Urinary Markers of Diabetic Kidney Disease: A Nested Case-Control Study From the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55 (5): 824–834.
6. *Brownlee M.* The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54: 1615–1625.
7. *Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I.* Type 2 diabetes and vascular complications: a pathophysiologic view. *Biomedical Research*. 2010; 21 (2): 147–155.
8. *Кошель Л.Б.* Распространенность диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом в республике Татарстан. *Сахарный диабет*. 2004; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/journal/n/saharnyy-diabet> (дата обращения: 05.04.2018).
9. *Шестакова М.В.* Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России. *Сахарный диабет*. 2001; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/journal/n/saharnyy-diabet> (дата обращения: 05.04.2018).
10. National Kidney Disease Education Program. URL: http://nkdep.nih.gov/professionals/chronic_kidney_disease.htm (дата обращения: 05.02.2018).
11. *Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я.* Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом: проект. М.; 2014.
12. *Дедов И.И.* Государственный регистр сахарного диабета: распространенность инсулинзависимого диабета и его осложнений. *Проблемы эндокринологии*. 1997; 43 (6): 10–13.
13. *Keane W.E., Eknoyan G.* Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination: a position paper of the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Diseases*. 1999; 33: 1004–1011.
14. *Mohammadi-Karakani A., Asgharzadeh-Haghighi S., Ghazi-Khansari M., Hosseini R.* Determination of urinary enzymes as a marker of early renal damage in diabetic patients. *J. Clin. Lab. Anal.* 2007; 21 (6): 413–417.

15. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: приложение к журналу «Сахарный диабет» № 3, 2011. 5-е изд. М.; 2011.
16. Орлова Г.М. Хронический гломерулонефрит у больных разных этнических групп. Материалы 6-й конференции Российского диализного общества и 8-го Международного нефрологического семинара. Нефрология и диализ. 2011; 13: 3: 359–360.
17. Хамнуева Л.Ю. Сахарный диабет и почки: пособие для врачей. Иркутск: ГБОУ ВПО ИГМУ Министрства здравоохранения России; 2012. 54.
18. Бова А.А. Хроническая почечная недостаточность и хроническая болезнь почек: соотношение терминов. Военная медицина. 2012; 1: 25–34.

PREVALENCE OF DIABETIC NEPHROPATHY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE KYRGYZ REPUBLIC

O.I. Terekhova

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

e-mail: terekhova7889@mail.ru

Nowadays diabetes mellitus is one of the global problems. Due to insufficiently effective treatment, diabetes can significantly worsen the life of patients, which leads to early disability and premature death caused by vascular complications. Today, it is clear that diabetic complications not only develop more often in patients who fell ill in their childhood, but also are widespread among adolescents.

The purpose of the paper is to study the prevalence of diabetic nephropathy among children and adolescents in the Kyrgyz Republic.

Materials and Methods. The authors examined 131 children, hospitalized to the Department of Endocrinology, the National Center for Maternity and Childhood Protection between January 2017 and December 2018 and diagnosed with diabetes mellitus, type 1

The results were processed by variation statistics technique using the statistical analysis software package (Statistica for Windows v. 6.0).

Results. Diabetic nephropathy was detected in 60 patients (46 %). Complications were observed more often in children from Bishkek (28 %). Data analysis showed that boys prevailed (62 % boys and 38 % girls). The frequency of diabetic nephropathy directly depended on the age of the patient during examination. The critical age for patients was 15–17 years old, since at that age the transition of diabetic nephropathy from its latent form to clinically expressed stages III and IV was observed.

Conclusions. Diabetic nephropathy is rarely diagnosed in children under 10 years of age and in case of diabetes duration up to 3 years; puberty is one of the leading risk factors in its development; the transition from functional to clinical stages occurs at the age of 12–17 and in case of diabetes duration for 12–15 years.

Keywords: children and adolescents, diabetic nephropathy, diabetes mellitus.

References

1. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000; 355: 253–259.
2. *Management of diabetes*: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2010.
3. *International Diabetes Federation*. Available at: <http://www.diabetesatlas.org/> (accessed: 28.03.2018).
4. Titova L.Ya. Osnovnye napravleniya sovershenstvovaniya nefrologicheskoy i dializnoy pomoshchi naseleniyu Irkutskoy oblasti na 2009–2011 gody [The main directions of improving nephrological and dialysis care for the population of the Irkutsk region (2009–2011)]. *Menedzher zdravookhraneniya*. 2008; 10: 43–48 (in Russian).
5. Kern E.F., Erhard P., Sun W., Genuth S., Weiss M.F. Early Urinary Markers of Diabetic Kidney Disease: A Nested Case-Control Study From the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Am. J. Kidney Dis*. 2010; 55 (5): 824–834.

6. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54: 1615–1625.
7. Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I. Type 2 diabetes and vascular complications: a pathophysiologic view. *Biomedical Research*. 2010; 21 (2): 147–155.
8. Koshelev L.B. Rasprostranennost' diabeticheskoy nefropatii u bol'nykh sakharnym diabetom v respublike Tatarstan [Diabetic nephropathy prevalence in patients with diabetes mellitus in the Republic of Tatarstan]. *Sakharnyy diabet*. 2004; 2. Available at: <https://cyberleninka.ru/journal/n/saharnyy-diabet> (accessed: 05.04.2018) (in Russian).
9. Shestakova M.V. Diabeticheskaya nefropatiya: sostoyanie problemy v mire i v Rossii [Diabetic nephropathy: State of the problem in the world and in Russia.]. *Sakharnyy diabet*. 2001; 3. Available at: <https://cyberleninka.ru/journal/n/saharnyy-diabet> (accessed: 05.04.2018) (in Russian).
10. *National Kidney Disease Education Program*. Available at: http://nkdep.nih.gov/professionals/chronic_kidney_disease.htm (accessed: 05.02.2018).
11. Shestakova M.V., Shamkhalova M.Sh., Yarek-Martynova I.Ya. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, skriningu, profilaktike i lecheniyu khronicheskoy bolezni pochek u bol'nykh sakharnym diabetom: proekt* [Federal clinical guidelines for diagnosis, screening, prevention and treatment of chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus: Project]. Moscow; 2014 (in Russian).
12. Dedov I.I. Gosudarstvennyy registr sakharnogo diabeta: rasprostranennost' insulinzavisimogo diabeta i ego oslozhneniy [State register of diabetes mellitus: Prevalence of insulin-dependent diabetes and its complications]. *Problemy endokrinologii*. 1997; 43 (6): 10–13 (in Russian).
13. Keane W.E., Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination: a position paper of the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Diseases*. 1999; 33: 1004–1011.
14. Mohammadi-Karakani A., Asgharzadeh-Haghighi S., Ghazi-Khansari M., Hosseini R. Determination of urinary enzymes as a marker of early renal damage in diabetic patients. *J. Clin. Lab. Anal.* 2007; 21 (6): 413–417.
15. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom* [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus]: prilozhenie k zhurnalu «Sakharnyy diabet» № 3, 2011. 5-e izd. Moscow; 2011 (in Russian).
16. Orlova G.M. Khronicheskii glomerulonefrit u bol'nykh raznykh etnicheskikh grupp [Chronic glomerulonephritis in patients of different ethnic groups]. Materialy 6 konferentsii Rossiyskogo dializnogo obshchestva i 8-go Mezhdunarodnogo nefrologicheskogo seminarara [Proceedings of the 6th Conference of the Russian Dialysis Society and the 8th International Nephrology Seminar]. *Nefrologiya i dializ*. 2011; 13: 3: 359–360 (in Russian).
17. Khamnueva L.Yu. *Sakharnyy diabet i pochki: posobie dlya vrachey* [Diabetes and kidney: Physician's manual]. Irkutsk: GBOU VPO IGMU Ministerstva zdravookhraneniya Rossii; 2012. 54 (in Russian).
18. Bova A.A. Khronicheskaya pochechnaya nedostatochnost' i khronicheskaya bolezni' pochek: sootnoshenie terminov [Chronic renal failure and chronic kidney disease: Correlation of terms]. *Voennaya meditsina*. 2012; 1: 25–34 (in Russian).

УДК 617-089.844

DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-57-65

ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АОРТАЛЬНЫХ ПОРОКОВ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

А.Н. Молчанов, В.В. Ромашкин, И.А. Урванцева

БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер
«Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут, Россия

e-mail: amolchanov432@gmail.com

Цель исследования – провести сравнительный анализ частоты развития осложнений в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов со стенозом аортального клапана, перенесших транскатетерное протезирование аортального клапана или протезирование аортального клапана бесшовным биологическим протезом.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 251 пациента со стенозом аортального клапана. В группу I вошло 128 пациентов, которым было выполнено транскатетерное протезирование аортального клапана. В свою очередь группа I разделена на две подгруппы. В подгруппу A вошли 56 пациентов, которым вследствие тяжести основного заболевания, сопутствующей патологии и выраженности сердечно-сосудистой недостаточности было противопоказано протезирование аортального клапана стандартным открытым способом в условиях искусственного кровообращения (EuroSCORE II более 20 % и STS SCORE более 10 %). В подгруппу B вошли 72 пациента с риском исхода оперативного вмешательства EuroSCORE II менее 20 % и STS SCORE менее 10 %. Пациенты группы II (n=123) были сопоставимы с подгруппой B по тяжести основного заболевания (EuroSCORE II менее 20 % и STS SCORE менее 10 %). Всем пациентам группы II выполнено протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения.

Результаты. Среди осложнений в подгруппе A отмечались единичные случаи церебральной недостаточности и острого протезного инфекционного эндокардита, в подгруппе B – возникновение персистирующей формы фибрилляции предсердий и острого инфаркта миокарда, в группе II также лидировали впервые возникшие фибрилляции предсердий и острый инфаркт миокарда (4,9 %), однако их частота в 2,6 (p=0,0001) и 1,7 раза (p=0,0014) превышала таковую в подгруппе B. Кроме того, в группе II отмечалась нестабильность грудины (2,4 %) и расширение восходящей аорты (2,4 %).

Выводы. Частота осложнений в отдаленном послеоперационном периоде составила 10,7 % в подгруппе A, 5,6 % в подгруппе B и 30,9 % в группе II. В основном это были осложнения со стороны органов сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: стеноз аортального клапана, транскатетерное протезирование аортального клапана.

Введение. В настоящее время во всем мире стеноз аортального клапана является важной медико-социальной проблемой [1–7]. Среди всех заболеваний сердечно-сосудистой системы данная патология занимает третье место после артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [8–11]. С каждым годом количество больных старше 60 лет с критическим аортальным стенозом, нуждающихся в оперативном лечении, неуклонно растет [9, 12–14] и достигает 15–20 % [15–17]. Проблема выбора эффективного и

безопасного лечения для данной категории пациентов стоит наиболее остро [18–19], поскольку без хирургического вмешательства прогноз заболевания крайне неблагоприятный [20–25].

Цель исследования. Провести сравнительный анализ частоты развития осложнений в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов со стенозом аортального клапана, перенесших транскатетерное протезирование аортального клапана или протезирование аортального клапана бесшовным

биологическим протезом в условиях искусственного кровообращения.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели проведено комплексное обследование, лечение и динамическое наблюдение 251 пациента со стенозом аортального клапана. Больные были госпитализированы и прооперированы в Центре сердца и сосудов им. М.С. Савичевского ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» г. Екатеринбурга с 2012 по 2018 г. в плановом порядке.

Основной диагноз выставлялся в соответствии с Российскими и Американскими рекомендациями на основании анамнеза, данных физикального обследования и лабораторных анализов, результатов инструментальных методов диагностики.

Средний возраст пациентов на момент обращения составлял $67,62 \pm 9,94$ года. На момент начала исследования минимальный возраст пациентов составлял 60 лет, а на момент окончания исследования максимальный возраст достигал 79 лет. Всего в исследовании приняло участие 170 (67,7 %) женщин и 81 (32,3 %) мужчина.

Диапазон сроков наблюдения за пациентами составлял в среднем $5,13 \pm 2,28$ года. С периодичностью 1 раз в 6 мес. после операции проводился сбор жалоб, физикальное исследование, лабораторные и инструментальные обследования.

Проведенное исследование носило характер открытого, когортного, рандомизированного контролируемого, проспективного, продленного.

Критерии включения в исследование: гемодинамически значимый стеноз аортального клапана; возраст старше 60 лет; добровольное информированное согласие на участие в исследовании и операцию протезирования аортального клапана в условиях искусственного кровообращения или транскатетерного протезирования аортального клапана.

Критерии исключения из исследования: возраст менее 60 лет; индекс массы тела более 40 кг/м^2 ; некомпенсированная сопутствующая терапевтическая и/или хирургическая патология со стороны почек, печени, желудочно-кишечного тракта, легких и сис-

темы гемостаза; наличие злокачественных новообразований с метастазированием. Для пациентов, нуждающихся в транскатетерном протезировании аортального клапана, к критериям исключения относились: наличие сопутствующей ишемической болезни сердца; активный клапанный инфекционный эндокардит; кальциноз аортального клапана менее 2 степени; расширение синусного отдела аорты более 45 мм; стеноз выходного отдела левого желудочка со средним градиентом более 40 мм рт. ст.; низкое расположение устьев коронарных артерий по отношению к кольцу аортального клапана (менее 1 см); гипоплазия, выраженный кальциноз или извитость подвздошных и бедренных артерий; гемодинамически значимое поражение других клапанов сердца. Для пациентов, направленных на протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения, дополнительным критерием исключения являлся декомпенсированный аортальный стеноз с выраженной митрализацией.

С учетом метода оперативного вмешательства, возраста и наличия/отсутствия противопоказаний для проведения протезирования аортального клапана хирургическим способом все обследуемые пациенты были разделены на две группы. В данном исследовании применена простая рандомизация с использованием таблицы случайных цифр, что позволило обеспечить распределение больных по группам.

В группу I вошло 128 пациентов, которым было выполнено транскатетерное протезирование аортального клапана. В свою очередь данная группа была разделена на 2 подгруппы. В подгруппу А вошли 56 пациентов, которым вследствие тяжести основного заболевания, сопутствующей патологии и выраженности сердечно-сосудистой недостаточности было противопоказано протезирование аортального клапана стандартным открытым способом в условиях искусственного кровообращения (EuroSCORE II более 20 % и STS SCORE более 10 %). В подгруппу В вошли 72 пациента с риском исхода оперативного вмешательства на сердце EuroSCORE II менее 20 % и STS SCORE менее 10 %. Всем пациентам было противопоказано протезирова-

ние аортального клапана открытым способом в условиях искусственного кровообращения.

Пациенты группы II (n=123) были сопоставимы с группой I по возрасту (старше 60 лет) и тяжести основного заболевания (EuroSCORE II менее 20 % и STS SCORE менее 10 %). Всем пациентам было проведено протезирование аортального клапана бесшовным биологическим протезом в условиях искусственного кровообращения из минидоступа. Тактика ведения оперативного вмешательства, послеоперационного сопровождения у всех пациентов, включенных в исследование, соответствовала общепринятым стандартам, принятым в Российской Федерации.

Основными причинами стеноза аортального клапана у обследуемых пациентов были (в порядке уменьшения частоты встречаемости): дегенеративные процессы створок аортального клапана, врожденный порок в виде двустворчатого аортального клапана, ревматическое поражение клапана. Необходимо также отметить, что между группами отсутствовали достоверные отличия по частоте встречаемости той или иной патологии в качестве этиологического фактора развития аортального стеноза. Более того, все пациенты были сопоставимы и по форме поражения аортального клапана.

Результаты и обсуждение. Пациентов обследовали через 1, 6, 12, 24, 36, 48 и 60 мес. после проведенного хирургического лечения, при этом проводили опрос с выявлением жалоб, физикальное обследование, ультразвуковое исследование сердца, стандартное лабораторное обследование, консультации смежных специалистов при необходимости. В обязательном порядке обращали внимание на наличие признаков влияния антикоагулянтов или антиагрегантов: появление немотивированных гематом, повышенная кровоточивость, появление диспепсических расстройств, кровоизлияний, гематурии.

В позднем послеоперационном периоде продолжала наблюдаться положительная динамика клинического состояния пациентов. Так, на момент выписки из стационара одышка беспокоила чуть менее половины прооперированных пациентов, к 1-му мес. их

доля снизилась в подгруппе А на 46,2 % (p=0,091), в подгруппе В на 50 % (p=0,049), в группе II на 49,2 % (p=0,001), к 6-му мес. – еще на 28,6 (p=0,51), 12,7 (p=0,78) и 16,8 % (p=0,44) соответственно (рис. 1). Таким образом, через полгода после оперативного лечения одышка осталась менее чем у пятой части пациентов, наибольшая доля которых приходилась на группу II, наименьшая – на подгруппу В (разница – 13,4 %, p=0,82). В дальнейшем доля пациентов с одышкой изменялась незначительно, а эпизоды пароксизмальной ночной одышки регистрировались только у 2 пациентов (1,6 %) группы II.

Периодически возникающее головокружение беспокоило пациентов в единичных случаях за весь период наблюдения и чаще всего было связано не с кардиологическими, а с вертеброгенными причинами в шейном отделе позвоночника.

Поздние послеоперационные осложнения включали в себя осложнения со стороны систем органов, а также связанные с нарушением работы протеза. У пациентов подгруппы А осложнения были зафиксированы в 6 случаях (10,7 %), в подгруппе В – в 4 (5,6 %), в группе II – в 38 (30,9 %) случаях. Таким образом, наименьшая частота наблюдалась в подгруппе В: на 47,7 % ниже по сравнению с подгруппой А (p=0,39) и на 81,9 % – по сравнению с группой II (p=0,0006), а наибольшая частота – в группе II: в 2 раза выше по сравнению с подгруппой А (p=0,054) и в 5,5 раза – по сравнению с подгруппой В (p=0,0006). В целом показатель эффективности хирургического лечения в отношении развития поздних послеоперационных осложнений в подгруппе А составил 77,8 %, в подгруппе В – 89,7 %, в группе II – 38,2 %.

Одним из осложнений, проявившимся в среднем через $4,56 \pm 0,60$ года, стала дисфункция протезов (биодegradация створок биологического протеза: деформация створок, повышение градиента, появление регургитации до 2 ст., выявление фиброза и мелких кальцинатов на створках протеза), не требующая репротезирования. Подобное зафиксировано в 2 случаях с протезом CoreValve Medtronic (USA) в подгруппе А (33,3 % от всех осложнений в этой группе) и в 8 случаях (n=2 –

Enable 3F и n=6 – PercevalS) – в группе II (21,1 % от всех осложнений в данной груп-

пе). Остальные нарушения были связаны с сердечно-сосудистой патологией (рис. 2).

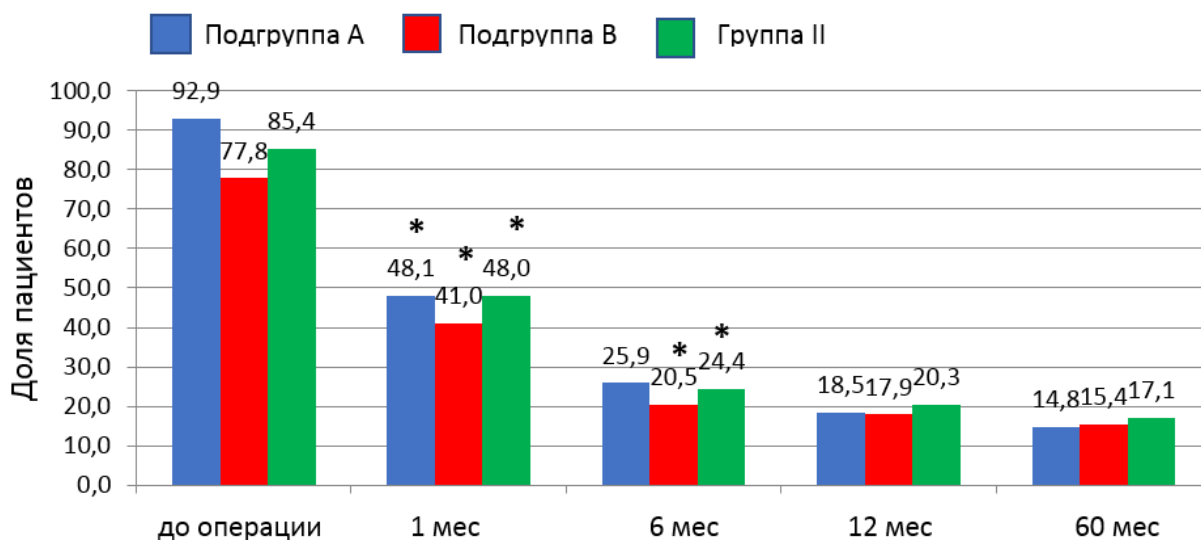


Рис. 1. Доля пациентов с одышкой в динамике наблюдения после оперативного лечения аортального стеноза

(* – наличие статистически значимых различий по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, $p < 0,05$, критерий χ^2 или точный критерий Фишера)

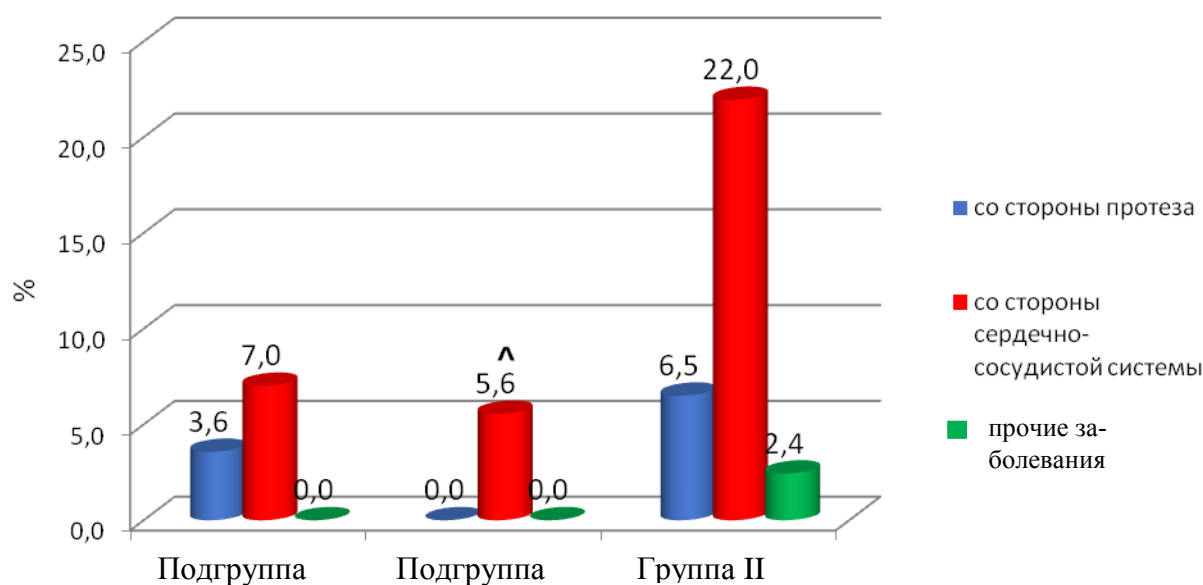


Рис. 2. Частота осложнений в отдаленном послеоперационном периоде (^ – наличие статистически значимых различий по сравнению с группой II, $p < 0,05$, критерий χ^2 или точный критерий Фишера)

Среди осложнений, связанных с нарушениями систем органов, в подгруппе А отмечалось по 2 случая острой церебральной недостаточности (один пациент – геморрагиче-

ский и один – ишемический инсульт) и острого протезного инфекционного эндокардита; в подгруппе В – по 2 случая возникновения персистирующей формы фибрилляции

предсердий и острого инфаркта миокарда; в группе II также лидировали впервые возникшие фибрилляции предсердий и острый ин-

фаркт миокарда ($n=6$; 4,9 %), однако их частота в 2,6 ($p=0,0001$) и 1,7 раза ($p=0,0014$) превышала таковую в подгруппе В (табл. 1).

Таблица 1

Частота развития поздних послеоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших хирургическое лечение стеноза аортального клапана

Осложнение	Группа I				Группа II	
	Подгруппа А		Подгруппа В		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Острый инфаркт миокарда	0	0	2	2,8	6	4,9
Расширение восходящей аорты	0	0	0	0	3	2,4
Расслоение аорты	0	0	0	0	1	0,81
Фибрилляция предсердий	0	0	2	2,8	9	7,3
Острая церебральная недостаточность	2	3,6	0	0	4	3,3
Острый инфекционный протезный эндокардит	2	3,6	0	0	4	3,3

Кроме того, в группе II в 3 случаях (2,4 %) отмечалась нестабильность грудины (у всех пациентов в отдаленном послеоперационном периоде выявлена стабилизация грудины). Расширение восходящей аорты отмечено в 3 (2,4 %) случаях в группе II (пациентам ежегодно выполняется МСКТ грудной аорты и оценивается динамика). У одного из пациентов выявлено расслоение нисходящей аорты. Пациент направлен на процедуру графт-стентирования брюшного отдела аорты.

Первые 4–6 мес. после операции все пациенты получали дезагреганты (клопедогрель и аспирин) или антикоагулянты (варфарин и аспирин) в терапевтических дозах под контролем анализов крови с последующей отменой препаратов. Однофакторный анализ пропорционального риска (Кокса) позволил выявить факторы риска развития осложнений в позднем послеоперационном периоде. Установлено, что возраст и пол пациентов не оказывали значимого влияния на развитие осложнений. Повышали риск поздних послеоперационных осложнений тип доступа (отношение рисков 5,637; 95 % ДИ (1,474–10,745);

$p=0,004$), наличие такой сопутствующей патологии, как сахарный диабет (отношение рисков 3,938; 95 % ДИ (1,114–8,451); $p=0,041$) и заболевания сердечно-сосудистой системы (отношение рисков 4,363; 95 % ДИ (1,098–9,132); $p=0,032$). Необходимо также учитывать, что при сочетании различных факторов результаты могут изменяться, так как более значимый фактор способен вытеснить менее значимый.

Заключение. Таким образом, в течение всего периода исследования после оперативного вмешательства у большинства пациентов отмечалось улучшение общего самочувствия за счет нивелирования таких клинических симптомов, как боль в области сердца и одышка, а также за счет нормализации сердечного ритма. Наиболее выраженная положительная динамика отмечалась в подгруппе В. Частота осложнений в отдаленном послеоперационном периоде составила 10,7 % в подгруппе А, 5,6 % в подгруппе В и 30,9 % в группе II и включала в основном осложнения со стороны органов сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Олофинская И.Е., Скопин И.И., Муратов Р.М., Никонов С.Ф., Кахкцян П.В., Бабенко С.И., Нерсисян М.М. Анализ качества жизни больных старше 80 лет с критическим аортальным стенозом после операции протезирования аортального клапана в условиях искусственного кровообращения. Клиническая физиология кровообращения. 2015; 3: 27–33.
2. Олофинская И.Е., Скопин И.И., Дарвиш Н.А., Кахкцян П.В., Фарулова И.Ю., Нерсисян М.М. Качество жизни пациентов старшего возраста после сочетанных операций протезирования аортального клапана и каротидной эндартерэктомии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2014; 4: 39–44.
3. Демидов Д.П., Астапов Д.А., Богачев-Прокофьев А.В., Железнев С.И. Оценка качества жизни после протезирования аортального клапана биологическими протезами у пациентов пожилого возраста. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017; 21 (3): 40–47.
4. Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Акчуринов Р.С. Транскатетерная имплантация аортального клапана. Состояние проблемы, перспективы в России. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (1): 53–59.
5. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Fleisher L.A., Jneid H., Mack M.J., McLeod C.J., O'Gara P.T., Rigolin V.H., Sundt T., Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology. J. Am. Coll. Cardiol. 2017; 70 (2): 252–289.
6. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Guyton R.A., O'Gara P.T., Ruiz C.E., Skubas N.J., Sorajja P., Sundt T.M., Thomas J.D. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63 (22): 57–185.
7. Bekeredjian R., Krumsdorf U., Chorianopoulos E., Kallenbach K., Karck M., Katus H.A., Rottbauer W. Usefulness of percutaneous aortic valve implantation to improve quality of life in patients >80 years of age. Am. J. Cardiol. 2010; 106 (12): 1777–1781.
8. Бокерия Л.А., Скопин И.И., Муратов Р.М., Олофинская И.Е., Нерсисян М.М. Изучение результатов хирургического лечения критического аортального стеноза в условиях искусственного кровообращения у больных старше 80 лет. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2016; 58 (1): 41–47.
9. Артющик В.В., Пристром М.С., Семенов И.И., Олихвер Ю.А., Чечко Р.Ю., Курсевич В.В. Сенильный кальцинированный аортальный стеноз: современный взгляд на проблему. Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2015; 3 (43): 54–58.
10. Kevin Phan, Jessie J. Zhou, Nithya Niranjan, Marco Di Eusanio, Tristan D. Yan. Minimally invasive reparative aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann. Cardiothorac. Surg. 2015; 4 (1): 15–25.
11. Himbert D., Descoutures F., Al-Attar N., Iung B., Ducrocq G., Détaint D., Brochet E., Messika-Zeitoun D., Francis F., Ibrahim H., Nataf P., Vahanian A. Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 54: 303–311.
12. Богачев-Прокофьев А.В., Шарифулин Р.М., Зубарев Д.Д., Журавлева И.Ю., Караськов А.М. Непосредственные результаты транскатетерного протезирования аортального клапана трансортальным доступом. Российский кардиологический журнал. 2017; 8 (148): 51–58.
13. D'Agostino R.B., Grundy S., Sullivan L.M., Wilson P. For the CHD. Risk Prediction Group of the Framingham risk prediction scores. Results of a multiple ethnic group investigation. JAMA. 2011; 286: 180–187.
14. Van Mieghem N.M., Schipper M.E., Ladich E., Faqiri E., van der Boon R., Randjari A., Schultz C., Moelker A., van Geuns R.J., Otsuka F., Serruys P.W., Virmani R., de Jaegere P.P. Histopathology of embolic debris captured during transcatheter aortic valve replacement. Circulation. 2013; 127 (22): 2194–2201.
15. Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Саидова М.А., Марголина А.А., Акчуринов Р.С. Пятилетний опыт транскатетерной имплантации биопротезов аортального клапана в ФГБУ «Российской кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 67–72.

16. Далинин В.В., Борисов И.А., Кузнецов А.Н., Андреев Д.Б. Протезирование аортального клапана биопротезом Perceval S. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2017; 4: 31–36.
17. Shrestha M., Fischlein T., Meuris B., Flameng W., Carrel T., Madonna F., Misfeld M., Folliguet T., Haverich A., Laborde F. European multicentre experience with the sutureless Perceval valve: clinical and hemodynamic outcomes up to 5 years in over 700 patients. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2016; 49 (1): 234–241.
18. Синьков А.В. Современные подходы к диагностике аортального стеноза. Сибирский медицинский журнал. 2017; 151 (4): 53–57.
19. Lindman B.R., Patel J.N. Multimorbidity in Older Adults with Aortic Stenosis. Clin. Geriatr. Med. 2016; 32: 305–314.
20. Тарасов Р.С., Ганюков В.И. Исходы транскатетерной имплантации аортального клапана: динамика клинического статуса и ремоделирования сердца. Эндovasкулярная хирургия. 2017; 4 (3): 203–212.
21. Yang C., Li D., Mennett R., Hammond J., Zhang G., Chen D., Gallagher R. Urgent aortic valve replacement in octogenarians: does an 'urgent' status increase morbidity and mortality? J. Heart Valve Dis. 2012; 21 (4): 87–93.
22. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A 20-year odyssey Implantation de valves aortiques par voiepercutanée: uneodyssée de 20 ans. Archives of Cardiovascular Diseases. 2012; 105 (3): 146–152.
23. Binder R.K., Webb J.G., Toggweiler S., Freeman M., Barbanti M., Willson A.B., Alhassan D., Hague C.J., Wood D.A., Leipsic J. Impact of post-implant SAPIEN XT geometry and position on conduction disturbances, hemodynamic performance, and paravalvular regurgitation. JACC Cardiovasc. Interv. 2013; 6: 462.
24. Petzina R., Lutter G., Wolf C., Kühl C., Freitag-Wolf S., Panholzer B., Bramlage P., Frey N., Cremer J., Frank D. Transaortic transcatheter aortic valve implantation: experience from the Kiel study. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2017; 24 (1): 55–62.
25. Collas V.M., Caroline M., Heyning Van De, Paelinck B.P., Rodrigus I.E., Vrints C.J., Bosmans J.M. Validation of transcatheter aortic valve implantation risk scores in relation to early and mid-term survival: a single-centre study. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2016; 22 (3): 273–279.

LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF AORTIC DEFECTS IN ELDERLY PATIENTS

A.N. Molchanov, V.V. Romashkin, I.A. Urvantseva

District Cardiac Dispensary "Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia

e-mail: amolchanov432@gmail.com

The aim of the study was to conduct a comparative analysis of complications in the late postoperative period in patients with aortic valve stenosis who underwent transcatheter aortic valve replacement or aortic valve replacement with biological prostheses.

Materials and Methods. The authors carried out a comprehensive physical examination of 251 patients with aortic stenosis. Group I included 128 patients who underwent transcatheter aortic valve replacement. Besides, Group I was divided into two subgroups. Subgroup A consisted of 56 patients. They had contradictions for aortic valve replacement in a standard open way with assisted circulation due to the severity of the underlying disease, comorbidity and severity of cardiovascular insufficiency (EuroSCORE II over 20 % and STS SCORE over 10 %). Subgroup B consisted of 72 patients with a risk of poor outcome after surgical intervention (EuroSCORE II less than 20 % and STS SCORE less than 10 %). Patients of Group II (n=123) were comparable to subgroup B by the severity of the underlying disease (EuroSCORE II less than 20 % and STS SCORE less than 10 %). All patients in Group II underwent aortic valve replacement under assisted circulation.

Results. In Subgroup A, the authors observed the following complications: few events of cerebral insufficiency and acute prosthetic infective endocarditis; in subgroup B – persistent atrial fibrillation and acute myocardial infarction. In Group II the most common complications were primary atrial fibrillation and acute myocardial infarction. However, their frequency was 2.6 (p=0.0001) and 1.7 times (p=0.0014) as

frequent as in Subgroup B. In addition, in Group II, the authors observed sternum instability (2.4 %) and ascending aorta aneurysm (2.4 %).

Conclusions. In Subgroup A, the incidence of complications in the late postoperative period was 10.7 %, in Subgroup B – 5.6 %, and in Group II – 30.9 %. Those were mainly cardiovascular complications.

Keywords: aortic valve stenosis, transcatheter aortic valve replacement.

References

1. Olofinskaya I.E., Skopin I.I., Muratov R.M., Nikonov S.F., Kakhktsyan P.V., Babenko S.I., Nersisyan M.M. Analiz kachestva zhizni bol'nykh starshe 80 let s kriticheskim aortal'nym stenozom posle operatsii protezirovaniya aortal'nogo klapana v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya [Quality of life of patients aged 80 years and older with critical aortic stenosis after aortic valve replacement under extracorporeal circulation]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2015; 3: 27–33 (in Russian).
2. Olofinskaya I.E., Skopin I.I., Darvish N.A., Kakhktsyan P.V., Farulova I.Yu., Nersisyan M.M. Kachestvo zhizni patsientov starshego vozrasta posle sochetannykh operatsiy protezirovaniya aortal'nogo klapana i karotidnoy endarterektomii [Quality of life after combined operations of aortic valve replacement and carotid endarterectomy in the elderly patients]. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2014; 4: 39–44 (in Russian).
3. Demidov D.P., Astapov D.A., Bogachev-Prokof'ev A.V., Zheleznev S.I. Otsenka kachestva zhizni posle protezirovaniya aortal'nogo klapana biologicheskimi protezami u patsientov pozhilogo vozrasta [Quality of life after aortic valve replacement with biological prostheses in elderly patients]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2017; 21 (3): 40–47 (in Russian).
4. Imaev T.E., Komlev A.E., Akchurin R.S. Transkateternaya implantatsiya aortal'nogo klapana. Sostoyanie problemy, perspektivy v Rossii [Transcatheter aortic valve implantation. State of the problem and prospects in Russia]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 11 (1): 53–59 (in Russian).
5. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Fleisher L.A., Jneid H., Mack M.J., McLeod C.J., O'Gara P.T., Rigolin V.H., Sundt T., Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70 (2): 252–289.
6. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Guyton R.A., O'Gara P.T., Ruiz C.E., Skubas N.J., Sorajja P., Sundt T.M., Thomas J.D. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (22): 57–185.
7. Bekeredjian R., Krumsdorf U., Chorianopoulos E., Kallenbach K., Karck M., Katus H.A., Rottbauer W. Usefulness of percutaneous aortic valve implantation to improve quality of life in patients >80 years of age. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106 (12): 1777–1781.
8. Bokeriya L.A., Skopin I.I., Muratov R.M., Olofinskaya I.E., Nersisyan M.M. Izuchenie rezul'tatov khirurgicheskogo lecheniya kriticheskogo aortal'nogo stenoza v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya u bol'nykh starshe 80 let [The results of open heart surgery in elderly patients aged 80 and over with severe aortic stenosis]. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2016; 58 (1): 41–47 (in Russian).
9. Artyushchik V.V., Pristrom M.S., Semenenkov I.I., Olikhver Yu.A., Chechko R.Yu., Kursevich V.V. Senil'nyy kal'tsinirovannyy aortal'nyy stenoz: sovremennyy vzglyad na problemu [Senile calcined aortic stenosis: Modern view of the problem]. *Lechebnoe delo: nauchno-prakticheskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2015; 3 (43): 54–58 (in Russian).
10. Kevin Phan, Jessie J. Zhou, Nithya Niranjana, Marco Di Eusanio, Tristan D. Yan. Minimally invasive reparative aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2015; 4 (1): 15–25.
11. Himbert D., Descoutures F., Al-Attar N., Iung B., Ducrocq G., D taint D., Brochet E., Messika-Zeitoun D., Francis F., Ibrahim H., Nataf P., Vahanian A. Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 303–311.

12. Bogachev-Prokofev A.V., Sharifulin R.M., Zubarev D.D., Zhuravleva I.Yu., Karas'kov A.M. Neposredstvennye rezul'taty transkateternogo protezirovaniya aortal'nogo klapana transaortal'nym dostupom [Short-term results of transcatheter aortic valve replacement with transaortal approach]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2017; 8 (148): 51–58 (in Russian).
13. D'Agostino R.B., Grundy S., Sullivan L.M., Wilson P. For the CHD. Risk Prediction Group of the Framingham risk prediction scores. Results of a multiple ethnic group investigation. *JAMA*. 2011; 286: 180–187.
14. Van Mieghem N.M., Schipper M.E., Ladich E., Faqiri E., van der Boon R., Randjari A., Schultz C., Moelker A., van Geuns R.J., Otsuka F., Serruys P.W., Virmani R., de Jaegere P.P. Histopathology of embolic debris captured during transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*. 2013; 127 (22): 2194–2201.
15. Imaev T.E., Komlev A.E., Saidova M.A., Margolina A.A., Akchurin R.S. Pyatiletniy opyt transkateternoy implantatsii bioprotezov aortal'nogo klapana v FGBU «Rossiyskoy kardiologicheskiy nauchno-proizvodstvennyy kompleks» Minzdrava Rossii [5-year experience with transcatheter aortic bioprosthetic valve implantation in Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation]. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 67–72 (in Russian).
16. Dalinin V.V., Borisov I.A., Kuznetsov A.N., Andreev D.B. Protezirovanie aortal'nogo klapana bioprotezom Perceval S [Aortic valve replacement using Perceval S bioprosthesis]. *Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo*. 2017; 4: 31–36 (in Russian).
17. Shrestha M., Fischlein T., Meuris B., Flameng W., Carrel T., Madonna F., Misfeld M., Folliguet T., Haverich A., Laborde F. European multicentre experience with the sutureless Perceval valve: clinical and hemodynamic outcomes up to 5 years in over 700 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 49 (1): 234–241.
18. Sin'kov A.V. Sovremennye podkhody k diagnostike aortal'nogo stenoza [Modern approaches to the diagnosis of aortic stenosis]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 151 (4): 53–57 (in Russian).
19. Lindman B.R., Patel J.N. Multimorbidity in Older Adults with Aortic Stenosis. *Clin. Geriatr. Med.* 2016; 32: 305–314.
20. Tarasov R.S., Ganyukov V.I. Iskhody transkateternoy implantatsii aortal'nogo klapana: dinamika klinicheskogo statusa i remodelirovaniya serdtsa [Outcomes of transcatheter aortic valve implantation: dynamics of clinical status and cardiac remodeling]. *Endovaskulyarnaya khirurgiya*. 2017; 4 (3): 203–212 (in Russian).
21. Yang C., Li D., Mennett R., Hammond J., Zhang G., Chen D., Gallagher R. Urgent aortic valve replacement in octogenarians: does an 'urgent' status increase morbidity and mortality? *J. Heart Valve Dis.* 2012; 21 (4): 87–93.
22. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A 20-year odyssey Implantation de valves aortiques par voiepercutanée: uneodyssée de 20 ans. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2012; 105 (3): 146–152.
23. Binder R.K., Webb J.G., Toggweiler S., Freeman M., Barbanti M., Willson A.B., Alhassan D., Hague C.J., Wood D.A., Leipsic J. Impact of post-implant SAPIEN XT geometry and position on conduction disturbances, hemodynamic performance, and paravalvular regurgitation. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013; 6: 462.
24. Petzina R., Lutter G., Wolf C., Kühl C., Freitag-Wolf S., Panholzer B., Bramlage P., Frey N., Cremer J., Frank D. Transaortic transcatheter aortic valve implantation: experience from the Kiel study. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2017; 24 (1): 55–62.
25. Collas V.M., Caroline M., Heyning Van De, Paelinck B.P., Rodrigus I.E., Vrints C.J., Bosmans J.M. Validation of transcatheter aortic valve implantation risk scores in relation to early and mid-term survival: a single-centre study. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; 22 (3): 273–279.

УДК 616.24-089

DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-66-79

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПНЕВМОНЭКТОМИЙ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО (ПО ДАННЫМ РЕГИОНАЛЬНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА)

О.В. Пикин¹, А.Л. Чарышкин², Е.А. Тонеев^{2,3}, А.А. Мартынов³,
Р.И. Лисютин³, А.Ш. Зулъкарняев³, А.Ю. Григорчук⁴,
О.В. Мидленко², Н.И. Белоногов²

¹Московский онкологический институт им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр»
Минздрава России, г. Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

³ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск, Россия;

⁴ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва, Россия

e-mail: charyshkin@yandex.ru

Рак легкого по-прежнему является ведущей причиной смерти онкологических больных несмотря на успехи в диагностике и лечении.

Цель. Изучить непосредственные результаты пневмонэктомий в зависимости от различных факторов и их влияние на частоту послеоперационных осложнений и летальность.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 55 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), которые были оперированы в объеме пневмонэктомии в хирургическом торакальном отделении ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер г. Ульяновска в период с 1 января 2016 г. по 31 декабря 2017 г.

Результаты. У больных с ОФВ1 ниже 73 % наблюдалось большее количество осложнений – 30 %, чем у пациентов, у которых ОФВ1 превышал 73 %, – 24 %. Метаболические нарушения и связанное с этим ожирение значительно повышают риск возникновения осложнений: если в группе с ИМТ меньше 24,3 кг/м² количество осложнений встречалось в 41,6 % случаев, то при ИМТ более 24,3 кг/м² – в 22,6 %. В структуре послеоперационных осложнений, классифицированных по системе ТММ, отмечено существенное преобладание осложнений II типа – 18 (62 %), что может быть обусловлено тщательным отбором пациентов для хирургического лечения в объеме пневмонэктомии.

Выводы. Система ТММ позволяет наиболее тщательно регистрировать все отклонения от нормального течения послеоперационного периода, что способствует более качественному анализу данных.

Осложнения и смертность после пневмонэктомии при злокачественных заболеваниях легкого являются результатом многих факторов. Соответствующий отбор и тщательный периоперационный уход за больными имеют первостепенное значение в профилактике осложнений и летальности.

Ключевые слова: рак легкого, пневмонэктомия, послеоперационные осложнения, система ТММ.

Введение. Рак легкого по-прежнему является ведущей причиной смерти онкологических больных несмотря на успехи в диагностике и лечении [1]. В России в 2017 г. доля пациентов с IV стадией достигла 40,8 %, III стадия диагностирована у 27,9 % больных [2]. В ближайшие десятилетия следует ожидать дальнейшего роста заболеваемости раком

легкого как среди мужчин, так и среди женщин, что обусловлено прежде всего повышением среднего возраста населения, ухудшением экологической обстановки, распространенностью курения среди населения [3].

Хирургическое лечение рака легкого остается основным радикальным методом лечения данной патологии. Пневмонэктомия

является единственным вариантом хирургического лечения больных местнораспространенным раком легкого, когда выполнение меньшего объема операции в виде лобэктомии невозможно [4]. В то же время пневмонэктомия сопровождается большим количеством осложнений и высокой летальностью по сравнению с операциями меньшего объема (лобэктомия, сегментэктомия). Это усугубляется тем, что рак легкого диагностируют, как правило, у пожилых пациентов, имеющих различную сопутствующую патологию. Существуют противоречивые данные, касающиеся факторов риска развития неблагоприятных исходов после пневмонэктомии [5].

Частота осложнений после пневмонэктомии варьирует от 17 до 47 %, послеоперационная летальность составляет в среднем около 5 %, а 30-дневная достигает 7 %. В литературе 30-дневную летальность до 8 % считают приемлемым показателем [6].

Совершенствование хирургической помощи пациентам с местнораспространенным раком легкого, которым возможно проведение радикальной пневмонэктомии, в настоящее время является существенным резервом улучшения результатов лечения рака легкого.

Цель исследования. Изучение непосредственных результатов пневмонэктомий в зависимости от различных факторов и их влияния на частоту послеоперационных осложнений и летальность.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 55 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), прооперированных в объеме пневмонэктомии в хирургическом торакальном отделении ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер г. Ульяновска в период с 1 января 2016 г. по 31 декабря 2017 г. При стадировании заболевания использовали 7-е издание TNM-классификации злокачественных опухолей. По гистологической структуре преобладал плоскоклеточный рак – 34 (61,8 %) случая, аденокарцинома имела место у 17 (30,9 %) пациентов и крупноклеточный рак – у 4 (7,3 %) больных. Все данные пациентов были проанализированы по единому алгоритму: анамнез заболевания, коморбид-

ные состояния, данные инструментальных методов исследований, осложнения периоперационного периода. Госпитальную летальность оценивали в срок до 30 сут.

Всем больным проводили стандартный комплекс предоперационного обследования, направленный на уточнение распространенности опухолевого процесса, оценку тяжести сопутствующей патологии и оценку риска развития послеоперационных осложнений.

В связи с тем что большинство наблюдаемых пациентов имели длительный стаж курения, мы использовали индекс курильщика (ИК) для определения степени риска наличия ХОБЛ. Расчет ИК осуществляли по принятой формуле: (количество выкуриваемых сигарет в день) × (стаж курения (число лет, в течение которых человек курит)) / 20. ИК более 10 свидетельствует о высоком риске наличия ХОБЛ. В нашем исследовании значительная часть пациентов (91 %) либо являлись курильщиками на момент начала лечения или курили ранее, что в очередной раз подчеркивает актуальность связи между табакокурением и раком легкого.

Операционно-анестезиологический риск оценивали по шкале, разработанной Американским обществом анестезиологов (ASA). Большинство пациентов – 51 (94 %) чел. – имели степень риска по ASA \geq P2, 4 (6 %) чел. – P1. Больным с ASA P4 при наличии местнораспространенного рака легкого операции не выполняли.

Для оценки функциональных показателей проводили лестничную пробу. Тест считался пройденным, если пациент был способен без остановок подняться на 4-й этаж и при этом сатурация не падала ниже 93 %, а пульс не превышал 140 уд./мин.

Наиболее значимыми показателями для предоперационной оценки функции внешнего дыхания являются ОФВ1 и определяемый на его основе индекс Тиффно. Однако данные критерии не всегда могут достоверно прогнозировать риски развития дыхательных осложнений у пациентов с ХОБЛ. Поэтому мы использовали предполагаемый послеоперационный показатель ОФВ1 (ппОФВ1), рассчитываемый по стандартной формуле.

При значениях ппоОФВ1 ниже 40 % пациентам отказывали в оперативном лечении, исключая их из данного исследования.

Больные с низкими дыхательными резервами на предоперационном этапе проходили лечение в пульмонологическом отделении с целью максимально возможной коррекции показателей функции внешнего дыхания и компенсации сопутствующей легочной патологии.

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений за 12 ч до операции вводили низкомолекулярные гепарины (клексан 0,4 подкожно), утром в день операции осуществляли эластическую компрессию нижних конечностей, в послеоперационном периоде использовали раннюю активизацию больных.

Так как больные с ишемической болезнью сердца требуют детального подхода для отбора на пневмонэктомию, всем пациентам выполняли эхокардиографию, назначали консультацию кардиолога на догоспитальном этапе, при наличии постинфарктного кардиосклероза, значимых стенозов коронарных артерий (более 65 %) по данным коронарографии выполняли функциональный нагрузочный тест (велозргометрия). Больных с нарастающей ишемией при нагрузочном тесте направляли на коррекцию данного заболевания, как правило, с использованием рентген-эндоваскулярных методик.

В исследовании преобладали больные в возрасте до 60 лет – 39 (71 %) чел., пациентов от 60 до 70 лет было 12 (22 %) чел. и старше 70 лет – 4 (7 %) чел. Возраст пациента не являлся значимым фактором при отборе на пневмонэктомию, все зависело от соматического статуса и сопутствующей патологии.

Для регистрации и анализа осложнений использовали Thoracic Morbidity and Mortality System (ТММ).

Отслеживали показатели летальности в раннем послеоперационном периоде, а также 30-дневной летальности, определяли причины.

Результаты. Для анализа полученных при обследовании показателей числовые данные о больных были разделены с использованием медиан числовых переменных (Me). Значения каждой числовой переменной были распределены на две категории: первая – превышающие медиану, вторая – меньшие или равные медиане.

Среди 55 больных, включенных в исследование, было 46 (83,6 %) мужчин и 9 (16,4 %) женщин. Возраст – от 46 до 73 лет, медиана – 59,4 года. Характеристика больных по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), стадии заболевания представлена в табл. 1.

Данные функционального обследования сердечно-сосудистой и дыхательной систем представлены в табл. 2.

Таблица 1

Характеристика больных

Показатель	Мужчины	Женщины
Возраст, Me (диапазон), лет	60,1 (46–73)	57,3 (37–70)
Вес, Me (диапазон), кг	76 (51–119)	64 (46–107)
ИМТ, Me (диапазон)	23,6 (16,7–33,2)	25,3 (18,1–40,0)
Стадии НМРЛ, абс. (%):		
IV		10 (18,2)
IIA		12 (21,8)
IIIB		15 (27,3)
IIIA		14 (25,4)
IIIB		4 (7,3)
Сторона операции, чел.:		
справа	25	5
слева	21	4
Проведенная неоадьювантная химиотерапия, чел.	14	4
Курильщики, чел. (ИК)	42 (31,7)	3 (12,4)

Таблица 2

Функциональные показатели сердечно-сосудистой и дыхательной систем пациентов по данным проведенного обследования

Параметр функциональных тестов	Значение, Me ± стандартное отклонение (мин.–макс.)
Индекс Тиффно, %	75,0±12,1 (66–91)
ОФВ1, %	73,0±11,7 (68–94)
ппоОФВ1, %	56,0±13,4 (48–67)
Фракция выброса (по данным ЭХО-КС), %	62,0±8,4 (55–72)
Дистанция, которую способен пройти пациент без остановки, м	1870±978 (430–5400)
ЧСС (по данным лестничной пробы), уд./мин	115±34 (80–150)

Выявленная сопутствующая патология у больных анализируемой группы представлена в табл. 3.

Таким образом, у большинства пациентов – 81,5 % (44 чел.) – имелась сопутствующая патология, из них в 45 % наблюдений выявлено 3 сопутствующих заболевания. Их ха-

рактер в некоторых случаях затруднял принятие решения о возможности выполнения пневмонэктомии. Все больные с выраженной сопутствующей патологией на предоперационном этапе получали соответствующую терапию для максимально возможной компенсации вышеуказанных заболеваний.

Таблица 3

Коморбидные заболевания у исследуемых пациентов

Сопутствующая патология	Количество пациентов (n=44), абс. (%)
Коморбидность	40 (90,9)
Два сопутствующих заболевания	22 (55)
Три сопутствующих заболевания	18 (45)
Артериальная гипертензия	37 (84)
Ишемическая болезнь сердца	23 (52,2)
ХОБЛ	12 (27,2)
Сахарный диабет	6 (13,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (4,5)
Первично-множественный рак	3 (6,8)
Туберкулез	4 (9)

Четверо пациентов имели в анамнезе туберкулез легких, получали специальное лечение. На момент операции у всех наблюдалась ремиссия.

Средняя продолжительность операций справа и слева практически не отличалась и

составляла 105 мин (55–260 мин). Правосторонние операции выполнялись у 54,4 % пациентов. Во всех случаях для ушивания главного бронха использовалось сшивающее устройство (УБ 40, ТА Premium – зеленая кассета). Дополнительное укрепление культи

бронха выполнялось в 71 % случаев (n=39). Средняя кровопотеря составляла 450 мл и варьировала в пределах от 300 до 1500 мл (без учета объема крови в удаленном препарате). Всем пациентам проводилась однолегочная вентиляция. Показаний для проведения интраоперационной гемотрансфузии не было. Независимо от предоперационной клинической стадии заболевания проводилась системная ипсилатеральная лимфодиссекция. Всем пациентам на завершающем этапе операции выполнялась блокада межреберных нервов спирт-новокаиновой смесью. Для контроля аэростаза и кровотечения в раннем послеоперационном периоде всем пациентам проводилось дренирование плевральной полости, дренажи удалялись, как правило, на вторые сутки.

В послеоперационном периоде пациенты получали стандартное лечение по единому внутреннему протоколу учреждения с учетом коррекции осложнений и сопутствующей патологии. Обезболивание было мультимодальным и включало в себя эпидуральную аналгезию, парентеральное введение опиоидных препаратов (трамадол, промедол), использование НПВС. Оценка боли осуществлялась при помощи визуально-аналоговой шкалы. У всех пациентов интенсивность болевого синдрома не превышала 5 баллов. Проводился детальный контроль баланса вводимой жидкости, прием жидкости разрешался через 3 ч. после оперативного вмешательства, при необходимости проводилась соответствующая инфузионная терапия. Средний баланс жидкости у пациентов в течение 24 ч составлял +14,1 мл/кг (от -39,3 до +76,6 мл/кг).

После операции регистрировались любые отклонения от нормального течения послеоперационного периода. Характеристика и частота осложнений в зависимости от различных факторов риска представлена в табл. 4.

Таким образом, в старшей возрастной группе (более 65 лет) осложнения отмечались чаще, чем у более молодых больных (44,5 и 32,6 % соответственно).

Среди пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (39 чел.) осложнения развивались в 33,4 % случаев.

Результаты функциональных проб (спирометрия) считались прогностическими для послеоперационных осложнений и летальных исходов. В нашем исследовании у больных с ОФВ1 ниже 73 % наблюдалось большее количество осложнений – 30 %, чем у пациентов, у которых ОФВ1 превышал 73 %, – 24 %. Сопоставимые результаты получены при анализе дистанционной и лестничной проб. Значимый прирост осложнений получен у пациентов с ИК более 27,5.

Метаболические нарушения и связанное с ними ожирение также значительно повышали риск развития осложнений: 41,6 % случаев в группе с ИМТ более 24,3 кг/м² и 22,6 % случаев при ИМТ менее 24,3 кг/м².

Всего зарегистрировано 29 осложнений, имевших место у 19 (34 %) пациентов (табл. 5).

В группу бронхолегочных осложнений были включены следующие: обострение бронхиальной астмы (2 случая), которое вынудило перевести пациентов в ОРИТ; обструктивный бронхит с последующей санационной бронхоскопией (1 случай); бронхиальные свищи (2 случая), потребовавшие дренирования плевральной полости (в дальнейшем данное осложнение купировалось консервативной терапией); долевая внутрибольничная пневмония единственного легкого (1 случай), своевременное выявление и активная тактика лечения которой позволила избежать летального исхода.

Повторные оперативные вмешательства потребовались двум пациентам в течение 24 ч после завершения первой операции. В обоих случаях причиной реторакотомии было внутривнутриплевральное кровотечение.

Возникновение аритмии купировалось консервативно приемом антиаритмических средств (кордарон) и ни в одном случае не потребовало перевода пациента в ОРИТ.

В структуре осложнений 30-дневная летальность составила 15,7 % (3 случая): в двух случаях (66,6 %) причиной смерти стала ТЭЛА, в одном (33,4 %) – острый инфаркт миокарда. У данного пациента коморбидная патология была представлена компенсированным СД, артериальной гипертензией, ИБС, постинфарктным кардиосклерозом

(от 2010 г.). При этом фракция выброса по данным ЭХО-КС составляла 59 %, ОФВ1 – 87 %, пациент был совместно осмотрен кардиологом и анестезиологом-реаниматологом,

абсолютных противопоказаний для оперативного лечения выявлено не было. При патологоанатомическом исследовании диагностики подтвердились.

Таблица 4

**Частота послеоперационных осложнений
в зависимости от различных факторов риска, абс. (%)**

Показатель	Общее количество больных	Без осложнений	С осложнениями
Все пациенты	55 (100)	36 (66)	19 (34)
Пациенты старше 65 лет	9 (16,3)	5 (55,5)	4 (44,5)
Пациенты моложе 65 лет	46 (83,7)	31 (67,4)	15 (32,6)
ИМТ более 24,3 кг/м ²	24 (43,6)	14 (58,4)	10 (41,6)
ИМТ менее 24,3 кг/м ²	31 (56,4)	24 (77,4)	7 (22,6)
Сердечно-легочные заболевания	39 (70,9)	26 (66,6)	13 (33,4)
ОФВ1 более 73 %	25 (45,4)	19 (76)	6 (24)
ОФВ1 менее 73 %	30 (54,6)	21 (70)	9 (30)
ИК более 27,5	26 (47,3)	8 (30,8)	18 (69,2)
ИК менее 27,5	29 (52,7)	21 (72,5)	8 (27,5)
Фракция выброса более 62 %	24 (43,7)	19 (79,1)	5 (20,9)
Фракция выброса менее 62 %	31 (56,3)	14 (45,1)	17 (54,6)
ЧСС более 115 уд./мин	32 (58,1)	20 (62,5)	12 (37,5)
ЧСС менее 115 уд./мин	23 (41,9)	7 (30,5)	16 (69,5)
Дистанция, которую способен пройти пациент без остановки, более 1870 м	28 (50,9)	22 (78,6)	6 (21,4)
Дистанция, которую способен пройти пациент без остановки, менее 1870 м	27 (49,1)	12 (44,4)	15 (55,6)

Таблица 5

Структура осложнений и летальность после пневмонэктомии

Осложнение	Количество (% от всех осложнений)	% от всех исследуемых больных (%)
Фибрилляция предсердий	12 (63,1)	21,8
Нагноение раны	6 (31,5)	10,9
Бронхолегочные осложнения	6 (31,5)	10,9
Повторные оперативные вмешательства по поводу внутриплеврального кровотечения	2 (10,5)	3,6
30-дневная летальность	3 (15,7)	5,4

Следует отметить, что в 47 % случаев (n=9) осложнения были сочетанными (более одного). Развитие осложнений потребовало увеличения послеоперационного койко-дня; средний койко-день у больных с осложнениями составил 16,1. В группе больных с гладким послеоперационным течением среднее нахождение в стационаре после оперативного вмешательства составило 8,7 сут.

Оценка тяжести осложнений в соответст-

вии с классификацией ТММ представлена в табл. 6. Осложнения Grade I не учитывались ввиду их незначительной клинической значимости и малого влияния на течение послеоперационного периода.

Отмечено существенное преобладание осложнений II уровня – 18 (62 %), что может быть обусловлено тщательным отбором пациентов для хирургического лечения в объеме пневмонэктомии.

Таблица 6

Градация послеоперационных осложнений в группах по системе ТММ

Степень тяжести	Абс. (%)
II	18 (62)
IIIА	5 (17)
IIIВ	2 (6,8)
IVА	1 (3,5)
IVВ	0 (0)
V	3 (10,5)
Всего	29 (34)

Обсуждение. Показатель осложнений (34 %) является достаточно высоким, но сопоставим с результатами отечественных и зарубежных исследований [7, 8]. Отбор пациентов осуществлялся по совокупности комплексного обследования, которое позволяло получить достаточные данные о функциональном состоянии организма.

В структуре послеоперационных осложнений у больных раком легкого преобладали сердечно-сосудистые осложнения (до 32 %), прежде всего различные нарушения ритма сердца (от 9 до 24 %), которые при значимом нарушении гемодинамики способны привести к летальному исходу. Согласно исследованию Y. Muranishi et al. частая встречаемость нарушений ритма сердца после операций по поводу рака легкого связана с системной лимфодиссекцией в средостении [9].

Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания являлись также одним из основных предикторов осложнений и смертности. Наши данные подтверждают сообщения дру-

гих авторов, которые продемонстрировали связь сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний с повышенной смертностью [10].

Изолированные аритмии, встречавшиеся в 63,1 % случаев, не являлись клинически значимым осложнением, хорошо корригировались консервативными методами в условиях отделения и не требовали перевода в ОРИТ.

Тромбоэмболия осложняет послеоперационный период у пациентов, перенесших пневмонэктомию, гораздо чаще, чем у пациентов, перенесших лобэктомию [11]. Частота встречаемости патологии варьирует от 0,19 до 47 % [12]. Разброс показателей обусловлен гетерогенностью групп исследований, а также различными подходами к профилактике тромбоэмболических осложнений [13]. Возникновение данного осложнения после пневмонэктомии исследователи связывают с повышением легочной гипертензии, изменением возврата крови в правые отделы сердца и снижением в связи с этим объема циркули-

рующей крови, повышением ее вязкости [14]. Кроме того, нельзя не учитывать факт самого злокачественного процесса как предиктора возникновения тромбоэмболических осложнений [15]. Летальность при тромбоэмболии достигает 90–100 %, что обусловлено прежде всего низкими кардиопульмональными резервами после пневмонэктомии [16, 17].

В нашей серии наблюдений было 2 случая развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), у обоих пациентов до операции имелся повышенный риск тромбообразования, связанный с варикозной болезнью вен нижних конечностей. Однако у 14 пациентов с варикозной болезнью, перенесших пневмонэктомию, в послеоперационном периоде каких-либо тромбоэмболических осложнений не возникло. Согласно литературным источникам, пик развития ТЭЛА у пациентов после пневмонэктомии приходится на 6–7-е сут послеоперационного периода [18]. Это необходимо учитывать в клинической практике, так как во многих торакальных стационарах пациентов выписывают домой на 7–8-е сут, что в случае возникновения данного осложнения затрудняет оказание помощи.

Установлено, что неоадьювантная полихимиотерапия и лучевая терапия также повышают риск развития ТЭЛА [19]. В нашем исследовании не было отмечено ни одного случая ТЭЛА после специального лечения, что может быть объяснено небольшим числом таких пациентов. Длительность профилактики ТЭЛА должна составлять минимум 30 дней после операции. Для профилактики используются низкомолекулярные гепарины: клексан (подкожное введение) либо прадакса, ксарелто (прием per os). Вопрос выбора препарата решается индивидуально [20]. Однако, как видно из нашего исследования, профилактическое применение гепаринов не гарантирует отсутствие данного осложнения.

Внутриплевральное кровотечение, возникающее после пневмонэктомии, считается одним из самых неблагоприятных осложнений [21]. Оно может развиваться вследствие двух причин: неадекватного интраоперационного гемостаза и повышения фибриноли-

тической функции крови в ответ на операционную травму [22, 23]. Особенностью пневмонэктомии является возникновение замкнутой плевральной полости с отрицательным давлением. При этом полностью исключается «механический» компонент гемостаза, так как отсутствует легкое, которое при других вмешательствах на органах грудной клетки способствует механическому прижатию мелких капилляров и тем самым остановке кровотечений. Все это требует повышенного внимания хирургов к интраоперационному гемостазу. В нашем исследовании имели место два случая внутриплеврального кровотечения, которые потребовали экстренной реторакотомии. В первом случае клиника кровотечения проявилась через 2 ч после оперативного вмешательства. Пациенту проводилась комплексная консервативная терапия, которая не имела значимого результата. Через 5 ч после завершения оперативного вмешательства была выполнена реторакотомия. Местом кровотечения стала бронхиальная артерия в области бифуркации. Во втором наблюдении клиника кровотечения проявилась через 1,5 ч после завершения оперативного вмешательства, на фоне кратковременного повышения артериального давления до 200/100 мм рт. ст. Добиться остановки кровотечения с помощью консервативной терапии, проводимой в течение двух часов, не удалось. Через 3,5 ч после завершения первого вмешательства была выполнена реторакотомия. Источником кровотечения явилась межреберная артерия. В дальнейшем послеоперационный период у данных пациентов протекал гладко, возникновения эмпиемы плевры, несмотря на имеющийся риск, не наблюдалось.

Грозным хирургическим осложнением является несостоятельность культи бронха, которая влечет за собой возникновение бронхоплеврального свища и эмпиемы плевры [24]. Частота встречаемости данного осложнения составляет от 3,1 до 20,0 %, летальность – от 20 до 57 % [25]. Считается, что повышенный риск развития данной патологии имеют пациенты после неоадьювантной химиотерапии и страдающие некомпенсированным сахарным диабетом [26]. Кроме того, большое значение имеет сторона операции:

справа частота формирования недостаточности культи бронха выше, что связывают с особенностью кровоснабжения и анатомии бронхиального дерева [27]. В нашей группе пациентов было 2 случая возникновения данного осложнения (3,6 % от всех операций). Мы связываем низкий уровень данного показателя прежде всего с регулярным (при операциях справа – в 100 % случаях) использованием техники укрытия культи бронха плевроперикардальным лоскутом. Эта методика применяется во многих клиниках, где также показываются удовлетворительные результаты по профилактике несостоятельности культи бронха [28].

Раневые инфекционные осложнения тесно связаны с наличием сопутствующего сахарного диабета, который значимо повышает риск возникновения инфекции области хирургического вмешательства. Это связано с тем, что диабетическая микроангиопатия изменяет диффузионную способность и, таким образом, ухудшает легочную функцию. Кроме того, микроангиопатия влияет на репаративные процессы в послеоперационной ране [29]. В связи с этим должна вестись комплексная профилактика раневых осложнений, включающая использование антибактериальных препаратов, соблюдение принципов асептики и антисептики [30], а у пациентов с сахарным диабетом – строгий контроль за уровнем сахара крови.

Не менее важное место в структуре осложнений занимает пневмония единственного легкого, частота развития которой составляет 6,1–38,9 %. По мнению А.Х. Трахтенберга, возникновение пневмонии обусловлено главным образом лимфостазом и нарушением дренажной функции лимфоколлекторов средостения. Также нельзя не учесть гиподинамию пациентов в раннем послеоперационном периоде и нарушение бронхиального лаважа [31].

Говоря о важности пневмонэктомии в современной торакальной хирургии рака легкого,

нельзя не отметить возрастающую роль бронхопластических и бронхоангиопластических операций, которые позволяют расширить показания к радикальному хирургическому лечению рака легкого у пациентов с низкими функциональными резервами. Также данные вмешательства дают возможность снизить послеоперационные осложнения и летальность [32], в отдаленном периоде – в более ранний срок начать комплексное лечение (химиотерапия, лучевая терапия). Однако такой подход возможен только у отобранных больных и требует дальнейшего изучения [33].

Торакоскопические технологии (VATS) при лечении злокачественных заболеваний легкого в объеме пневмонэктомии находят все более широкое распространение, результаты крупных зарубежных исследований говорят о приемлемых ближайших и отдаленных результатах [34]. Однако необходимо учитывать, что такой подход возможен только у узкой группы пациентов и в центрах с достаточным опытом выполнения открытых и видеоторакоскопических вмешательств при злокачественных новообразованиях легкого [35].

Заключение. Таким образом, тщательное предоперационное обследование больного имеет решающее значение для минимизации осложнений после пневмонэктомии. Уже на догоспитальном этапе хирург должен четко представлять, сможет ли пациент перенести предполагаемый объем оперативного вмешательства.

Система ТММ позволяет наиболее тщательно регистрировать все отклонения от нормального течения послеоперационного периода, что способствует более качественному анализу данных.

Осложнения и смертность после пневмонэктомии при злокачественных заболеваниях легкого являются результатом многих факторов. Соответствующий отбор и тщательный периоперационный уход за больными имеют первостепенное значение в профилактике осложнений и летальности.

Литература

1. Bray F., Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018. Lyon: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization; 2018. DOI: org/10.3322/саас.21492.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.; 2017. 250.
3. Ting-Yuan David Cheng, Susanna M. Cramb, Peter D. Baade, Danny R. Youlden, Chukwumere Nwogu, Mary E. Reid. The International Epidemiology of Lung Cancer: Latest Trends, Disparities, and Tumor Characteristics. *J. Thorac. Oncol.* 2016; 11 (10): 1653–1671. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.05.021.
4. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В., Глушко В.А., Черниченко А.В., Вурсол Д.А., Амиралиев А.М. К вопросу о стандартах лечения больных немелкоклеточным раком легкого с регионарными внутригрудными метастазами. *Онкология: журнал им. П.А. Герцена.* 2014; 2: 3–7.
5. Danciewicz M., Kowalewski J., Peplinski J. Factors associated with perioperative complications after pneumonectomy for primary carcinoma of the lung. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2006; 5: 97–100. DOI: 10.1510/icvts.2005.118125.
6. Ellie S. Powell, Adrian C. Pearce, David Cook, Paul Davies, Ehab Bishay, Geoffrey M.R. Bowler, Fang Gao. UK pneumonectomy outcome study (UKPOS): a prospective observational study of pneumonectomy outcome. *J. Cardiothorac. Surg.* 2009; 4: 41. DOI: 10.1186/1749-8090-4-41.
7. Пикин О.В., Рябов А.Б., Трахтенберг А.Х., Глушко В.А., Колбанов К.И., Амиралиев А.М., Бармин В.В. Анализ послеоперационных осложнений по системе ТММ у больных немелкоклеточным раком легкого после пневмонэктомии за 5-летний период. *Хирургия: журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016; 1: 23–27. DOI: 10.17116/hirurgia20161223-27.
8. Society of Cardiothoracic Surgery of Great Britain and Ireland: Society of Cardiothoracic Surgery of Great Britain and Ireland: UK Thoracic Surgical Register 2005–2006. URL: <http://www.scts.org/sections/audit/thoracic/index.html> (дата обращения: 23.04.19).
9. Muranishi Y., Sonobe M., Menju T., Aoyama A., Chen-Yoshikawa T.F., Sato T., Date H. Atrial fibrillation after lung cancer surgery: incidence, severity, and risk factors. *Surg. Today.* 2017; 47 (2): 252–258. DOI: 10.1007/s00595-016-1380-y.
10. Masuda M., Kuwano H., Okumura M., Amano J., Arai H., Endo S. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2012: annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 62: 734–764.
11. Christensen T.D., Vad H., Pedersen S., Hvas A.M., Wotton R., Naidu B., Torben B. Larsen. Venous thromboembolism in patients undergoing operations for lung cancer: a systematic review. *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 97: 394–400.
12. Raja Siva, Jay J. Idrees, Eugene H. Blackstone, Jiayan He, Anish Badjatiya, Peter Mazzone, David P. Mason, Thomas W. Rice, Daniel P. Raymond, Sudish C. Murthy. Routine venous thromboembolism screening after pneumonectomy: The more you look, the more you see. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2016; 152: 524–532.
13. Li M., Guo Q., Hu W. Incidence, risk factors, and outcomes of venous thromboembolism after oncologic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Thromb. Res.* 2019; 173: 48–56. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.11.012.
14. Mason D.P., Quader M.A., Blackstone E.H., Rajeswaran J., DeCamp M.M., Murthy S.C., Quader A.K., Rice T.W. Thromboembolism after pneumonectomy for malignancy: an independent marker of poor outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131: 711–718.
15. Thomas D.C., Arnold B.N., Hoag J.R., Salazar M.C., Detterbeck F.C., Boffa D.J., Kim A.W., Blasberg J.D. Timing and Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism After Lung Cancer Resection. *Ann. Thorac. Surg.* 2018; 105 (5): 1469–1475. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.01.072.
16. Licker M., Spiliopoulos A., Frey J.G., Robert J., Hohn L., de Perrot M., Tschopp J.M. Risk factors for early mortality and major complications following pneumonectomy for non-small cell carcinoma of the lung. *Chest.* 2002; 121: 1890–1897. DOI: 10.1378/chest.121.6.1890.
17. Dulu A., Pastores S.M., Park B., Riedel E., Rusch V., Halpern N.A. Prevalence and mortality of acute lung injury and ARDS after lung resection. *Chest.* 2006; 130: 73–78. DOI: 10.1378/chest.130.1.73.
18. Gomez-Hernandez M.T., Rodriguez-Perez M., Novoa-Valentin N., Jimenez-Lopez M., Aranda-Alcaide J.L., Varela-Simo G. Prevalence of venous thromboembolism in elective thoracic surgery. *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49: 297–302.

19. Guarize J., Sandri A., Maisonneuve P., Brambilla D., Romano R., Galetta D., Petrella F., Gasparri R., Gridelli C., De Marinis F., Spaggiari L. Pneumonectomy in Stage IIIA-N2 NSCLC: Should It Be Considered After Neoadjuvant Chemotherapy? *Clinical Lung Cancer*. 2019; 20: 97–106. DOI: org/10.1016/j.clcc.2018.10.005.
20. Sugarbaker D.J., Jaklitsch M.T., Bueno R., Richards W., Lukanich J., Mentzer S.J., Colson Y., Linden P., Chang M., Capalbo L., Oldread E., Neragi-Miandoab S., Swanson S.J., Zellos L.S. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 128: 138–146.
21. Бирюков Ю.В., Отс О.Н., Абдумарадов К.А. Реторакотомия в хирургии рака легкого. *Грудная хирургия*. 1984; 3: 45–49.
22. Паршин В.Д., Бирюков Ю.В., Гудовский Л.М., Григорьева С.П. Реторакотомия в торакальной хирургии. *Хирургия: журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012; 5: 4–9.
23. Перельман М.И., Григорьева С.П., Иоффе Ф.М., Гагуа Р.О. Реторакотомия при кровотечениях после операции на легких и средостении. В кн.: *Анестезиологическое и реанимационное обеспечение пульмонологических больных*. М.; 1975: 70–72.
24. Бисенков Н.Л., Биходжин Р.Ш. Профилактика и лечение первичной несостоятельности культи бронха после пневмонэктомии. *Хирургия*. 2007; 1: 59–62.
25. Darling G.E., Abdurahman A., Yi Q.L., Johnston M., Waddell T.K., Pierre A., Keshavjee S., Ginsberg R. Risk of a right pneumonectomy: role of bronchopleural fistula. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 433–437. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.07.009.
26. Martin J., Ginsberg R.J., Abolhoda A., Bains M.S., Downey R.J., Korst R.J., Weigel T.L., Kris M.G., Venkatraman E.S., Rusch V.W. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 72: 1149–1154. DOI: 10.1016/S0003-4975(01)02995-2.
27. Van Meerbeeck J.P., Damhuis R.A., Vos de Wael M.L. High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 141–145. DOI: 10.1183/09031936.02.00226202.
28. Лищенко В.В. Профилактика несостоятельности культи бронха и бронхиальных свищей после пневмонэктомии. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2009; 168 (2): 69–74.
29. Wanke Th., Farmanek D., Auninger M., Popp W., Zwick H., Irsigler K. Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1991; 143: 97–100.
30. Dominioni L., Imperatori A., Rotolo N., Rovera F. Risk factors for surgical infections. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2006; 7: 9–12. DOI: 10.1089/sur.2006.7.s2-9.
31. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 120.
32. Рябов А.Б., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В., Глушко В.А., Рудаков Р.В., Вурсол Д.А., Амиралиев А.М., Бармин В.В. Эволюция трахеобронхиальной хирургии. *Онкология: журнал им. П.А. Герцена*. 2017; 6 (3): 82–87.
33. Левченко Е.В., Левченко Н.Е., Ергнян С.М., Барчук А.С., Лемехов В.Г., Шутов В.А., Юрин Р.И., Гельфонд М.Л., Рыбас А.Н. Непосредственные результаты бронхопластических операций в хирургии злокачественных новообразований легкого. *Вопросы онкологии*. 2016; 62 (1): 91–95.
34. Hennon M.W., Kumar A., Devisetty H., D'Amico T., Demmy T.L., Groman A., Yendamuri S. Minimally Invasive Approaches Do Not Compromise Outcomes for Pneumonectomy: A Comparison Using the National Cancer Database. *J. Thorac. Oncol.* 2019; 14 (1): 107–114. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.09.024.
35. Gonzalez-Rivas D., Kuo Y.C., Wu C.Y., Delgado M., Mercedes T., Fernandez R., Feira E., Hsieh M.J., Paradela M., Chao Y.K., Wu C.F. Predictive factors of postoperative complications in single-port video-assisted thoracoscopic anatomical resection: Two center experience. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (40): e12664. DOI: 10.1097/MD.00000000000012664.

IMMEDIATE RESULTS OF PNEUMONECTOMY IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER (REGIONAL ONCOLOGICAL CENTER DATA)

O.V. Pikin¹, A.L. Charyshkin², E.A. Toneev^{2,3}, A.A. Martynov³, R.I. Lisyutin³,
A.Sh. Zul'karnyaev³, A.Yu. Grigor'chuk⁴, O.V. Midlenko², N.I. Belonogov²

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, branch of National Medical Research Radiological Center,
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

³Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russia;

⁴Petrovsky Russian Research Center of Surgery,
the Federal Agency for Scientific Organizations, Moscow, Russia

e-mail: charyshkin@yandex.ru

Lung cancer is still the leading cause of death in oncologic patients, despite advances in diagnosis and treatment.

Objective. The aim of the study is to examine the immediate results of pneumonectomy depending on various factors and their influence on the incidence of postoperative complications and mortality.

Materials and Methods. A retrospective study included 55 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who underwent pneumonectomy in the surgical thoracic department of the Regional Clinical Oncology Center in Ulyanovsk between January 1, 2016 and December 31, 2017.

Results. Patients with FEV1<73 % demonstrated a greater number of complications (30 %) than patients with FEV1>73 % (24 %). Metabolic disorders and related obesity significantly increase complication risks: in patients with BMI<24.3 kg/m² complications were observed in 41.6 %, while in patients with BMI>24.3 kg/m² complications were noticed in 22.6 %. According to thoracic morbidity and mortality system type II complications prevailed and numbered 18 (62 %) among postoperative complications. It might be due to the careful selection of patients for pneumonectomy.

Conclusion. TMM system allows us thoroughly to record all deviations from the normal postoperative period, which contributes to better data analysis.

Complications and mortality after pneumonectomy in malignant lung diseases are the result of many factors. Appropriate screening and careful perioperative nursing are of high priority in the prevention of complications and mortality.

Keywords: lung cancer, pneumonectomy, postoperative complications, TMM system.

References

1. Bray F., Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. *Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018*. Lyon: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization; 2018. DOI: org/10.3322/caac.21492.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality)]. Moscow; 2017. 250 (in Russian).
3. Ting-Yuan David Cheng, Susanna M. Cramb, Peter D. Baade, Danny R. Youlden, Chukwumere Nwogu, Mary E. Reid. The International Epidemiology of Lung Cancer: Latest Trends, Disparities, and Tumor Characteristics. *J. Thorac. Oncol.* 2016; 11 (10): 1653–1671. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.05.021.
4. Kolbanov K.I., Trakhtenberg A.Kh., Pikin O.V., Glushko V.A., Chernichenko A.V., Vursol D.A., Amiraliev A.M. K voprosu o standartakh lecheniya bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo s regionarnymi vnutrigrudnymi metastazami [Treatment standards for patients with non-small cell lung cancer with regional intrathoracic metastases]. *Onkologiya: zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2014; 2: 3–7 (in Russian).
5. Danciewicz M., Kowalewski J., Peplinski J. Factors associated with perioperative complications after pneumonectomy for primary carcinoma of the lung. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2006; 5: 97–100. DOI: 10.1510/icvts.2005.118125.

6. Ellie S. Powell, Adrian C. Pearce, David Cook, Paul Davies, Ehab Bishay, Geoffrey M.R. Bowler, Fang Gao. UK pneumonectomy outcome study (UKPOS): a prospective observational study of pneumonectomy outcome. *J. Cardiothorac. Surg.* 2009; 4: 41. DOI: 10.1186/1749-8090-4-41.
7. Muranishi Y., Sonobe M., Menju T., Aoyama A., Chen-Yoshikawa T.F., Sato T., Date H. Atrial fibrillation after lung cancer surgery: incidence, severity, and risk factors. *Surg. Today.* 2017; 47 (2): 252–258. DOI: 10.1007/s00595-016-1380-y.
8. Darling G.E., Abdurahman A., Yi Q.L., Johnston M., Waddell T.K., Pierre A., Keshavjee S., Ginsberg R. Risk of a right pneumonectomy: role of bronchopleural fistula. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 433–437. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.07.009.
9. Martin J., Ginsberg R.J., Abolhoda A., Bains M.S., Downey R.J., Korst R.J., Weigel T.L., Kris M.G., Venkatraman E.S., Rusch V.W. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 72: 1149–1154. DOI: 10.1016/S0003-4975(01)02995-2.
10. Van Meerbeeck J.P., Damhuis R.A., Vos de Wael M.L. High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 141–145. DOI: 10.1183/09031936.02.00226202.
11. Parshin V.D., Biryukov Yu.V., Gudovskiy L.M., Grigor'eva S.P. Retorakotomiya v torakal'noy khirurgii [Retracotomy in thoracic surgery]. *Khirurgiya: zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2012; 5: 4–9 (in Russian).
12. Trakhtenberg A.Kh., Kolbanov K.I. *Rak legkogo* [Lung cancer]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 120 (in Russian).
13. Raja Siva, Jay J. Idrees, Eugene H. Blackstone, Jiayan He, Anish Badjatiya, Peter Mazzone, David P. Mason, Thomas W. Rice, Daniel P. Raymond, Sudish C. Murthy. Routine venous thromboembolism screening after pneumonectomy: The more you look, the more you see. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2016; 152: 524–532.
14. Mason D.P., Quader M.A., Blackstone E.H., Rajeswaran J., DeCamp M.M., Murthy S.C., Quader A.K., Rice T.W. Thromboembolism after pneumonectomy for malignancy: an independent marker of poor outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131: 711–718.
15. Licker M., Spiliopoulos A., Frey J.G., Robert J., Hohn L., de Perrot M., Tschopp J.M. Risk factors for early mortality and major complications following pneumonectomy for non-small cell carcinoma of the lung. *Chest.* 2002; 121: 1890–1897. DOI: 10.1378/chest.121.6.1890.
16. Pikin O.V., Ryabov A.B., Trakhtenberg A.Kh., Glushko V.A., Kolbanov K.I., Amiraliev A.M., Barmin V.V. Analiz posleoperatsionnykh oslozhneniy po sisteme TMM u bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo posle pnevmonektomii za 5-letniy period [Analysis of postoperative complications after pneumonectomy using thoracic morbidity and mortality (tmm) system in NSCLC patients for a 5-year period]. *Khirurgiya: zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2016; 1: 23–27. DOI: 10.17116/hirurgia20161223-27 (in Russian).
17. Society of Cardiothoracic Surgery of Great Britain and Ireland: Society of Cardiothoracic Surgery of Great Britain and Ireland: UK Thoracic Surgical Register 2005–2006. Available at: <http://www.scts.org/sections/audit/thoracic/index.html> (accessed: 23.04.19).
18. Masuda M., Kuwano H., Okumura M., Amano J., Arai H., Endo S. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2012: annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 62: 734–764.
19. Li M., Guo Q., Hu W. Incidence, risk factors, and outcomes of venous thromboembolism after oncologic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Thromb. Res.* 2019; 173: 48–56. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.11.012.
20. Thomas D.C., Arnold B.N., Hoag J.R., Salazar M.C., Detterbeck F.C., Boffa D.J., Kim A.W., Blasberg J.D. Timing and Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism After Lung Cancer Resection. *Ann. Thorac. Surg.* 2018; 105 (5): 1469–1475. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.01.072.
21. Christensen T.D., Vad H., Pedersen S., Hvas A.M., Wotton R., Naidu B., Torben B. Larsen. Venous thromboembolism in patients undergoing operations for lung cancer: a systematic review. *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 97: 394–400.
22. Dulu A., Pastores S.M., Park B., Riedel E., Rusch V., Halpern N.A. Prevalence and mortality of acute lung injury and ARDS after lung resection. *Chest.* 2006; 130: 73–78. DOI: 10.1378/chest.130.1.73.

23. Gomez-Hernandez M.T., Rodriguez-Perez M., Novoa-Valentin N., Jimenez-Lopez M., Aranda-Alcaide J.L., Varela-Simo G. Prevalence of venous thromboembolism in elective thoracic surgery. *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49: 297–302.
24. Guarize J., Sandri A., Maisonneuve P., Brambilla D., Romano R., Galetta D., Petrella F., Gasparri R., Gridelli C., De Marinis F., Spaggiari L. Pneumonectomy in Stage IIIA-N2 NSCLC: Should It Be Considered After Neoadjuvant Chemotherapy? *Clinical Lung Cancer.* 2019; 20: 97–106. DOI: org/10.1016/j.clcc.2018.10.005.
25. Sugarbaker D.J., Jaklitsch M.T., Bueno R., Richards W., Lukanich J., Mentzer S.J., Colson Y., Linden P., Chang M., Capalbo L., Oldread E., Neragi-Miandoab S., Swanson S.J., Zellos L.S. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 128: 138–146.
26. Biryukov Yu.V., Ots O.N., Abdumuradov K.A. Retorakotomiya v khirurgii raka legkogo [Retracotomy in lung cancer surgery]. *Grudnaya khirurgiya.* 1984; 3: 45–49 (in Russian).
27. Perel'man M.I., Grigor'eva S.P., Ioffe F.M., Gagua R.O. Retorakotomiya pri krovotekheniyakh posle operatsii na legkikh i sredostenii [Rethoracotomy in case of bleeding after lungs and mediastinum surgery]. V kn.: *Anesteziologicheskoe i reanimatsionnoe obespechenie pul'monologicheskikh bol'nykh.* Moscow; 1975: 70–72 (in Russian).
28. Bisenkov N.L., Bikhodzhin R.Sh. Profilaktika i lechenie pervichnoy nesostoyatel'nosti kul'ti bronkha posle pnevmonektomii [Prevention and treatment of primary failure of the bronchus stump after pneumonectomy]. *Khirurgiya.* 2007; 1: 59–62 (in Russian).
29. Lishenko V.V. Profilaktika nesostoyatel'nosti kul'ti bronkha i bronkhial'nykh svishchey posle pnevmonektomii [Prevention of bronchial stump insolvency and bronchial fistula after pneumonectomy]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova.* 2009; 168 (2): 69–74 (in Russian).
30. Wanke Th., Farmanek D., Auninger M., Popp W., Zwick H., Irsigler K. Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1991; 143: 97–100.
31. Dominioni L., Imperatori A., Rotolo N., Rovera F. Risk factors for surgical infections. *Surg. Infect. (Larchmt).* 2006; 7: 9–12. DOI: 10.1089/sur.2006.7.s2-9.
32. Ryabov A.B., Trakhtenberg A.Kh., Pikin O.V., Glushko V.A., Rudakov R.V., Vursol D.A., Amiraliyev A.M., Barmin V.V. Evolyutsiya trakheobronkhial'noy khirurgii [The evolution of tracheobronchial surgery]. *Onkologiya: zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2017; 6 (3): 82–87 (in Russian).
33. Levchenko E.V., Levchenko N.E., Ergnyan S.M., Barchuk A.S., Lemekhov V.G., Shutov V.A., Yurin R.I., Gel'fond M.L., Rybas A.N. Neposredstvennye rezul'taty bronkhoplasticheskikh operatsiy v khirurgii zlokachestvennykh novoobrazovaniy legkogo [Immediate results of bronchoplastic operations in surgery of lung malignant tumors]. *Voprosy onkologii.* 2016; 62 (1): 91–95 (in Russian).
34. Hennon M.W., Kumar A., Devisetty H., D'Amico T., Demmy T.L., Groman A., Yendamuri S. Minimally Invasive Approaches Do Not Compromise Outcomes for Pneumonectomy: A Comparison Using the National Cancer Database. *J. Thorac. Oncol.* 2019; 14 (1): 107–114. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.09.024.
35. Gonzalez-Rivas D., Kuo Y.C., Wu C.Y., Delgado M., Mercedes T., Fernandez R., Fieira E., Hsieh M.J., Paradela M., Chao Y.K., Wu C.F. Predictive factors of postoperative complications in single-port video-assisted thoracoscopic anatomical resection: Two center experience. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (40): e12664. DOI: 10.1097/MD.00000000000012664.

УДК 616.5-006.81

DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-80-88

ИЗУЧЕНИЕ ОНКОСПЕЦИФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В МЕЛАНОЦИТАРНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ КОЖИ

А.А. Ахмедова, Е.М. Франциянц, И.А. Горошинская,
В.В. Позднякова, А.И. Шихлярова, Ю.А. Погорелова, И.В. Нескубина,
Н.Д. Черярина, О.В. Хохлова, Е.П. Лысенко

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия

e-mail: amira.mira0109@mail.ru

Цель. Изучить в сравнительном аспекте уровень опухолеспецифических белков CD44 и S100, показателей белкового и липидного обмена в меланоцитарных новообразованиях кожи.

Материалы и методы. Объектом исследования были 100 образцов 10 % гомогенатов ткани меланомы кожи, невусов, перифокальной зоны и линии резекции. Уровень CD44, S100 определяли методами иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем на анализаторе ТЕСАН (Австрия). Содержание общего белка, холестерина, триглицеридов устанавливали на биохимическом анализаторе ChemWell (США).

Результаты. В тканях меланомы выявлено резкое увеличение уровня S100B, в 28 раз превышающего его значение в образцах здоровой ткани и невусов, а также достоверное, но менее выраженное увеличение уровня CD44, которое также наблюдалось в ткани невусов. Соотношение альбуминов и гамма-глобулинов в ткани меланомы и невусов было снижено в 3–6 раз по сравнению со здоровой тканью, а содержание холестерина и триглицеридов в меланоме незначительно превышало их содержание в здоровых тканях и невусах. Более чем двукратное увеличение фракции γ -глобулинов в опухолевой ткани меланомы на фоне снижения уровня альбуминов и отсутствия изменений других глобулинов, а также умеренное, но статистически значимое увеличение фракции γ -глобулинов в ткани невусов позволяют предположить, что изученные нами в качестве онкомаркеров белки S100B и CD44 относятся к фракции γ -глобулинов.

Выводы. Высокоспецифичное повышение уровня S100B в надосадочной жидкости гомогенатов ткани меланомы, а также менее специфичное увеличение CD44 в сочетании с доминированием фракции γ -глобулинов позволяют предположить, что подобное соотношение факторов является прогностически неблагоприятным признаком опухолевой прогрессии, что может быть важным при выборе персонализированной тактики лечения.

Ключевые слова: меланома кожи, невусы, опухолеспецифические маркеры CD44 и S100, гомогенаты ткани опухоли, белковые фракции, холестерин, триглицериды.

Введение. В последние годы меланому относят к важнейшим проблемам общественного здравоохранения. Рост заболеваемости наблюдается во всем мире, в 2017 г. диагностировано 87 110 новых случаев инвазивной меланомы и 9730 случаев смертей от нее [1]. По данным российской статистики, злокачественные новообразования кожи занимают первое место в структуре общей (оба пола) онкологической заболеваемости: в 2016 г. их доля с учетом меланомы составила 14,2 %, без меланомы – 12,5 %. При этом прирост заболеваемости меланомой в России за послед-

ние 5 лет достиг 20 %. В 2016 г. выявлено 10 454 новых случая меланомы, в то время как в 2012 г. – 8723 [2]. Удельный вес больных с III–IV стадиями превышает 30 %. Меланома характеризуется агрессивным течением, средняя 5-летняя выживаемость на поздних стадиях развития опухоли составляет 18 %, а медиана продолжительности жизни – 7,8 мес. Считается, что развитие этой опухоли является главной причиной смерти больных с онкопатологией кожи [3].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению патогенеза ме-

ланомы, продолжают существовать трудности диагностики, классификации, прогностической оценки развития опухоли и выбора методов адекватного лечения. В связи с высоким метастатическим потенциалом меланомы и необходимостью длительного мониторинга пациентов до сих пор не обнаружено высокочувствительного и высокоспецифического маркера меланомы кожи.

На сегодняшний день в качестве онкомаркеров различных опухолей используют белки семейства S100, CD44, TA-90 и ряд других показателей. Однако большинство из них не информативны на ранних стадиях заболевания и могут быть использованы в качестве критериев прогрессирования опухолевого процесса только после выявления метастазов. Повышенный интерес вызывают белки S100 – группа кальций-связывающих белков с низкой молекулярной массой (10–12 кДа). Показана роль S100 в патогенезе и метастазировании рака, микроокружении опухоли, обсуждается перспективность их использования в качестве биомаркеров и прогностических факторов в онкологии [4]. В последние годы белки семейства S100 рассматриваются в качестве достаточно универсальных онкомаркеров, экспрессия которых характерна для раков различной локализации [5–8]. Однако сведений об исследовании новых, недавно идентифицированных белков семейства S100 у больных меланомой нам найти не удалось. Показано увеличение уровня S100A6 у больных меланомой при T2 и отсутствие накопления этого белка при других стадиях процесса [9].

На данный момент наиболее изученным биомаркером меланомы является белок S100B, представляющий собой димер с молекулярной массой 20 кДа, который состоит из двух мономеров – S100A1 и S100B. Он используется при патоморфологической диагностике меланомы в качестве стандартного иммуногистохимического маркера. Белок S100B выделяется злокачественными меланоцитами в кровь, где также может быть измерен. Следует отметить, что белок S100B не является специфическим для меланомы маркером. Этот протеин синтезируется также в нервных клетках головного и спинного мозга,

в скелетных мышцах, фагоцитах. Его повышение отмечается при различных воспалительных и инфекционных заболеваниях, опухлях почек и некоторых разновидностях лейкозов, а также при заболеваниях почек и печени (в т.ч. метастазах различных опухолей в печень) [10].

Другим онкомаркером, нашедшим широкое применение, является CD44 – интегральный клеточный гликопротеин, рецептор гиалуроновой кислоты, играющий важную роль в межклеточных взаимодействиях, клеточной адгезии и миграции. Показано, что CD44 непосредственно связан с мобилизацией кальция и способствует процессу метастазирования меланомы, а также участвует в опухолеассоциированном воспалении [11, 12].

В клинической практике оценка уровня белков S100 и CD44 обычно осуществляется стандартно в сыворотке крови онкобольных. Представляет значительный интерес определение уровня этих онкомаркеров в самой опухоли, точнее в гомогенатах тканей меланомы и невусов, полученных при их хирургическом иссечении. Это позволяет повысить прогностическую значимость данных критериев в оценке пролиферативного потенциала самой опухоли в соотношении с особенностями ее биохимической среды. Определение уровня CD44 в ткани опухоли и ее микроокружении оказалось интересным при раке и полипах толстой кишки [13, 14].

Цель исследования. Сравнительная оценка содержания онкоспецифических маркеров CD44 и S100B и некоторых биохимических показателей белкового и липидного обмена в гомогенатах тканей меланомы, невусов, перифокальной зоны и линии резекции как информативных факторов для уточнения патогенеза меланоцитарных образований кожи и дифференциальной диагностики заболевания.

Материалы и методы. Было изучено 63 образца ткани меланомы кожи, перифокальной зоны опухоли и линии резекции, полученных при оперативном иссечении опухоли 23 больных с меланомой кожи $pT_{1-4}N_{0-1}M_0$, и 37 образцов ткани невуса, его перифокальной зоны и линии резекции от 14 пациентов. Тканью перифокальной зоны считали образцы кожи на расстоянии 1 см от видимого

края опухоли, а тканью по линии резекции – образцы кожи на расстоянии 2–3 см от видимого края меланомы или невуса. Для сравнения использовали образцы здоровой кожи, полученные при реконструктивно-пластических операциях пациентов без онкопатологии. Во всех случаях получено письменное добровольное информированное согласие больных.

Исследовали содержание специфических маркеров меланомы CD44 и S100 и некоторые биохимические показатели белкового и липидного обмена в надосадочной жидкости, полученной при центрифугировании гомогенатов изучаемых тканей. Использовали 10 % цитозоли, приготовленные на калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА. Уровень опухолевых маркеров определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на ИФА-анализаторе Tecan (Австрия) с использованием стандартных тест-систем: Fujirebio (Швеция) и Bender MedSystems (США). Содержание общего белка, холестерина и триглицеридов определяли на биохимическом анализаторе Chem Well (США) унифицированными методиками с использованием наборов реактивов «Ольвекс Диагностикум» (г. Санкт-Петербург). Белковые фракции определяли в надосадочной жидкости турбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Chem Well (США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Для оценки уровня значимости различий использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, на уровне статистической тенденции к значимости – при $0,05 < p < 0,1$.

Результаты. Статистически значимое увеличение уровня S100B наблюдали во всех исследованных тканях больных меланомой. Наибольшее увеличение (в 28 раз ($p < 0,001$)) относительно здоровой кожи было характерно для опухолевой ткани меланомы. В перифокальной зоне меланомы уровень данного белка относительно здоровой кожи был повышен в 5,9 раза ($p < 0,001$), а на линии резекции – в 3,4 раза ($p < 0,01$). При этом содержание онкомаркера в ткани меланомы превос-

ходило его значение в перифокальной зоне в 4,7 раза и на линии резекции в 8,2 раза. Уровень статистической значимости в обоих случаях был максимальным ($p = 0,000000$). Содержание S100B в перифокальной зоне было на 72,6 % выше, чем в образцах ткани на линии резекции ($p < 0,02$) (табл. 1).

При невусах увеличение уровня S100B было значительно менее выраженным. Статистически значимое превышение уровня белка в здоровой коже выявлено только в ткани самого невуса – в 4,1 раза ($p < 0,05$). В перифокальной зоне невуса содержание S100B было на 84,3 % ниже, чем в самом невусе ($p < 0,00001$). Образцы ткани, полученные на линии резекции при иссечении невуса, оказались неоднородными: в 6 из 13 образцов уровень S100B был в 5,8 раза ($p < 0,0001$) выше, чем в здоровой ткани, и значимо не отличался от среднего уровня в невусах; в остальных 7 образцах увеличения уровня онкомаркера не отмечено (табл. 1).

В отличие от S100B, концентрация онкомаркера CD44 была сопоставима в тканях опухоли при меланоме и в невусах. В ткани меланомы увеличение CD44 составило 106,2 % ($p < 0,00001$), а в невусах – 48,4 % ($p = 0,05$) относительно здоровой кожи. При этом в опухолевой ткани меланомы уровень данного маркера был на 38,8 % выше, чем в невусах ($p < 0,01$). В перифокальной зоне и на линии резекции статистически значимого увеличения CD44 относительно здоровой кожи не наблюдалось ни при меланоме, ни в случае невусов. При меланоме уровень CD44 в ткани опухоли превышал концентрацию данного белка в перифокальной зоне на 70,2 % ($p < 0,0001$) и в ткани линии резекции на 102,9 % ($p = 0,000000$). В отличие от меланомы, при невусах отсутствовали значимые различия между тканями опухоли, перифокальной зоны и линии резекции (табл. 1).

Поскольку оба изученных нами маркера являются белками, интересно было сопоставить выявленные нами особенности их содержания в тканях опухоли и ее окружения при меланоме и невусах с концентрацией общего белка и белковыми фракциями в тех же образцах тканей.

Таблица 1

Содержание белка S100B и гликопротеина CD44 в тканях меланомы и невусов, нг/г ткани

Ткани	S100B	CD44
Здоровая кожа, n=7	1,240±0,304	14,71±1,85
Меланома		
Опухоль, n=16	34,732±4,720 p=0,000188	30,33±1,58 p=0,000009
Перифокальная зона, n=19	7,350±0,882 p=0,000883 p ₁ =0,000000	17,82±1,85 p ₁ =0,000016
Линия резекции, n=14	4,258±0,650 p=0,008794 p ₁ =0,000001 p ₂ =0,012863	14,95±1,7 p ₁ =0,000000
Невусы		
Опухоль, n=12	5,115±0,898 p=0,007420 p ₃ =0,000010	21,83±2,38 p=0,054278 p ₃ =0,004720
Перифокальная зона, n=12	0,803±0,159 p ₃ =0,000003	18,38±2,82
Линия резекции, n=13	3,719±0,998 а) 7,132±0,890 (n=6) p=0,000094 б) 0,794±0,216 (n=7) p ₄ =0,000013	15,48±2,98

Примечание. Статистическая значимость различий: p – относительно здоровой кожи, p₁ – относительно опухоли, p₂ – относительно перифокальной зоны, p₃ – между тканями меланомы и невусов, p₄ – между подгруппами. Значения p указаны только для статистически значимых различий или имеющих статистическую тенденцию к значимости.

Как видно из табл. 2, при меланоме содержание общего белка как в самой опухоли, так и в окружающих ее тканях значимо не отличалось от уровня в здоровой коже. В то же время его уровень в перифокальной зоне опухоли был выше, чем в образцах ткани, полученных на линии резекции, на 25 % (p=0,01).

В отличие от меланомы, во всех исследованных тканях при невусах содержание белка было статистически значимо ниже, чем в здоровой коже и соответствующих тканях больных меланомой: в ткани невуса – на 40,4 % относительно здоровой кожи и на 40,8 % относительно ткани меланомы (0,005 < p < 0,01); в перифокальной зоне невуса – на 57,7 % (p < 0,005) и 61,6 % (p < 0,00001) соответственно; в ткани линии резекции невуса – на 32,1 % (p < 0,01) ниже, чем в здоровой коже, и на

23,1 % (p < 0,05) ниже, чем в ткани линии резекции при удалении меланомы.

При анализе белковых фракций оказалось, что максимальные различия касались альбуминов и γ -глобулинов. Статистически значимое изменение процентного содержания фракции альбуминов было характерно только для опухолевой ткани меланомы, в которой уровень альбуминов снижался на 60,4 % относительно здоровой кожи и оказался ниже, чем в перифокальной зоне и на линии резекции меланомы, а также во всех тканях невусов, на 57,9–59,6 % с максимальным уровнем значимости (p=0,000000). При этом в опухолевой ткани меланомы происходило резкое увеличение фракции γ -глобулинов – в 2,5 раза по сравнению здоровой кожей и в 1,9–2,5 раза по сравнению с остальными тканями меланомы и невусов (p < 0,05).

Таблица 2

**Содержание общего белка и распределение белковых фракций
в тканях меланомы и невусов**

Ткани	Общий белок, мг/г ткани	Белковые фракции, %				К=альб./γ-глоб.
		альбумин	α-глобулин	β-глобулин	γ-глобулин	
Здоровая кожа, n=7	4,42±0,31	34,52±1,36	23,74±2,04	25,22±2,16	16,52±0,68	2,102±0,114
Меланома						
Опухоль, n=17	4,44±0,43	13,67±1,08 p=0,000000	21,36±0,61	23,12±0,61	41,82±1,00 p=0,000000	0,436±0,093 p=0,000000
Перифокальная зона, n=16	4,875±0,240	33,14±1,7 p ₁ =0,000000	26,73±0,65 p=0,077837 p ₁ =0,000001	22,98±0,57	17,15±1,65 p ₁ =0,000000	2,563±0,465 p ₁ =0,000064
Линия резекции, n=12	3,900±0,255 p ₂ =0,010978	32,600±1,299 p ₁ =0,000000	25,03±1,21 p ₁ =0,006791	21,67±0,83 p=0,075419	20,70±1,32 p=0,068401 p ₁ =0,000000	1,710±0,197 p ₁ =0,000001
Невусы						
Опухоль, n=12	2,633±0,349 p=0,007894 p ₃ =0,004715	32,61±0,65 p ₃ =0,000003	22,45±0,57	23,21±0,63	21,71±0,47 p=0,000021 p ₃ =0,000000	1,492±0,043 p=0,000017 p ₃ =0,000000
Перифокальная зона, n=9	1,871±0,458 p=0,001853 p ₃ =0,000003	33,86±0,53	25,51±0,61 p ₁ =0,001746	23,87±0,76	16,88±0,53 p ₁ =0,000002	2,024±0,080 p ₁ =0,000006
Линия резекции, n=9	3,000±0,251 p=0,004697 p ₂ =0,037730 p ₃ =0,023840	32,49±0,33 p=0,083365	23,81±0,97	23,89±0,39 p ₃ =0,041550	19,80±0,85 p=0,022794 p ₁ =0,049235	1,673±0,089 p=0,012809 p ₁ =0,063916 p ₂ =0,009781

Примечание. Статистическая значимость различий: p – относительно здоровой кожи, p₁ – относительно опухоли, p₂ – относительно перифокальной зоны, p₃ – между тканями меланомы и невусов. Значения p указаны только для статистически значимых различий или имеющих статистическую тенденцию к значимости.

Относительно здоровой кожи наблюдалась тенденция к повышению фракции γ-глобулинов в ткани линии резекции меланомы на 25,3 % (0,05 < p < 0,1) и повышение этой фракции в ткани невусов и на линии их резекции на 31,4 % (p < 0,0001) и 19,9 % (p < 0,05) соответственно.

Просматривалась лишь тенденция к повышению фракции α-глобулинов в перифокальной зоне меланомы на 12,6 % и тенденция к снижению фракции β-глобулинов в ткани линии резекции меланомы на 14,1 %. Для лучшей наглядности изменений фракционного состава белков, происходящих в раз-

ных тканях при меланоме и невусах, мы рассчитали коэффициент соотношения альбуминов и γ-глобулинов (K_{альб./γ-глоб.}). Относительно здоровой кожи этот показатель был снижен в опухолевой ткани меланомы в 4,8 раза (p=0,000000), в ткани невуса и его линии резекции – на 29 % (p < 0,0001) и 20,4 % (p < 0,02) соответственно. При этом данный коэффициент в опухолевой ткани меланомы был ниже в 3,4 раза (p=0,000000), чем в ткани невусов, в 4,6–5,9 раза (p < 0,0001) относительно перифокальных зон обоих новообразований и в 3,8–3,9 раза (p < 0,000001) относительно линии их резекции.

При изучении показателей липидного обмена (табл. 3) была выявлена слабо выраженная тенденция ($p=0,09$) к увеличению содержания холестерина в опухолевой ткани меланомы, где, однако, оно было выше, чем

в тканях перифокальной зоны и линии резекции, почти в 3 раза ($p<0,01$). В тканях невусов значимые изменения содержания холестерина отсутствовали.

Таблица 3

Содержание холестерина и триглицеридов в тканях меланомы и невусов, мг/г ткани

Ткани	Холестерин	Триглицериды
Здоровая кожа, n=7	0,132±0,080	0,197±0,004
Меланома		
Опухоль, n=21	0,303±0,047 $p=0,092426$	0,596±0,086 $p=0,001641$
Перифокальная зона, n=23	0,100±0,014 $p_1=0,000097$	0,330±0,095 $p_1=0,055401$
Линия резекции, n=19	0,111±0,034 $p_1=0,002418$	0,474±0,130 $p=0,054041$
Невусы		
Опухоль, n=14	0,205±0,040	0,423±0,079 $p=0,019797$
Перифокальная зона, n=12	0,153±0,038	0,308±0,052 $p=0,029208$
Линия резекции, n=11	0,192±0,040	0,203±0,045 $p_1=0,029394$ $p_3=0,056571$

Примечание. Статистическая значимость различий: p – относительно здоровой кожи, p_1 – относительно опухоли, p_3 – между тканями меланомы и невусов. Значения p указаны только для статистически значимых различий или имеющих статистическую тенденцию к значимости.

Содержание триглицеридов в опухолевой ткани меланомы и в ткани на линии резекции было увеличено относительно уровня в здоровой коже в 3 раза ($p<0,01$) и в 2,4 раза ($p=0,05$) соответственно, в ткани невуса и в его перифокальной зоне – в 2,1 и 1,6 раза ($p<0,05$) соответственно. При этом содержание триглицеридов в новообразованиях превышало их уровень в прилегающих тканях, что наблюдалось как при меланоме, так и при невусах (табл. 3).

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о том, что для опухолевой ткани меланомы характерно резкое увеличение уровня S100B, многократно превышающего его значения в здоровой коже и в других исследованных образцах ткани. Результаты наших исследований согласуются с данными

литературы, согласно которым уровень белка S100B в крови хорошо соотносится с клинической стадией меланомы, в связи с чем его определение в сыворотке крови предлагается использовать для прогноза и мониторинга лечения пациентов с диагностированной злокачественной меланомой [12, 15, 16].

Наибольшее различие в концентрации общего белка при меланоме и невусах было выявлено в перифокальной зоне, где разница достигала 2,6 раза, в то время как на линии резекции и в ткани опухоли его уровень различался в гораздо меньшей степени. В этом состояло его принципиальное отличие от других изученных онкомаркеров: содержание CD44 в перифокальной зоне и на линии резекции как меланомы, так и невусов не различалось, так же как не отличалось от его

уровня в здоровой коже, а многократное повышение уровня белка S100B было характерно лишь для опухолевой ткани меланомы.

При этом наблюдалось выраженное изменение фракционного состава белков, заключающееся в почти пятикратном снижении коэффициента соотношения альбуминовой и γ -глобулиновой фракций, что позволяет предполагать особую значимость нарушения иммунных процессов в ткани меланомы. В тканях невусов, а также в окружающих меланому тканях изменения всех изученных нами показателей белкового обмена были значительно менее выражены, чем в ткани меланомы, или отсутствовали совсем.

Выявленные различия в содержании триглицеридов в ткани опухоли и прилегающих к ней тканях при меланоме и невусах, а также в содержании холестерина при меланоме указывают на нарушение при неоплазии не только белкового, но и липидного обмена.

Увеличение лишь фракции γ -глобулинов в опухолевой ткани меланомы на фоне снижения альбуминов и отсутствия изменений других глобулинов позволяет высказать предположение о том, что изученные нами в качестве онкомаркеров белки S100B и CD44 относятся к фракции γ -глобулинов. С этим согласуется также умеренное, но статистически значимое увеличение уровня S100B,

CD44 и фракции γ -глобулинов в ткани невусов.

Заключение. Данные, полученные в ходе проведенного исследования, позволяют прийти к заключению о наиболее высокой специфичности белка S100B в качестве онкомаркера меланомы. Установлено, что в опухолевой ткани меланомы происходит многократное повышение уровня S100B и менее значительное и специфичное увеличение CD44. Высокоспецифичное повышение уровня S100B в ткани меланомы может представлять интерес в качестве прогностического критерия развития процесса и определения персонализированной тактики лечения этого чрезвычайно агрессивного заболевания, что, однако, требует дальнейших исследований белков семейства S100 при меланоме на значительно большем клиническом материале с анализом зависимости уровня онкомаркера от стадии и клинической картины течения заболевания.

В отличие от рутинных исследований биомаркеров в крови, комплексная оценка концентрации белков непосредственно в гомогенатах тканей опухоли и прилегающих к ней зон позволяет уточнить сведения о патогенезе меланоцитарных образований кожи, что может способствовать повышению прогностической значимости онкомаркеров меланомы.

Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.* 2017; 67 (1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2018. 250.
3. Романова О.А. Ранняя диагностика и профилактика меланомы. М.: Медицинское информационное агентство; 2012. 96.
4. Chen H., Xu C., Jin Q., Liu Z. S100 protein family in human cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2014; 4 (2): 89–115.
5. Fei Fei, Jie Qu, Mingqing Zhang, Yuwei Li, Shiwu Zhang. S100A4 in cancer progression and metastasis: A systematic review. *Oncotarget.* 2017; 8 (42): 73219–73239.
6. Ken Katono, Yuichi Sato, Makoto Kobayashi, Ryo Nagashio, Shinichiro Ryuge, Satoshi Igawa, Masaaki Ichinoe, Yoshiki Murakumo, Makoto Saegusa, Noriyuki Masuda. S100A16, a promising candidate as a prognostic marker for platinum-based adjuvant chemotherapy in resected lung adenocarcinoma. *Oncotargets Ther.* 2017; 10: 5273–5279. DOI: 10.2147/OTT.S145072.
7. Mingbing Xiao, Tao Li, Yifei Ji, Feng Jiang, Wenkai Ni, Jing Zhu, Baijun Bao, Cuihua Lu, Runzhou Ni. S100A11 promotes human pancreatic cancer PANC-1 cell proliferation and is involved in the PI3K/AKT signaling pathway. *Oncol. Lett.* 2018; 15 (1): 175–182.

8. Wang T., Huo X., Chong Z., Khan H., Liu R., Wang T. A review of S100 protein family in lung cancer. *Clin. Chim. Acta.* 2018; 476: 54–59. DOI: 10.1016/j.cca.2017.11.010.
9. Byström S., Fredolini C., Edqvist P.-H., Nyaiesh E.-N., Drobin K., Uhlén M. Affinity proteomics exploration of melanoma identifies proteins in serum with associations to T-stage and recurrence. *Transl. Oncol.* 2017; 10: 385–395.
10. Sedaghat F., Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia.* 2008; 12 (4): 198–204.
11. Williams K., Motiani K., Giridhar P.V., Kasper S. CD44 integrates signaling in normal stem cell, cancer stem cell and (pre)metastatic niches. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2013; 238 (3): 324–338. DOI: 10.1177/1535370213480714.
12. Rodríguez-Cerdeira C., Molares-Vila A., Carnero-Gregorio M., Corbalán-Rivas A. Recent advances in melanoma research via “omics” platforms. *Journal of Proteomics.* 2018; 188: 152–166.
13. Никителова Е.А., Кум О.И., Златник Е.Ю., Новиков И.А., Шапошников А.В., Петров Д.С. Тканевой уровень CD44+ клеток при раке толстой кишки. *Евразийский онкологический журнал.* 2016; 2: 371.
14. Nikipelova E.A., Kit O.I., Zlatnik E.Y., Novikova I.A., Shaposhnikov A.V., Tolmakh R.E. Local level of CD44+ cells in colon cancer. *J. Clin Oncol.* 2015; 33: 5S.
15. Banfalvi T. Use of serum 5-S-CD and S-100B protein levels to monitor the clinical course of malignant melanoma. *Eur. J. Cancer.* 2003; 39: 164–169.
16. Palmer S.R., Erickson L.A., Ichetovkin I., Knauer D.J., Markovic S.N. Circulating serologic and molecular biomarkers in malignant melanoma. *Review. Mayo Clin. Proc.* 2011; 86 (10): 981–990.

STUDY OF TUMOR-ASSOCIATED MARKERS AND SOME BIOCHEMICAL INDICATORS IN MELANOCYTIC SKIN FORMATIONS

A.A. Akhmedova, E.M. Frantsiyants, I.A. Goroshinskaya,
V.V. Pozdnyakova, A.I. Shikhlyarova, Yu.A. Pogorelova, I.V. Neskubina,
N.D. Cheryarina, O.V. Khokhlova, E.P. Lysenko

Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, Russia

e-mail: amira.mira0109@mail.ru

Objective. The purpose of the paper is to study and compare the level of tumor-associated proteins CD44 and S100, indicators of protein and lipid metabolism in melanocytic skin tumors.

Materials and Methods. The authors examined 100 samples of 10 % homogenates of skin melanoma tissue, nevi, perifocal zone and resection line. CD44 and S100 levels were determined by enzyme immunoassay using standard test systems on a TECAN analyzer (Austria). The levels of total protein, cholesterol, triglycerides were determined on a ChemWell biochemical analyzer (USA).

Results. A sharp increase in S100B level was detected in melanoma tissues, 28 times as high as in the samples of healthy tissue and nevi, as well as a significant, but less evident increase in the CD44 level, which was also observed in nevi tissue. The ratio of albumin and gamma globulins in melanoma and nevi tissues was 3–6 times lower if compared with healthy tissue, and the levels of cholesterol and triglycerides in melanoma were only a little higher than in healthy tissues and nevi. A more than double increase in the γ globulin fraction in melanoma tumor tissue with a decrease in albumin level and the absence of changes in other globulins, as well as a moderate but statistically significant increase in the γ globulin fraction in nevus tissue suggest that the tumor-associated S100B and CD44 markers belong to the γ -globulin fraction.

Conclusion. The highly specific increase in S100B level in the supernatant of melanoma tissue homogenates, as well as a less specific increase in CD44 combined with the γ -globulin fraction dominance, suggest that such a correlation is an adverse prognostic sign of tumor progression, which may be important while choosing personalized treatment strategies.

Keywords: skin melanoma, nevi, CD44 and S100 tumor-associated markers, tumor tissue homogenates, protein fractions, cholesterol, triglycerides.

References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.* 2017; 67 (1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (red.) *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena, filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2018. 250 (in Russian).
3. Romanova O.A. *Rannaya diagnostika i profilaktika melanomy* [Early diagnosis and prevention of melanoma]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2012. 96 (in Russian).
4. Chen H., Xu C., Jin Q., Liu Z. S100 protein family in human cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2014; 4 (2): 89–115.
5. Fei Fei, Jie Qu, Mingqing Zhang, Yuwei Li, Shiwu Zhang. S100A4 in cancer progression and metastasis: A systematic review. *Oncotarget.* 2017; 8 (42): 73219–73239.
6. Ken Katono, Yuichi Sato, Makoto Kobayashi, Ryo Nagashio, Shinichiro Ryuge, Satoshi Igawa, Masaki Ichinoe, Yoshiki Murakumo, Makoto Saegusa, Noriyuki Masuda. S100A16, a promising candidate as a prognostic marker for platinum-based adjuvant chemotherapy in resected lung adenocarcinoma. *Oncotargets Ther.* 2017; 10: 5273–5279. DOI: 10.2147/OTT.S145072.
7. Mingbing Xiao, Tao Li, Yifei Ji, Feng Jiang, Wenkai Ni, Jing Zhu, Baijun Bao, Cuihua Lu, Runzhou Ni. S100A11 promotes human pancreatic cancer PANC-1 cell proliferation and is involved in the PI3K/AKT signaling pathway. *Oncol. Lett.* 2018; 15 (1): 175–182.
8. Wang T., Huo X., Chong Z., Khan H., Liu R., Wang T. A review of S100 protein family in lung cancer. *Clin. Chim. Acta.* 2018; 476: 54–59. DOI: 10.1016/j.cca.2017.11.010.
9. Byström S., Fredolini C., Edqvist P.-H., Nyiaesh E.-N., Drobin K., Uhlén M. Affinity proteomics exploration of melanoma identifies proteins in serum with associations to T-stage and recurrence. *Transl. Oncol.* 2017; 10: 385–395.
10. Sedaghat F., Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia.* 2008; 12 (4): 198–204.
11. Williams K., Motiani K., Giridhar P.V., Kasper S. CD44 integrates signaling in normal stem cell, cancer stem cell and (pre)metastatic niches. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2013; 238 (3): 324–338. DOI: 10.1177/1535370213480714.
12. Rodríguez-Cerdeira C., Molares-Vila A., Carnero-Gregorio M., Corbalán-Rivas A. Recent advances in melanoma research via “omics” platforms. *Journal of Proteomics.* 2018; 188: 152–166.
13. Nikipelova E.A., Kit O.I., Zlatnik E.Yu., Novikov I.A., Shaposhnikov A.V., Petrov D.S. Tkanevoy uroven' CD44+ kletok pri rake tolstoy kishki [Tissue level of CD44+ cells in colon cancer]. *Evraziyskiy onkologicheskiy zhurnal.* 2016; 2: 371 (in Russian).
14. Nikipelova E.A., Kit O.I., Zlatnik E.Y., Novikova I.A., Shaposhnikov A.V., Tolmakh R.E. Local level of CD44+ cells in colon cancer. *J. Clinoncol.* 2015; 33: 5S.
15. Banfalvi T. Use of serum 5-S-CD and S-100B protein levels to monitor the clinical course of malignant melanoma. *Eur. J. Cancer.* 2003; 39: 164–169.
16. Palmer S.R., Erickson L.A., Ichetovkin I., Knauer D.J., Markovic S.N. Circulating serologic and molecular biomarkers in malignant melanoma. Review. *Mayo Clin. Proc.* 2011; 86 (10): 981–990.

УДК 616.34-006.6

DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-89-94

ПЕРВИЧНЫЙ РАК ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА

В.Н. Герасимов¹, А.М. Карпова¹, Я.С. Абузова¹,
М.С. Скрипина², Е.В. Слесарева²

¹ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: gistology2@mail.ru

Злокачественные новообразования – одна из нозологических групп, составляющих значительную часть в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности в различных возрастных категориях. Опухоли толстого кишечника занимают ведущее место среди злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто они локализуются в ректосигмоидном отделе толстого кишечника. Однако встречается и казуистическое расположение новообразований, такое как рак червеобразного отростка. Специфические признаки онкопроцесса данной области отсутствуют, в связи с чем диагностика этой нозологии вызывает значительные трудности.

В статье представлен клинический случай и патоморфологическая диагностика первичного рака червеобразного отростка на основании данных патологоанатомического исследования, проведенного в ГУЗ УОКБ. При патологоанатомическом вскрытии и гистологическом исследовании был выявлен первичный рак червеобразного отростка, микроскопически – низкодифференцированная муцинозная (слизепroduцирующая) аденокарцинома червеобразного отростка с прорастанием всех слоев стенки и обширными метастазами во внутренние органы: легкие, печень, селезенку, лимфатические узлы грудной и брюшной полости, строму яичников. Ежегодно в патологоанатомическом отделении УОКБ проводится исследование до 500 червеобразных отростков. За последние 10 лет было обнаружено 3 случая (0,06 %) первичного рака червеобразного отростка по всем проведенным аппендэктомиям.

Как показывает представленный клинический случай, аденокарциномы червеобразного отростка, вследствие их позднего обнаружения, активно метастазируют по лимфогенным и гематогенным путям. В связи с этим для серьезных профилактических мероприятий по раннему выявлению онкологических заболеваний должно проводиться обязательное более качественное гистологическое исследование материала на наличие атипичных клеток после аппендэктомии.

Ключевые слова: первичный рак червеобразного отростка, низкодифференцированная муцинозная (слизепroduцирующая) аденокарцинома.

Введение. В повседневной практике хирургов, онкологов, гастроэнтерологов, патоморфологов рак червеобразного отростка встречается чрезвычайно редко. Первичный рак аппендикса, по данным ряда исследователей, выявляется в сотых долях процента от всех удаленных отростков и в 0,5 % случаев по отношению ко всем случаям рака толстой кишки [1–3]. Истинная частота новообразований этой локализации неизвестна, поскольку рассчитывается на основании исследования оперативно удаленных отростков [4]. При микроскопическом исследовании неоплазий аппендикса чаще всего обнаруживается аденокарцинома (до 50,3 %). Первичный рак червеобразного отростка располагается

чаще в проксимальной его части и нередко занимает часть слепой кишки. При этом нельзя достоверно установить источник возникновения первичной опухоли, ее следует рассматривать как рак аппендикулярной области, возможно, из червеобразного отростка [4–6].

Наиболее часто первичный рак червеобразного отростка обнаруживается случайно после аппендэктомии по поводу острого или хронического аппендицита. Это связано с тем, что расположенная в проксимальном отделе опухоль obtурирует его просвет, создавая благоприятные условия для воспаления и маскируясь другой нозологией [7, 8]. Аденокарцинома быстро инфильтрирует серозу,

часто дает имплантационные и лимфогенные метастазы в органы малого таза, являясь по своему течению и прогнозу неблагоприятной формой опухоли [9]. Во время рутинных вскрытий отростки детально не исследуются, поэтому многие опухоли ускользают от внимания врача-патоморфолога.

Учитывая редкость встречаемости данной патологии, приводим описание результатов патоморфологической диагностики первичного рака червеобразного отростка на основании данных патологоанатомического исследования, проведенного в ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница (ГУЗ УОКБ).

Клинический случай. Больная Н. 1961 г. рождения находилась на стационарном лечении и обследовании в терапевтическом отделении менее суток (с 23:25 17.06.2018 до 20:20 18.06.2018). Поступила в тяжелом состоянии. Из анамнеза известно, что была больна с февраля 2017 г., болезнь имела затяжной характер. На компьютерной томографии органов брюшной полости были обнаружены увеличенные лимфатические узлы, очаговые тени в легких, участки затемнения в печени. Больная была направлена в Областную клиническую онкологическую диспансер, где прошла стационарное обследование.

По результатам биопсии лимфатического узла выявлены метастазы слизистого рака – муцинозной аденокарциномы, в большей степени соответствующей первичной опухоли желудочно-кишечного тракта. По данным иммуногистохимического анализа определялся иммунофенотип аденокарциномы, также соответствующей первичной опухоли желудочно-кишечного рака. Однако первичный опухолевый очаг выявлен не был. С 17.06.2018 отмечалось ухудшение состояния больной, в связи с чем она была переведена в отделение анестезиологии-реанимации, где спустя 20 ч от момента госпитализации при нарастающих явлениях интоксикации была констатирована смерть.

При патологоанатомическом вскрытии и гистологическом исследовании был выявлен первичный рак червеобразного отростка, микроскопически – низкодифференцированная муцинозная (слизьпродуцирующая) аде-

нокарцинома червеобразного отростка с прорастанием всех слоев стенки и обширными метастазами во внутренние органы: легкие, печень, селезенку, лимфатические узлы грудной и брюшной полости, строму яичников.

При макроскопическом обследовании червеобразный отросток имел плотную консистенцию, бугристую поверхность, ближе к его верхушке располагался серовато-синюшный узел размером 1,5×1,0 см. При вскрытии просвета отростка на всем его протяжении отмечалось диффузное утолщение стенки от 0,8 до 1,2 см. Слизистая аппендикса – крупнобугристая, в области опухолевидного образования со стороны слизистой – с изъязвлением. В брыжейке отростка обнаружено 2 увеличенных лимфатических узла размерами 0,8 и 1 см.

Паренхима легких имела сероватозеленый цвет с множеством белесоватых узлов от просовидного до 2 см в диаметре, плотной консистенции. Лимфатические узлы грудной полости – перибронхиальные и перитрахеальные – имели вид крупных, плотных конгломератов, на разрезе – белесоватого цвета. На поверхности печени также были обнаружены белесоватые узлы размером 0,5–2,0 см, подобные же узловым образованиям определялись и в паренхиме печени. Лимфатические узлы, расположенные в области головки поджелудочной железы и ворот печени, имели вид плотного белесоватого конгломерата, так же как и бифуркационные и парааортальные лимфатические узлы. Яичники увеличены от 5,0 до 6,5 см, плотные, бледно-серые, на разрезе – серо-розовые с наличием белесоватых опухолевых узлов диаметром 0,5–1,0 см.

При микроскопическом исследовании на слизистой и в стенке червеобразного отростка с выходом на серозу отмечался диффузный рост опухолевой ткани, представленной мелкими деформированными железами и солидными полями с наличием решетчатых (криброзных) структур с выраженной продукцией слизи и формированием слизистых полей с разрозненными комплексами раковых клеток (рис. 1).

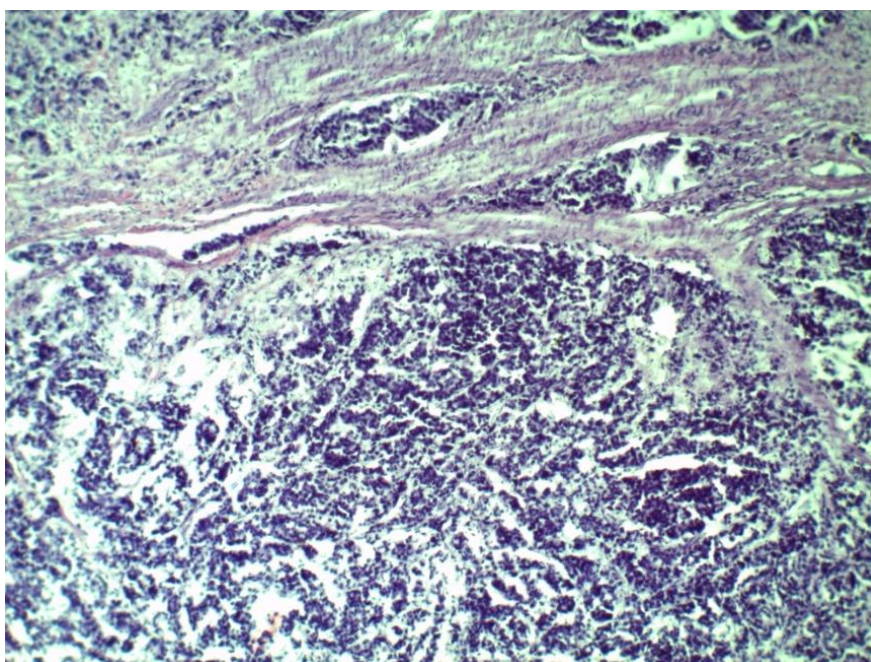


Рис. 1. Солидные поля темноклеточной аденокарциномы, разделенные участками слизистых образований, в стенке аппендикса. Окрашивание гематоксилин-эозином, ув. 4×10

В печени, легких, селезенке и строме яичников выявлены метастазы низкодифференцированной темноклеточной аденокарциномы, представленные опухолевыми эмболами в легочных сосудах мелкого и среднего

калибра, крупноочаговыми полями роста опухоли в печени (рис. 2), единичными комплексами опухоли в строме яичников, пульпе селезенки.

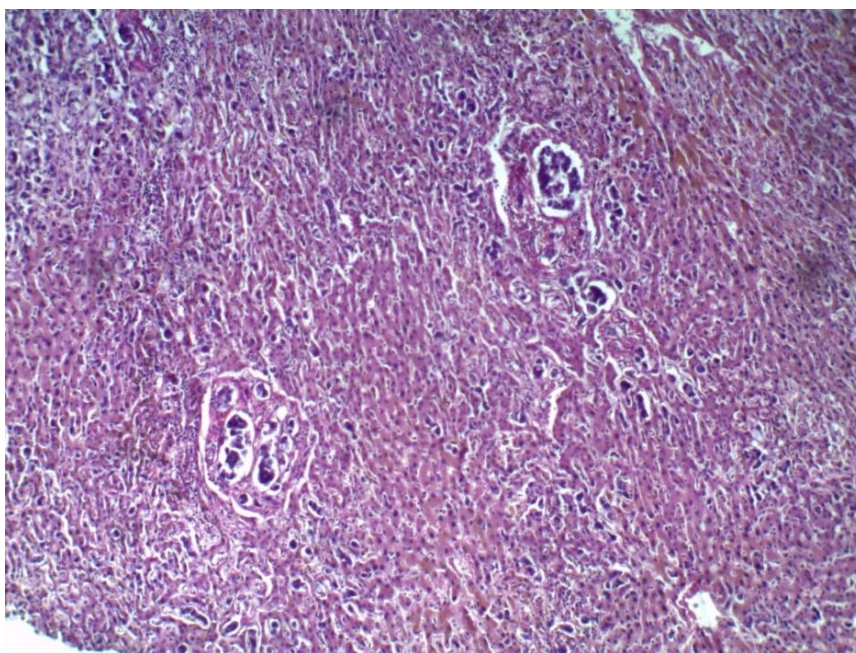


Рис. 2. Конгломераты опухолевых клеток в ткани печени. Окрашивание гематоксилин-эозином, ув. 4×10

Таким образом, после проведенного макро- и микроскопического изучения секционного материала была выявлена низкодифференцированная темноклеточная аденокарцинома червеобразного отростка с метастазированием в ткани печени, легких, селезенки, яичников, лимфатических узлов.

Заключение. Червеобразный отросток, в отличие от других отделов тонкого и толстого кишечника, практически не вовлечен в процесс пищеварения, в нем не происходит расщепления и всасывания питательных веществ. Он выполняет преимущественно иммуногенную функцию, имея в слизистой оболочке значительные скопления лимфоидной ткани. В связи с этим пролиферативная активность эпителия слизистой оболочки аппендикса значительно ниже, чем других отделов желудочно-кишечного тракта [10]. Это объясняет и редкую частоту малигнизации эпителия данной области. В то же время значительное количество иммунокомпетентных клеток в стенке червеобразного отростка могут выполнять функцию контроля начальных этапов диспластических и неопластических процессов в эпителии аппендикса [11–13]. Как показывает представленный клинический случай, а также наблюдения других исследователей [2], аденокарциномы червеобразного отростка, вследствие их позднего обнаружения, ак-

тивно метастазируют по лимфогенным и гематогенным путям.

В патологоанатомическом отделении ГУЗ УОКБ за последние 10 лет по данным аппендэктомии было обнаружено 3 случая первичного рака червеобразного отростка, в т.ч. и описанный выше клинический случай. Два других случая выявлены при исследовании биопсийного материала и явились случайной находкой. Ежегодно в патологоанатомическом отделении УОКБ проводится исследование до 500 червеобразных отростков. Таким образом, частота встречаемости первичного рака червеобразного отростка за последние 10 лет, по данным ГУЗ УОКБ, составила 0,06 %, т.е. опухоль данной локализации является большой редкостью. Однако топографическая особенность опухоли обуславливает тот факт, что венозный отток от червеобразного отростка в 100 % случаев переместит атипичные клетки в печень, что приведет к развитию вторичного метастатического рака печени. И даже при невысокой частоте встречаемости это даст в миллионном городе до 600 случаев вторичного рака печени в год. В связи с этим для серьезных профилактических мероприятий по раннему выявлению онкологических заболеваний должно проводиться обязательное более качественное гистологическое исследование материала на наличие атипичных клеток после аппендэктомии.

Литература

1. Гуревич Л.Е., Воронкова И.А., Марова Е.И., Рожинская Л.Я., Лапина А.М., Бритвин Т.А., Комардус И.В. Клинико-морфологическая характеристика АКТГ-продуцирующих опухолей различной локализации с эктопическим синдромом Кушинга. Альманах клинической медицины. 2017; 45 (4): 289–301.
2. Комов Д.В., Колядина И.В., Поликарпова С.Б., Мазуров С.Т., Карасев И.А., Васильева Н.Н. Сложности диагностики рака червеобразного отростка: клиническое наблюдение. Российский онкологический журнал. 2013; 2: 40–42.
3. Asare E.A., Compton C.C., Hanna N.N. The impact of stage, grade, and mucinous histology on the efficacy of systemic chemotherapy in adenocarcinomas of the appendix: Analysis of the National Cancer Data Base. Cancer. 2015; 122 (2): 213–221.
4. Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов Д.С. Патологоанатомическая диагностика опухолей: руководство: в 2 т. Т. 2. М.: Медицина; 1993. 560.
5. Берженарь В.Ф., Жестков И.В., Цыпурдева А.А., Клецев М.А., Андреева В.И. Миксома аппендикса в практике гинеколога (клинический случай). Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 62 (2): 101–105.
6. Коваленко В.Л., Тирон К.Н. Карциномы тонкой кишки: клиника, диагностика, результаты лечения. Здравоохранение Дальнего Востока. 2010; 44 (2): 62–67.

7. Курыгин А.А., Багненко С.Ф., Курыгин А.А., Синенченко Г.И., Андрейчук К.А., Вашетко Р.В. Заболевания червеобразного отростка. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; 2005. 260.
8. Макаров И.В., Лопухов Е.С. Редкие формы воспаления червеобразного отростка. Актуальные вопросы современной хирургии: сборник научно-практических работ, посвященный 70-летию заведующего кафедрой общей хирургии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача России, академика РАЕН, профессора, д.м.н. Ю.С. Винника. Красноярск; 2018: 316–318.
9. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. В кн.: Поддубная И.В., ред. Онкология: справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ; 2009. 760.
10. Воробьева О.В. Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование структур аппендикса после аллогенной пересадки костного мозга. Журнал анатомии и гистопатологии. 2017; 6 (1): 12–16.
11. Конорев М.Р., Коневалова Н.Ю. Современные представления об иммунной системе, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2010; 2: 40–46.
12. Аминова Г.Г. Структура и цитоархитектоника лимфоидной ткани аппендикса у человека в пожилом и старческом возрасте. Успехи геронтологии. 2018; 31 (2): 273–279.
13. Powell N., Walker M.M., Talley N.J. The mucosal immune system: master regulator of bidirectional gut-brain communications. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2017; 14 (3): 143–159.

PRIMARY CANCER OF VERMICULAR APPENDIX

V.N. Gerasimov¹, A.M. Karpova¹, Ya.S. Abuzova¹, M.S. Skripina², E.V. Slesareva²

¹Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: gistology2@mail.ru

Malignant tumor is a nosological group that significantly contributes to morbidity, disability and mortality in various age categories. Colon cancer occupies a leading place among the malignant neoplasms of the gastrointestinal tract. Most often they are localized in the rectosigmoid part of the large intestine. However, there is also a casuistic localization of tumors, e.g. vermicular appendix cancer. There are no specific signs of oncologic process in this area, therefore the diagnosis of this nosology causes considerable difficulties.

The article presents a clinical case and pathological diagnosis of vermicular appendix primary cancer according to the pathological and anatomical study conducted in Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. Primary appendix carcinoma was determined at postmortem autopsy and histological, microscopically - low-grade mucinous (blennogenic) appendix adenocarcinoma with invasion of all wall layers and extensive metastases in the internal organs: lungs, liver, spleen, lymph nodes of thoracic and abdominal cavities and stroma of ovary. Every year, up to 500 vermicular appendices are examined in the pathoanatomical department of Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. Over the past 10 years, 3 cases (0.06 %) of appendix primary cancer have been detected in all appendectomies.

According to the clinical case, due to late detection of appendix adenocarcinomas, they actively metastasize into lymphogenous and hematogenous pathways. In this regard, for early cancer detection, a mandatory high-quality histological study of the material after appendectomy should be carried out in order to distinguish atypical cells.

Keywords: *vermicular appendix primary cancer, poorly differentiated mucinous (blennogenic) adenocarcinoma.*

References

1. Gurevich L.E., Voronkova I.A., Marova E.I., Rozhinskaya L.Ya., Lapshina A.M., Britvin T.A., Komerdu I.V. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika AKTG-produksiruyushchikh opukholey razlichnoy lokalizatsii s ektopicheskim sindromom Kushinga [Clinical and morphological characteristic of ACTH

- producing tumors of various localization and the ectopic Cushing syndrome]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2017; 45 (4): 289–301 (in Russian).
2. Komov D.V., Kolyadina I.V., Polikarpova S.B., Mazurov S.T., Karasev I.A., Vasil'eva N.N. Slozhnosti diagnostiki raka cherveobraznogo otrostka: klinicheskoe nablyudenie [Difficulties in the diagnosis of appendix cancer: Clinical report]. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2013; 2: 40–42 (in Russian).
 3. Asare E.A., Compton C.C., Hanna N.N. The impact of stage, grade, and mucinous histology on the efficacy of systemic chemotherapy in adenocarcinomas of the appendix: Analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2015; 122 (2): 213–221.
 4. Kraevskiy N.A., Smol'yannikov A.V., Sarkisov D.S. *Patologoanatomicheskaya diagnostika opukholey: rukovodstvo* [Pathoanatomical diagnosis of tumors: Manual]: In 2 volumes. Vol. 2. Moscow: Meditsina; 1993. 560 (in Russian).
 5. Bezhenar' V.F., Zhestkov I.V., Tsyurdeva A.A., Kleshchev M.A., Andreeva V.I. Miksoma appendiksa v praktike ginekologa (klinicheskiy sluchay) [Appendix myxoma in gynecological practice (clinical case)]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2012; 62 (2): 101–105 (in Russian).
 6. Kovalenko V.L., Tiron K.N. Kartsinoidy tonkoy kishki: klinika, diagnostika, rezul'taty lecheniya [Small intestinal carcinoids: Clinical picture, diagnosis, and treatment outcome]. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2010; 44 (2): 62–67 (in Russian).
 7. Kurygin A.A., Bagnenko S.F., Kurygin A.A., Sinenchenko G.I., Andreychuk K.A., Vashetko R.V. *Zabolevaniya cherveobraznogo otrostka* [Vermicular appendix diseases]. St. Petersburg: Sankt-Peterburgskiy nauchno-issledovatel'skiy institut skoroy pomoshchi im. I.I. Dzhanelidze; 2005. 260 (in Russian).
 8. Makarov I.V., Lopukhov E.S. Redkie formy vospaleniya cherveobraznogo otrostka [Rare forms of appendix inflammation]. *Aktual'nye voprosy sovremennoy khirurgii: sbornik nauchno-prakticheskikh rabot, posvyashchenny 70-letiyu zaveduyushchego kafedroy obshchey khirurgii KrasGMU im. prof. V.F. Voyno-Yasenetskogo zasluzhennogo deyatelya nauki RF, zasluzhennogo vracha Rossii, akademika RAEN, professora, d.m.n. Yu.S. Vinnika* [Topical issues of modern surgery: Scientific and practical papers dedicated to the 70th anniversary of the Head of the Department of General Surgery of Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Yu.S. Vinnick]. Krasnoyarsk; 2018: 316–318 (in Russian).
 9. Komarov I.G., Komov D.V. Metastazy zlokachestvennykh opukholey bez vyyavlennoy pervichnoy ochaga [Metastases of malignant tumors without an identified primary focus]. In the book: Poddubnaya I.V., ed. *Onkologiya: spravochnik prakticheskogo vracha* [Oncology: Practitioner's guide]. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 760 (in Russian).
 10. Vorob'eva O.V. Patomorfologicheskoe i immunogistokhimicheskoe issledovanie struktur appendiksa posle allogennoy peresadki kostnogo mozga [Pathological and immunohistochemical study of appendix structures after allogeneic bone marrow transplantation]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2017; 6 (1): 12–16 (in Russian).
 11. Konorev M.R., Konevalova N.Yu. Sovremennye predstavleniya ob immunnoy sisteme, assotsirovannoy so slizistoy obolochkoy kishchechnika [Modern ideas on the immune system associated with the intestinal mucosa]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2010; 2: 40–46 (in Russian).
 12. Aminova G.G. Struktura i tsitoarkhitektonika limfoidnoy tkani appendiksa u cheloveka v pozhilom i starcheskom vozraste [Structure and cytoarchitecture of the human appendix lymphoid tissue at elderly and senile ages]. *Uspekhi gerontologii*. 2018; 31 (2): 273–279 (in Russian).
 13. Powell N., Walker M.M., Talley N.J. The mucosal immune system: master regulator of bidirectional gut-brain communications. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 14 (3): 143–159.

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.743:799.322

DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-95-104

МЕХАНИЗМ СНИЖЕНИЯ ВАРИАТИВНОСТИ В СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ СКЕЛЕТНЫМИ МЫШЦАМИ СПОРТСМЕНОВ ПО ПРИНЦИПУ ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИНЕРГИЙ

С.А. Моисеев

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

e-mail: sergey_moiseev@vlgafr.ru

Вопрос вариативности физиологических функций представляет интерес в теоретическом плане, поскольку является частью теории управления произвольными движениями человека. Система управления скелетными мышцами, вероятно, должна иметь механизм, позволяющий сократить или ограничить диапазон возможных ее вариаций. Таковым, предположительно, является организация элементов моторной системы по принципу мышечных синергий.

Цель работы – изучение вариаций и признаков согласованной биоэлектрической активности скелетных мышц в одной из результирующих фаз выстрела из лука.

Материалы и методы. В исследованиях приняли участие 5 высококвалифицированных спортсменов (МС, МСМК). Лучники выполняли 10 серий по 3 выстрела с дистанции 18 м в крытом помещении. Производилась синхронная регистрация электрической активности 12 скелетных мышц верхнего плечевого пояса и 3D-видеоряда. Анализировались показатели распределения, описательной и вариационной статистики для сгруппированных данных. Для выявления признаков согласованной активности мышц применялся множественный регрессионный анализ.

Результаты. Величины вариативности, характеризуемые статистическими параметрами, установленные для турн-амплитудных характеристик различных мышц, не имели явной зависимости. Мышцы, имеющие относительно высокие параметры разброса значений по показателю средней амплитуды ЭМГ, могли иметь небольшую вариативность среднего числа турнов ЭМГ.

Лучевой сгибатель кисти левой руки являлся частью мышечной синергии в 90 % случаев, передняя часть дельтовидной мышцы левой конечности – в 80 %, нижние и верхние пучки трапециевидной мышцы правой и левой сторон – в 70 %. Другие исследуемые мышцы являлись их частью в менее чем 60 % случаев.

Выводы. Управление системой скелетных мышц, принимающих активное участие в реализации одной из результирующих фаз точностного движения, может осуществляться по механизму образования функциональных синергий, что, вероятно, способствует снижению диапазона возможных вариаций параметров электроактивности мышц.

Ключевые слова: вариативность, стрельба из лука, электромиография, координационная структура, мышечные синергии.

Введение. Вопрос вариативности физиологических функций, а именно системы управления моторикой, представляет интерес в теоретическом плане, поскольку является частью общей проблемы координации движений и теории управления произвольными движениями человека. Кроме того, понима-

ние сущности физиологических процессов, лежащих в основе вариативности характеристик движения, необходимо для решения практических задач обучения и совершенствования двигательных навыков в трудовой и спортивной деятельности.

Очевидно, что характер моторных команд при выполнении разных по структуре движений может быть весьма вариативен. Однако эти команды в определенной степени варьируют и при выполнении стереотипных целостных движений, а также их отдельных фаз, что отражается на параметрах их внутренней структуры. Биологическое значение вариаций традиционно связывают с поиском наиболее оптимальных и адекватных двигательной задаче моторных программ; обеспечением надежности функционирования системы при невозможности или затрудненности использования ее некоторых элементов; обеспечением более позднего наступления утомления вследствие сменной работы в нервной системе функциональных комплексов, а на периферии – мышц и двигательных единиц, обеспечивающих их сокращение [1–3]. Такая сложная система управления скелетными мышцами, вероятно, должна иметь механизм, позволяющий сократить или ограничить диапазон возможных вариаций. Одним из таких механизмов может быть функциональная организация элементов мышечной системы по принципу функциональных синергий [4–6].

Цель исследования. Изучение вариаций и признаков согласованной биоэлектрической активности скелетных мышц в одной из результирующих фаз выстрела из лука.

Материалы и методы. В исследованиях приняли участие 5 высококвалифицированных спортсменов (МС, МСМК). Лучники выполняли 10 серий по 3 выстрела с дистанции 18 м в крытом помещении. Производилась синхронная регистрация электрической активности 12 скелетных мышц верхнего плечевого пояса. Электромиограммы (ЭМГ) регистрировались посредством 16-канального биомонитора ME 6000 (Mega Electronics, Финляндия). Для отведения ЭМГ использовались одноразовые биполярные неполяризуемые накожные дисковые электроды диаметром 0,9 см. Активный электрод располагался в двигательной точке исследуемой мышцы, а референтный прикреплялся по ходу ее волокон. Межэлектродное расстояние составляло 2 см. Анализировались показате-

ли вариации турн-амплитудных характеристик ЭМГ и оценивалась вариативность порядка включения исследуемых мышц. За единицу турна принималась амплитуда биопотенциалов не менее 10 мкВ. Включение мышцы определялось по моменту достижения величины ее амплитуды 20 % от максимальной.

Видеорегистрация осуществлялась посредством системы видеозахвата Qualisys (Швеция). Частота дискретизации видеосъемки составляла 500 Гц. На основании анализа 3D-видеоряда техника структура выстрела была разделена на 3 рабочих фазы: фазу принятия основной изготовки; фазу выхода стрелы из-под кликера («дотяг»), которая включала в себя действия стрелка с момента прикладывания тянущей руки к ориентационной точке до момента срабатывания кликера; фазу выпуска стрелы. В статье приводятся данные только для фазы «дотяг».

Статистическая обработка данных осуществлялась в среде Statistica 10.0. Анализировались показатели распределения, описательной и вариационной статистики для сгруппированных данных: среднее арифметическое (M), медиана (Me), стандартное отклонение (SD), коэффициент вариативности (V), ошибка среднего арифметического (m), максимальное и минимальное значения (Min , Max), верхний и нижний квартили ($Q_{верх}$, $Q_{нижн}$), размах вариации (R), квартильный размах (IQR). В общей сложности проанализировано 1800 значений по каждому параметру. Данные группировались по критерию распределения значений вариационного ряда. Разница значений более 50 мкВ считалась признаком отношения к определенной статистической совокупности (далее – порядка). Для определения признаков согласованной активности мышц применялся множественный регрессионный анализ [7, 8].

Результаты. Исходя из цели работы был проанализирован характер распределения результатов выстрелов из лука в группе испытуемых (рис. 1). В изучаемой фазе точностного движения данные большинства исследуемых мышц оказались сгруппированы в 2 или 3 совокупности.

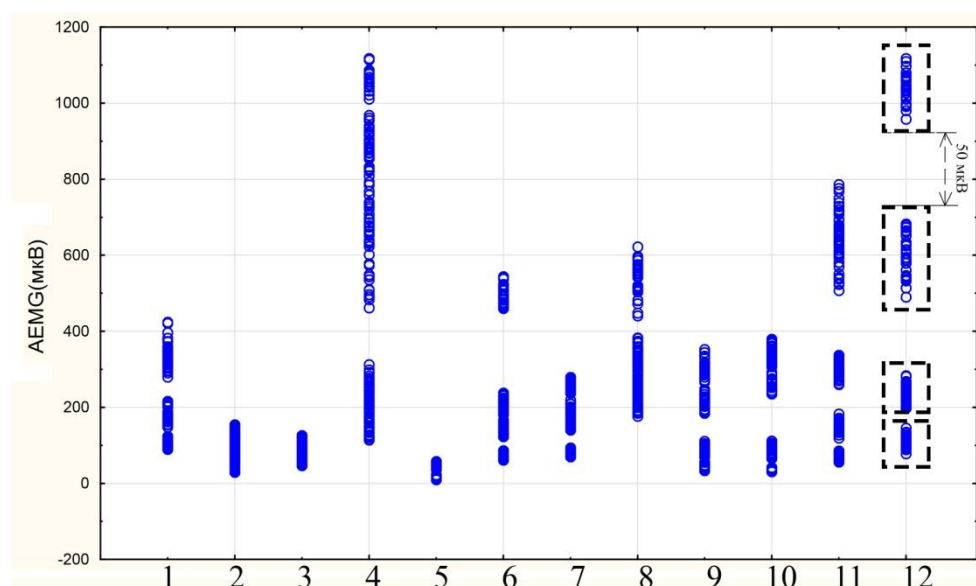


Рис. 1. Распределение значений вариационного ряда средней амплитуды (AEMG) ЭМГ выстрелов из лука, $n=1800$.

Пунктиром показан пример группировки данных.

По оси абсцисс – скелетные мышцы: 1 – лучевой сгибатель кисти правой конечности (пр.), 2 – локтевой разгибатель кисти пр., 3 – трехглавая плеча пр., 4 – задняя часть дельтовидной пр., 5 – лучевой сгибатель кисти левой конечности (л.), 6 – локтевой разгибатель кисти л., 7 – трехглавая плеча л., 8 – передняя часть дельтовидной л., 9 – верхние пучки трапецевидной пр., 10 – верхние пучки трапецевидной л., 11 – нижние пучки трапецевидной пр., 12 – нижние пучки трапецевидной л.

Значения средней амплитуды ЭМГ первого порядка для разных мышц варьировали в широком диапазоне. Так, наименьший разброс значений наблюдался для лучевого сгибателя кисти правой руки, где значения среднего арифметического и медианы практически совпадали – 29,72 и 29,54 мкВ соответственно, размах вариации составил 6,52 мкВ, коэффициент вариативности – 5,56 %. Аналогичная картина наблюдалась для М и Me следующих мышц: трехглавой мышцы плеча левой руки – 81,50 и 81,65 мкВ, нижних пучков трапецевидной мышцы левой руки – 111,49 и 112,16 мкВ. В дельтовидных мышцах правой и левой, а также в трапецевидной мышце левой руки разница между значениями среднего арифметического и медианы оказалась в пределах 8–15 мкВ, в других исследуемых мышцах – не более 8 мкВ.

В табл. 1 представлены данные по вариативности среднего числа турнов ЭМГ, характеризующие минимальной разницей между показателями среднего арифметического и медианы – не более 3,3 мкВ.

Следует отметить, что коэффициент вариативности среднего числа турнов ЭМГ для лучевого сгибателя кисти левой руки оказался значительно выше, чем для других представленных мышц, и составил 45,07 %, размах вариации – 319,43 мкВ, квартильный размах – 175,77 мкВ, ошибка среднего арифметического – 8,15. Обращает на себя внимание тот факт, что при практически одинаковых значениях М и Me для данной мышцы регистрировался высокий V в сравнении с другими представленными мышцами. В этом случае коэффициент вариативности – не информативный показатель, поскольку является следствием большого статистического разброса данных. Здесь для анализа вариативности мышечной электроактивности необходимо учитывать и другие ее параметры.

По показателю средней амплитуды наибольшая вариативность наблюдалась в ЭМГ мышц, которые проявляли большую электроактивность в изучаемой фазе выстрела. Так, средняя амплитуда и стандартное отклонение ЭМГ дельтовидных мышц правой и левой

рук составили $189,66 \pm 59,02$ и $269,76 \pm 53,09$, а для локтевого разгибателя левой руки – $150,45 \pm 55,03$. При сравнении показателей вариации исследуемых параметров следует отметить больший разброс среднего числа турнов ЭМГ большинства исследуемых мышц (рис. 2) при отсутствии определенной зави-

симости между величиной амплитуды мышцы и частотой ее турнов. Например, вариации амплитуды лучевого сгибателя кисти левой руки, характеризуемые квартильным размахом ($5,84$ мкВ), значительно превышали аналогичный для среднего числа турнов ЭМГ – $175,77$ мкВ.

Таблица 1

Показатели вариации среднего числа турнов ЭМГ при выполнении выстрелов из лука, группировка первого порядка, n=651

Параметры	1	2	3	4	5	6
M	174,51	252,78	219,20	431,72	256,12	276,05
Me	175,46	250,78	218,97	431,32	254,23	279,38
Min	150,15	230,63	66,51	376,55	217,15	207,00
Max	192,20	284,80	385,94	514,92	308,96	347,82
Q _{верх}	163,76	243,78	132,65	403,33	238,00	243,36
Q _{нижн}	184,27	264,40	308,42	455,07	273,42	309,30
R	42,05	54,17	319,43	138,37	91,81	140,82
IQR	20,51	20,62	175,77	51,74	35,42	65,94
SD	11,83	13,87	98,80	32,98	22,38	37,44
V	6,78	5,49	45,07	7,64	8,74	13,56
SE	2,16	2,53	8,15	2,71	1,84	3,08

Примечание. 1 – лучевой сгибатель кисти пр., 2 – локтевой разгибатель кисти пр., 3 – лучевой сгибатель кисти л., 4 – трехглавая плеча л., 5 – передняя часть дельтовидной л., 6 – нижние пучки трапециевидной л.

В сгруппированных данных второго порядка по показателю средней амплитуды ЭМГ наименьшие вариации наблюдались в локтевом разгибателе кисти левой руки, где M и Me составляли $495,98$ и $493,70$ мкВ, коэффициент вариативности – $5,55$ %. Электроактивность трапециевидных мышц правой и левой сторон также характеризовалась низкой вариативностью, разница в параметрах M и Me не превышала 4 мкВ, а значения V оказались не более $12,16$ %. Следует отметить, что в группу данных второго порядка не вошли следующие мышцы: локтевой разгибатель кисти правой, трехглавая мышца плеча правой и лучевой сгибатель кисти левой руки. В совокупность данных второго порядка по показателю среднего числа турнов вошли

три мышцы: лучевой сгибатель кисти и локтевой разгибатель кисти правой и левой рук. Коэффициенты вариативности для этих мышц не превышали $9,81$ %, однако для локтевого разгибателя кисти левой руки был характерен больший размах вариации и большая разница в значениях M и Me – $16,36$ мкВ.

В сгруппированные данные третьего порядка по показателю средней амплитуды ЭМГ вошли три мышцы: нижние пучки трапециевидных мышц обеих сторон и лучевой сгибатель кисти правой руки, а четвертого порядка – только нижние пучки трапециевидной мышцы левой стороны. В названных группах разница значений M и Me не превышала $6,99$ мкВ, а коэффициенты вариативности – $10,59$ %.

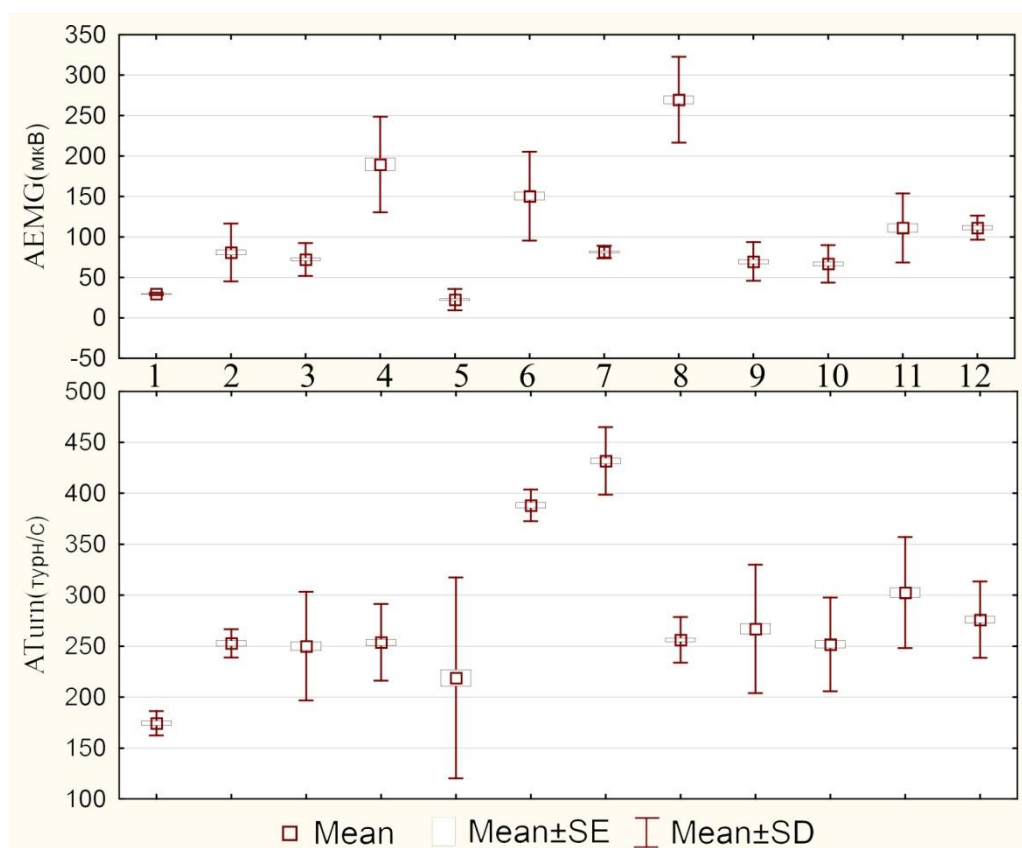


Рис. 2. Характеристика разброса значений средней амплитуды (AEMG) и среднего числа турнов (ATurn) ЭМГ сгруппированных данных первого порядка, $n=1065$.

По оси абсцисс: 1 – лучевой сгибатель кисти пр., 2 – локтевой разгибатель кисти пр., 3 – трехглавая плеча пр., 4 – задняя часть дельтовидной пр., 5 – лучевой сгибатель кисти л., 6 – локтевой разгибатель кисти л., 7 – трехглавая плеча л., 8 – передняя часть дельтовидной л., 9 – верхние пучки трапецевидной пр., 10 – верхние пучки трапецевидной л., 11 – нижние пучки трапецевидной пр., 12 – нижние пучки трапецевидной л.

Исходя из цели работы был проанализирован порядок включения исследуемых мышц в изучаемое двигательное действие. Так, для первого включения характерна активация лучевого сгибателя кисти правой руки и нижних пучков трапецевидной мышцы левой руки в практически равном процентном соотношении от общего числа включений. Вторыми в 15,6 и 16,3 % случаев включались локтевой разгибатель кисти правой руки и верхние пучки трапецевидной мышцы левой стороны тела соответственно. Последними в большинстве случаев активировались лучевой сгибатель кисти левой руки (25,17 %) и лучевой сгибатель кисти правой руки (23,13 %). В целом порядок включения исследуемых скелетных мышц характеризовался высокой вариативностью.

Для выявления мышечных синергий в изучаемой фазе сложнокоординационного точностного движения был проведен множественный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной последовательно выступали значения вариационного ряда средней амплитуды ЭМГ всех исследуемых скелетных мышц. Согласно построенным регрессионным моделям каждая из исследуемых скелетных мышц имела как минимум 4 объясняющие переменные. Например, для верхних пучков трапецевидной мышцы левой конечности таковыми являлись локтевой разгибатель кисти левой (x_1) и правой рук (x_2), лучевой сгибатель кисти левой руки (x_3) и нижние пучки трапецевидных мышц левой (x_4) и правой сторон (x_5). Уравнение регрессии в данном случае имело вид

$$y = -63,208 + 0,3255x_1 + 0,797x_2 + 1,728x_3 - 0,173x_4 + 0,369x_5.$$

Уравнение регрессии, в котором независимой переменной являлась задняя часть дельтовидной мышцы правой конечности, имело вид

$$y = -515,522 + 5,891x_1 + 5,958x_2 + 0,692x_3 + 0,458x_4,$$

где x_1 – локтевой разгибатель кисти правой руки, x_2 – лучевой сгибатель кисти левой руки, x_3 – нижние пучки трапецевидной мышцы левой стороны, x_4 – нижние пучки трапецевидной мышцы правой стороны тела.

В зависимости от того, электроактивность какой мышцы выступала в качестве зависимой переменной при построении линейной регрессионной модели, в структуру синергий входили разные скелетные мышцы. Так, лучевой сгибатель кисти левой руки являлся частью синергии в 90 % случаев, передняя часть дельтовидной мышцы левой конечности – в 80 %, нижние и верхние пучки трапецевидной мышцы правой и левой сторон – в 70 %. Другие исследуемые мышцы являлись частью синергий в менее чем 60 % случаев. Верхние пучки трапецевидной мышцы правой стороны, по результатам вычислений, не вошли ни в одну из определенных синергий.

Обсуждение. В своих работах Н.А. Бернштейн показал, что однозначной связи между импульсом в ЦНС и движением нет, поскольку движение возможно лишь при условии непрерывного согласования центральных импульсов с явлениями, происходящими на периферии тела, а одним из основных принципов управления произвольными движениями является принцип обратной связи [9, 10]. Из этого следует, что вариативность центральных импульсов не характеризует случайный разброс в функционировании моторной системы, а является частью приспособительного механизма, направленного на поддержание определенного уровня мышечного напряжения посредством варьирования частоты следования биопотенциалов [11]. В пользу этого положения свидетельствуют полученные нами данные о характере рас-

пределения параметров электроактивности скелетных мышц. Например, распределение данных средней амплитуды ЭМГ локтевого разгибателя кисти левой руки в сгруппированных данных первого порядка является нормальным, что говорит о наличии статистической закономерности в представленных результатах. Распределение значений, характеризующих электроактивность большинства исследуемых мышц в полученных нами сгруппированных данных, также являлось нормальным.

Интересен тот факт, что величины вариативности, установленные для турн-амплитудных характеристик различных мышц, не имели явной зависимости. Мышцы, имеющие относительно высокие параметры разброса значений по показателю средней амплитуды ЭМГ, могли иметь небольшую вариативность среднего числа турнов ЭМГ. Например, такая закономерность прослеживалась в лучевом сгибателе кисти левой руки, верхних и нижних пучках трапецевидных мышц левой и правой сторон. Известно, что паттерн интерференционной ЭМГ определяется количеством активированных мотонейронов, частотой их разрядов и степенью синхронизации разрядов потенциалов действия, а также условиями сохранения позы или выполнения движения [12–15]. Вероятно, величины средней амплитуды ЭМГ, характеризующие степень мышечного напряжения и частоты следования биопотенциалов, имеют различные механизмы на определенном уровне организации моторной системы.

Анализируя порядок включения мышц в изучаемом двигательном действии, следует отметить его большую вариативность. Так, лучевой сгибатель кисти правой руки по результатам наших исследований включался в движение первым и последним в практически равном числе наблюдений. Кроме того, данная мышца была активной в каждом из включений по порядку. Аналогичная ситуация наблюдалась и по другим исследуемым мышцам. Таким образом, специфическим, относительно стандартным условиям внешней структуры выполнения двигательного (автоматизированного) действия соответствовали различные паттерны частоты следования биопотенциала-

лов, что отражалось на порядке их включения в движение. Подобный разброс в показателях биоэлектрoактивности может быть отражением формы регуляции за счет быстрого чередования противоположных влияний, оказывающих линеаризирующее влияние на моторную систему. Такая линеаризация может упростить задачи управления произвольными движениями посредством использования разных групп мышц с различными нелинейными характеристиками [16–18].

Система скелетных мышц обладает огромным числом физических степеней свободы, что должно затруднять управление ей. Однако этот сложный аппарат может регулироваться посредством довольно простых исполнительных команд. Такие команды осуществляются через «генераторы функций» низшего уровня, находящиеся между управляющим аппаратом и периферией, которые ограничивают широкий диапазон возможных вариаций [19, 20]. Выходные сигналы таких генераторов представляют собой программы синергий, которыми могут являться специфические мышечные группы, имеющие признаки согласованного управления на уровне спинного мозга [6, 21]. Вероятно, признаки такого управления могут проявляться в направленном изменении параметров электроактивности скелетных мышц, являющихся частью предполагаемой синергии. Ответ на этот вопрос в определенной степени может

дать регрессионный анализ. По результатам такого анализа нами были установлены функционально зависимые мышечные группы (синергии), образующиеся в рассматриваемой фазе выстрела, и описана количественная взаимосвязь их параметров ЭМГ.

Заключение. В результате проведенных исследований было установлено, что параметры биоэлектрической активности скелетных мышц, характеризующие степень мышечного напряжения и количество активных двигательных единиц, вероятно, имеют разные центральные механизмы управления, что проявляется в отсутствии явной зависимости в показателях их вариативности в изучаемых условиях. Управление системой скелетных мышц, принимающих активное участие в реализации одной из результирующих фаз точного движения, может осуществляться по механизму образования функциональных синергий, что, вероятно, способствует снижению диапазона возможных вариаций параметров электроактивности мышц. Множественный регрессионный анализ может быть использован для выявления признаков согласованной активности мышц, однако для изучения вариативности характеристик ЭМГ мышц, являющихся частью синергий, целесообразней применять методы статистического анализа, учитывающие связь нескольких зависимых переменных одновременно, например метод моделирования нейронных сетей.

Литература

1. *Ткачук В.Г.* Механизмы вариативности при управлении точностными движениями человека: дис. ... д-ра биол. наук. Киев; 1986. 382.
2. *Ткачук В.Г., Ровный А.С., Леус Л.И.* Функциональное состояние различных сенсорных систем при репродукции спортсменами точностных движений. Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. 2010; 10: 77–81.
3. *Фалалеев А.Г.* Стабильность, вариативность, внутри- и межсистемные взаимосвязи двигательных и вегетативных функций при физических нагрузках: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Ленинград; 1981. 41.
4. *Newell K.E., Corcos D.M.* Variability and motor control. Human Kinetics Publishers. 1993: 1–11.
5. *Latash M.L., Scholz J.P., Shoner G.* Motor control strategies revealed in the structure of motor variability. Exerc. Sport Sci. Rev. 2002; 30: 26–31.
6. *Латаш М.Л.* Структурированная вариабельность как отличительный признак биологических процессов. Вопросы психологии. 2016; 3: 120–126.
7. *Масальгин Н.А., Медведев А.С., Смирнов В.Е.* Математический анализ функциональных резервов спортсменов методами корреляции и регрессии: методическая разработка. М.: РГАФК; 1993. 22.
8. *Радченко С.Г.* Методология регрессионного анализа. Киев: Корнийчук; 2011. 376.

9. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. М.: Медицина; 1966. 349.
10. Рокотова Н.А. Мышечная рецепция и регуляция движений. Биология и медицинская кибернетика. 1974; 2: 138–141.
11. Гурфинкель В.С., Левик Ю.С. Зависимость сокращения мышцы от последовательности активирующих импульсов. Биофизика. 1973; 18 (1): 116–121.
12. Персон Р.С. Электромиография в исследованиях человека. М.: Наука; 1969. 231.
13. Герасименко Ю.П., Романов С.П. Методика исследований проприоцептивных рефлексов у человека. В кн.: Гурфинкель В.С., ред. Проблемы физиологии движений. Л.: Наука; 1980: 136–147.
14. Городничев Р.М. Спортивная электронейромиография. Великие Луки; 2005. 227.
15. Команцев В.Н. Методические основы клинической электронейромиографии. СПб.; 2006. 237.
16. Loch J.M. A general linearizing process for non-linear control systems. In: A. Tustin (Eds.). Automatic and manual control. London: Butterworth, Inc.; 1952: 275–283.
17. Айзерман М.А., Андреева Е.А. Простейший поисковый механизм управления скелетными мышцами. Автоматика и телемеханика. 1968; 29 (2): 103–111.
18. Айзерман М.А., Гурфинкель В.С. Исследование процессов управления мышечной активностью. М.: Наука; 1970. 203.
19. Гельфанд И.М., Гурфинкель В.С., Цетлин М.Л., Шик М.Л. Некоторые вопросы исследований движений. В кн.: Гельфанд И.М., Гурфинкель В.С., Фомина С.В., ред. Модели структурно-функциональной организации некоторых биологических систем. М.: Наука; 1971: 264–276.
20. Gerasimenko Y., Sayenko D., Gad P., Kozesnik J., Moshonkina T., Grishin A., Pukhov A., Moiseev S., Gorodnichev R., Selionov V., Kozlovskaya I., Edgerton V.R. Electrical spinal stimulation, and imagining of lower limb movements to modulate brain-spinal connectomes that control locomotor-like behavior. *Frontiers in Physiology*. 2018; 19 (9): 1196. DOI: 10.3389/fphys.2018.01196.
21. Sherrington C.S. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex and reflex stepping and standing. *J. Physiol*. 1910; 40: 28–121.

MECHANISM OF VARIABILITY REDUCTION IN THE SYSTEM OF SKELETAL MUSCLE MANAGEMENT IN ATHLETES ACCORDING TO THE PRINCIPLE OF FUNCTIONAL SYNERGY FORMATION

S.A. Moiseev

Velikiye Luki State Academy of Physical Education and Sports, Velikiye Luki, Russia

e-mail: sergey_moiseev@vlgafo.ru

The question of physiological function variability is of great theoretical interest, since it is a part of the theory of human voluntary movement control. The skeletal muscle control system should probably have a mechanism to reduce or limit the range of its possible variations. Presumably, the organization of the motor system elements according to the principle of muscular synergy is of such a nature.

The objective of the work is to study variations and signs of the coordinated bioelectric activity of skeletal muscles in one of the resulting archery phases.

Materials and Methods. The study enrolled 5 highly qualified sportsmen (Master of Sport, International Master of Sport). Archers shot 10 series of 3 shots, target distance 18 m, indoors. Simultaneous recording of electrical activity of 12 skeletal muscles of the upper limb girdle and a 3D video sequence was made. The authors analyzed indicators of distribution, descriptive and variation statistics for grouped data. Multiple regression analysis was used to identify signs of consistent muscle activity.

Results. Variability magnitudes, characterized by statistical parameters, established for the turn-off-peak characteristics of various muscles, did not have an explicit dependence. Muscles with relatively high scattering parameters in terms of the EMG average amplitude could have a small variation in the average number of EMG turns.

The radial flexor of the left hand wrist was a part of muscular synergy in 90 % of cases, the anterior part of the left limb deltoid muscle – in 80 % of cases, the lower and upper beams of the right and left cowl muscle – in 70 % of cases. Other muscles under consideration were their part in less than 60 % of cases.

Conclusion. The system of skeletal muscles that are actively involved in the resulting phases of precision movement can be controlled according to the mechanism of functional synergy formation, which probably helps to reduce the range of possible variations in the parameters of muscle electroactivity.

Keywords: variability, archery, electromyography, coordination structure, muscle synergy.

References

1. Tkachuk V.G. *Mekhanizmy variativnosti pri upravlenii tochnostnyimi dvizheniyami cheloveka* [Variability mechanisms in human precision movement control]: dis. ... d-ra biol. nauk. Kiev; 1986. 382 (in Russian).
2. Tkachuk V.G., Rovnyy A.S., Leus L.I. Funktsional'noe sostoyanie razlichnykh sensorykh sistem pri reproduksii sportsmenami tochnostnykh dvizheniy [Functional state of various sensory systems in athletes during precision movements]. *Pedagogika, psikhologiya i mediko-biologicheskie problemy fizicheskogo vospitaniya i sporta*. 2010; 10: 77–81 (in Russian).
3. Falaleev A.G. *Stabil'nost', variativnost', vnutri- i mezhsystemnye vzaimosvyazi dvigatel'nykh i vegetativnykh funktsiy pri fizicheskikh nagruzkakh* [Stability, variability, intra- and inter-system dependences of motor and vegetative functions during physical loads]: avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk. Leningrad; 1981. 41 (in Russian).
4. Newell K.E., Corcos D.M. Variability and motor control. *Human Kinetics Publishers*. 1993: 1–11.
5. Latash M.L., Scholz J.P., Schoner G. Motor control strategies revealed in the structure of motor variability. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2002; 30: 26–31.
6. Latash M.L. Strukturirovannaya variabel'nost' kak otlichitel'nyy priznak biologicheskikh protsessov [Structured variability as a distinguishing characteristic of biological processes]. *Voprosy psikhologii*. 2016; 3: 120–126 (in Russian).
7. Masal'gin N.A., Medvedev A.S., Smirnov V.E. *Matematicheskii analiz funktsional'nykh rezervov sportsmenov metodami korrelyatsii i regressii: metodicheskaya razrabotka* [Mathematical analysis of athletes' functional reserves by means of correlation and regression methods: Guidance paper]. Moscow: RGAFK; 1993. 22 (in Russian).
8. Radchenko S.G. *Metodologiya regressionnogo analiza* [Methodology of regression analysis]. Kiev: Korniyuchuk; 2011. 376 (in Russian).
9. Bernshteyn N.A. *Ocherki po fiziologii dvizheniy i fiziologii aktivnosti* [Essays on dynamic physiology and physiology of activity]. Moscow: Meditsina; 1966. 349 (in Russian).
10. Rokotova N.A. Myshechnaya retseptsiya i regulyatsiya dvizheniy [Muscular reception and movement regulation]. *Biologiya i meditsinskaya kibernetika*. 1974; 2: 138–141 (in Russian).
11. Gurfinkel' V.S., Levik Yu.S. Zavisimost' sokrashcheniya myshtsy ot posledovatel'nosti aktiviruyushchikh impul'sov [The dependence of muscle contraction on the sequence of activating impulses]. *Biofizika*. 1973; 18 (1): 116–121 (in Russian).
12. Person R.S. *Elektromiografiya v issledovaniyakh cheloveka* [Electromyography in human studies]. Moscow: Nauka; 1969. 231 (in Russian).
13. Gerasimenko Yu.P., Romanov S.P. Metodika issledovaniy propriotseptivnykh refleksov u cheloveka [Methods of intrinsic reflex research in humans]. In the book: Gurfinkel' V.S., ed. *Problemy fiziologii dvizheniy*. Leningrad: Nauka; 1980: 136–147 (in Russian).
14. Gorodnichev R.M. *Sportivnaya elektroneyromiografiya* [Sports electroneuromyography]. Velikie Luki; 2005. 227 (in Russian).
15. Komantsev V.N. *Metodicheskie osnovy klinicheskoy elektroneyromiografii* [Methodical basis of clinical electroneuromyography]. St. Petersburg; 2006. 237 (in Russian).
16. Loch J.M. A general linearizing process for non-linear control systems. In: A. Tustin (Eds.). *Automatic and manual control*. London: Butterworth, Inc.; 1952: 275–283.
17. Ayzerman M.A., Andreeva E.A. Prosteyshiy poiskovyy mekhanizm upravleniya skeletnymi myshtsami [The simplest search mechanism of skeletal muscle control]. *Avtomatika i telemekhanika*. 1968; 29 (2): 103–111 (in Russian).
18. Ayzerman M.A., Gurfinkel' V.S. *Issledovanie protsessov upravleniya myshechnoy aktivnost'yu* [Investigation of muscle activity control processes]. Moscow: Nauka; 1970. 203 (in Russian).

19. Gel'fand I.M., Gurfinkel' V.S., Tsetlin M.L., Shik M.L. Nekotorye voprosy issledovaniy dvizheniy [Some issues of movement studies]. In the book: Gel'fand I.M., Gurfinkel' V.S., Fomina S.V., ed. *Modeli strukturno-funktional'noy organizatsii nekotorykh biologicheskikh sistem*. Moscow: Nauka; 1971: 264–276 (in Russian).
20. Gerasimenko Y., Sayenko D., Gad P., Kozesnik J., Moshonkina T., Grishin A., Pukhov A., Moiseev S., Gorodnichev R., Selionov V., Kozlovskaya I., Edgerton V.R. Electrical spinal stimulation, and imagining of lower limb movements to modulate brain-spinal connectomes that control locomotor-like behavior. *Frontiers in Physiology*. 2018; 19 (9): 1196. DOI: 10.3389/fphys.2018.01196.
21. Sherrington C.S. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex and reflex stepping and standing. *J. Physiol*. 1910; 40: 28–121.

УДК 591.443:547.281.1

DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-105-116

ИЗМЕНЧИВОСТЬ ФОРМЫ ТИМУСА БЕЛЫХ КРЫС, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ФОРМАЛЬДЕГИДА

В.Н. Волошин, И.С. Волошина, И.Ю. Ваш

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

e-mail: vnvloshin@mail.ru

Цель. Изучение изменчивости формы тимуса белых крыс, находившихся в условиях влияния формальдегида, и сравнение этих данных с показателями, полученными у контрольных животных.

Материалы и методы. Работа выполнена на 72 белых крысах-самцах с начальной массой тела 40–50 г. Животные были разделены на 2 серии (по 36 крыс). Первую серию составили контрольные крысы. Животные второй серии подвергались ингаляционному воздействию формальдегида (ФА) в концентрации 2,766 мг/м³. Для характеристики изменчивости размеров органов определяли размер их центроидов. Процедуру суперимпозиции конфигураций ландмарок выполняли методом генерализованного прокрустового анализа с использованием программы MorphoJ 1.06d. Проводили анализ главных компонент и канонический анализ полученных данных.

Результаты. Однофакторный дисперсионный анализ выявил высокий уровень межгрупповых различий по показателю прокрустовых расстояний ($F=1,34$; $p<0,0001$). Установлено значительное влияние продолжительности нахождения животных в условиях воздействия ФА на размер центроида. Критерий Краскела–Уоллиса составил 19,778 ($p=0,0014$). Анализ главных компонент показал, что каждая из первых 10 компонент объясняет более 1 % дисперсии прокрустовых координат. При этом первые 7 компонент совместно объясняют 91,398 % изменчивости формы тимуса. Вклад первой главной компоненты в общую дисперсию прокрустовых координат составляет 40,236 %. РС1 (–) показывает изменения формы тимуса, в большей степени затрагивающие верхушки его долей, среднюю часть правого контура и весь левый контур тимуса. Эллипсы рассеивания ординат тимусов, принадлежащих крысам, подвергавшимся влиянию ФА, в пространстве первых двух канонических переменных расположены выше по отношению к таковым контрольных животных.

Заключение. Ингаляционное воздействие формальдегида приводит к изменению формы тимуса белых крыс. Наибольшие различия с контрольными данными определяются вдоль второй канонической переменной.

Ключевые слова: тимус, форма, крыса, формальдегид, геометрическая морфометрия.

Введение. Изменчивость размеров тимуса человека и лабораторных животных исследована достаточно хорошо [1–4]. При этом для изучения морфологического объекта в подавляющем большинстве случаев применяется набор линейных промеров, на основе которых рассчитываются разного рода индексы и «угловые» меры сходства. Результатом такого подхода является косвенная оценка различий по форме изучаемых объектов.

В настоящее время продолжает активно развиваться метод геометрической морфометрии [5–7] как подход к сравнению форм, объединяющий метод визуализации изменения формы (метод трансформационных ре-

шеток) с количественными методами [8–10]. Он представляет собой совокупность алгебраических методов многомерного анализа координат меток, в совокупности описывающих конфигурацию морфологических объектов [11, 12]. В настоящее время это весьма активно развивающаяся методология, математический аппарат которой считается достаточно развитым для решения многих прикладных задач [13]. Геометрический подход нацелен на сравнение форм как таковых [14]. Информация о форме объекта извлекается с помощью процедуры прокрустового совмещения или наложения (суперимпозиции), которое устраняет изменения в размерах, положе-

нии и ориентации из данных о координатах ориентира [15–17]. Координаты наложенных меток могут быть использованы в многомерном анализе для решения широкого спектра вопросов [18].

Цель исследования. Применение методов геометрической морфометрии для изучения изменчивости формы тимуса белых крыс, находившихся в условиях влияния формальдегида, и сравнение этих данных с показателями, полученными у контрольных животных.

Материалы и методы. Работа выполнена на 72 белых крысах-самцах с начальной массой тела 40–50 г. Животных получали из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки». В соответствии с дизайном эксперимента животные были разделены на 2 серии. Каждая серия состояла из 6 групп (по 6 крыс в каждой). Первую серию составили контрольные крысы. Во вторую серию (Ф) входили животные, которые подвергались ингаляционному воздействию формальдегида (ФА) в концентрации 2,766 мг/м³. Экспозиции ФА осуществлялись 1 раз в день в течение 60 мин в затравочной камере объемом 1 м³. В соответствии с количеством экспозиций животные серии Ф были разделены на группы – 1, 2, 3, 4 и 6. Крысы этих групп подвергались воздействию изучаемого фактора в течение 10, 20, 30, 60 и 90 дней соответственно. Кроме этого, была выделена

5-я группа животных, которые получали 60 экспозиций ФА, после чего 30 дней находились в стандартных условиях вивария без влияния изучаемого фактора. Во время воздействия ФА на крыс серии Ф контрольные животные помещались на 60 мин в другую камеру, конструкция и объем которой были аналогичны таковой камеры, в которой проводились экспозиции ФА. При этом контрольные крысы не испытывали влияния ФА.

После завершения экспозиций ФА животные выводились из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Забор тимуса проводился в соответствии с общепринятыми методиками. Тимусы фотографировались, после чего с помощью программы tpsUtil 1.76 были получены файлы изображений с расширением .tps. На оцифрованных изображениях с помощью экранного дигитайзера tpsDig2 2.31 были нанесены 8 меток по часовой стрелке. Расположение меток на тимусе отображено на рис. 1. Установлено, что при повторной расстановке меток на изображениях тимуса возникающая ошибка незначительна. Это позволяет использовать метки в качестве точек, регистрирующих форму тимуса как морфологического объекта. По контуру тимуса между указанными метками расставлялось 86 полуметок. С помощью программы tpsUtil 1.76 полуметки были преобразованы в метки. Таким образом, общее количество меток составило 94.

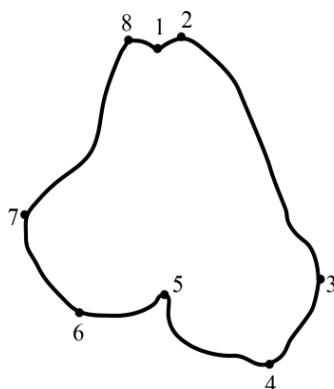


Рис. 1. Схема расстановки меток:

1 – верхняя точка пересечения контуров долей (тип I); 2 – точка наибольшей кривизны верхнего контура левой доли (тип II); 3 – точка наибольшей кривизны левого контура левой доли (тип II); 4 – точка наибольшей кривизны нижнего контура левой доли (тип II); 5 – нижняя точка пересечения контуров долей (тип I); 6 – точка наибольшей кривизны нижнего контура правой доли (тип II); 7 – точка наибольшей кривизны правого контура правой доли (тип II); 8 – точка наибольшей кривизны верхнего контура правой доли (тип II)

Для характеристики изменчивости размеров органов определялся размер их центроидов – квадратный корень из суммы квадратов расстояний от центра тимуса до каждой из меток. Процедура суперимпозиции конфигураций меток выполнялась с помощью генерализованного прокрустового анализа, основанного на использовании метода наименьших квадратов с применением программы MorphoJ 1.06d. Определялись прокрустовы координаты, характеризующие изменчивость формы тимуса. Оценка соответствия варьирования выборочных размеров центроида нормальному закону распределения проводилась на основе определения критерия Шапиро–Уилка (W). Однородность выборочных дисперсий оценивалась с помощью теста Левена.

Результаты дисперсионного анализа прокрустовых расстояний и показателей размера центроида получены с помощью Procrustes ANOVA, реализованного в программе MorphoJ 1.06d. В качестве фактора влияния рассматривалась продолжительность наблюдения за животными. Факторный анализ проводился с применением непараметрического критерия Краскела–Уоллиса (H). В случае нормального распределения показателей и однородности выборочных дисперсий применялся однофакторный дисперсионный анализ. Метод множественных сравнений осуществлялся с применением непараметрического критерия Манна–Уитни (U) и апостериорного параметрического критерия Тьюки (Q) (при проведении дисперсионного анализа). Уровень значимости (p) при проведении множественных сравнений рассчитывался с учетом поправки Бонферрони. Размер эффекта оценивался на основе критерия Коэна (f). Ряд статистических тестов проводился с использованием критерия Фишера (F). Межгрупповые различия конфигураций тимуса определялись с помощью канонического анализа прокрустовых координат. Кроме того, проводилась визуальная оценка распределения форм тимуса в пространстве первых двух канонических переменных, позволяющая судить о характере и степени структурированности анализируемого разнообразия. Полученные данные обрабатывались с помощью

программ MorphoJ, PAST и Statistica 10. Достоверной считалась статистическая ошибка менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. В результате проведения процедуры прокрустового совмещения меток получена матрица размеров центроида. Распределение значений размера центроида тимуса животных контрольной серии согласно W-тесту Шапиро–Уилка соответствовало нормальному закону (от $p = 0,581$ до $p = 0,845$) только в четырех группах из шести. В оставшихся группах животных распределение данных отличалось от нормального ($W = 0,791$; $p = 0,049$ и $W = 0,706$; $p = 0,007$). Кроме этого, однородность выборочных дисперсий размера центроида не была подтверждена результатами проведения теста Левена ($F = 4,178$; $p = 0,005$), что послужило основанием для принятия альтернативной гипотезы. Все эти данные определили необходимость использования для проведения факторного анализа непараметрического критерия Краскела–Уоллиса, который в данном случае составил 24,832 ($p = 0,0002$). Проведение множественного сравнения выборок показало, что уровень значимости критерия Манна–Уитни был ниже критического ($p < 0,01$) в ряде сравнений. Значение коэффициента Коэна составило 0,461, что превышает принятый для больших различий уровень. Результаты дисперсионного анализа размеров центроида тимуса контрольных животных указывали на то, что показатели межгрупповой дисперсии этого параметра значительно превышали значения внутригрупповой дисперсии ($F = 27,9$; $p < 0,001$). В отличие от размера центроида межгрупповая дисперсия прокрустовых расстояний, характеризующих изменчивость формы тимуса у животных контрольной серии, незначительно превышала значения внутригрупповой дисперсии данного признака ($F = 0,8$; $p = 1,000$). На рис. 2 представлено расположение всех меток по отношению к консенсусу.

По набору переменных формы тимуса контрольных животных установлены главные компоненты формы, которые характеризуют относительные деформации и могут рассматриваться как значимые. Определены 5 главных компонент, которые объясняют 84,663 %

дисперсии. На рис. 2 представлены деформационные решетки, расположенные вдоль первых двух главных компонент. PC1 объясняет 43,060 % дисперсии формы тимуса. PC1(-) демонстрирует минимальное смещение меток 52–61 и на участке контура тимуса между метками 5–6. Более выраженными являются смещения меток, расположенных в области верхушек долей тимуса, в каудальном направлении. Совместно со смещением меток правого и левого контуров тимуса это приводит к уменьшению продольного размера органа и одновременно к увеличению его поперечника. Последнее более выражено в участке меток 3 и 7. Следовательно, PC1(+) показывает изменение формы тимуса, кото-

рое характеризуется уменьшением поперечных размеров и увеличением продольных. Вклад в общую дисперсию второй главной компоненты составил 15,790 %, что почти в 2,73 раза меньше аналогичного показателя для первой главной компоненты. Основные изменения формы тимуса вдоль PC2 затрагивают участок в основании тимуса, а также участок контура левой доли от 9-й до 25-й метки. Таким образом, PC2(+) наряду с увеличением кривизны контура тимуса в его основании показывает сглаживание кривой между метками 2 и 3. Третья, четвертая и пятая главные компоненты объясняют соответственно 11,224, 7,831 и 6,758 % изменчивости формы тимуса (рис. 3).

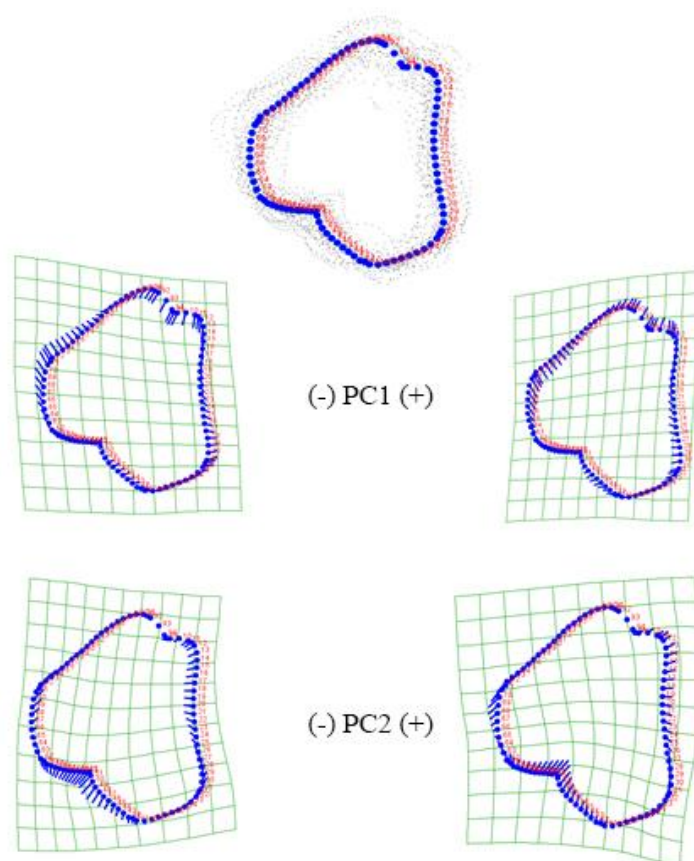


Рис. 2. Графическое представление результатов анализа главных компонент. Тимус крыс контрольной серии. Консенсус после прокрустового совмещения меток. Деформационные решетки изменения формы тимуса, ассоциированные с первыми двумя главными компонентами

В результате канонического анализа прокрустовых координат тимуса контрольных крыс установлено, что на первую и вторую канонические переменные приходится соответ-

ственно 52,873 и 18,507 % межгрупповой дисперсии, а кумулятивная доля первых трех канонических переменных составляет 86,874 % дисперсии.

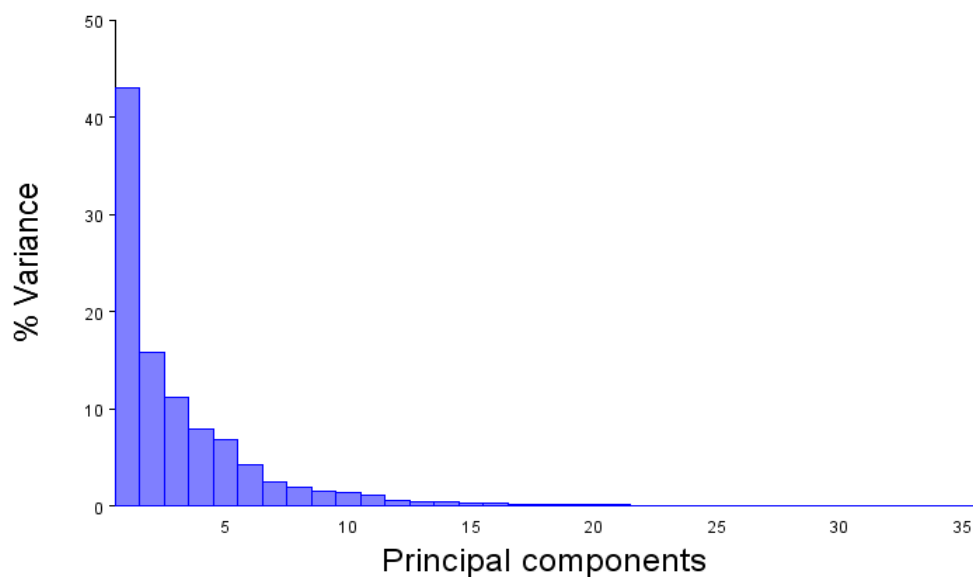


Рис. 3. Вклад главных компонент в изменчивость формы тимуса контрольных крыс

На рис. 4 видно, что эллипсоиды рассеивания прокрустовых координат в 4-й и 5-й группах крыс расположены обособленно от эллипсоидов других групп, а различия между ними отмечаются как вдоль первой, так и вдоль второй канонической переменной.

липсоидов других групп, а различия между ними отмечаются как вдоль первой, так и вдоль второй канонической переменной.

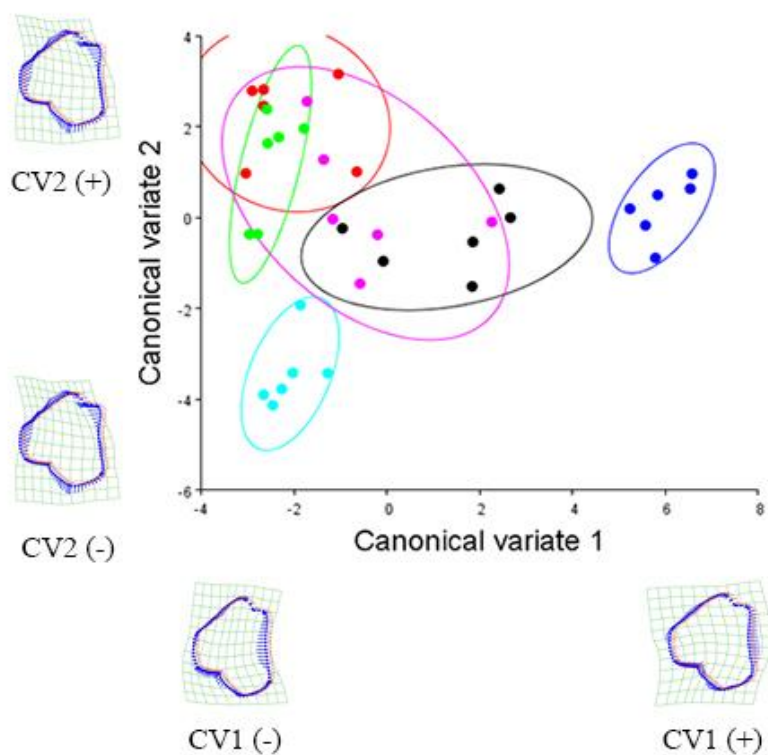


Рис. 4. Результаты канонического анализа прокрустовых координат, характеризующие изменчивость формы тимуса крыс контрольной серии. Эллипсы содержат 90 % точек данных

При этом уровень значимости (p) межгрупповых отличий по показателю прокрустовых дистанций между группами превышал критический показатель 0,05.

Распределение значений размера центроида тимуса крыс, подвергавшихся воздействию ФА, соответствовало нормальному. Значения критерия Шапиро–Уилка находились в диапазоне от $W=0,863$ ($p=0,199$) до $W=0,978$ ($p=0,942$). Проведенный тест Левена подтвердил однородность выборочных дисперсий размера центроида ($F=1,430$; $p=0,097$). Результаты однофакторного дисперсионного анализа продемонстрировали высокий уро-

вень межгрупповых различий по данному показателю ($F=7,01$; $p=0,0002$). Подобные результаты получены и при изучении изменчивости прокрустовых расстояний тимуса ($F=1,34$; $p<0,0001$). В результате факторного анализа влияния длительности нахождения животных в условиях воздействия ФА на размер центроида тимуса установлено, что критерий Краскела–Уоллиса (H) составил 19,778 ($p=0,0014$). Результаты множественных сравнений с использованием критериев Тьюки (Q) и Манна–Уитни (U) представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Результаты парного сравнения значений центроида тимуса крыс, подвергавшихся воздействию формальдегида, на основе апостериорного Q -теста Тьюки

Группа	1	2	3	4	5	6
1	–	1,000	0,886	0,006	0,003	0,101
2	0,174	–	0,928	0,008	0,004	0,130
3	1,527	1,353	–	0,079	0,039	0,582
4	5,533	5,359	4,006	–	1,000	0,836
5	5,985	5,810	4,457	0,451	–	0,658
6	3,843	3,669	2,315	1,691	2,142	–

Примечание. Выше диагонали матрицы – уровни значимости различий (p), ниже диагонали – значения Q .

Таблица 2

Результаты парного сравнения значений центроида тимуса крыс, подвергавшихся воздействию формальдегида, на основе U -теста Манна–Уитни

Группа	1	2	3	4	5	6
1	–	0,936	0,379	0,013	0,008	0,008
2	17,000	–	0,298	0,020	0,005	0,020
3	12,000	11,000	–	0,031	0,066	0,128
4	2,000	3,000	4,000	–	0,936	0,093
5	1,000	0,000	6,000	17,000	–	0,575
6	1,000	3,000	8,000	7,000	14,000	–

Примечание. Выше диагонали матрицы – уровни значимости различий (p), ниже диагонали – значения U .

Коэффициент Коэна (f), определяющий влияние длительности нахождения крыс под влиянием ФА на размер центроида изучаемого органа, составил 0,755, что значительно превышает принятый для больших различий уровень, а также значения, полученные в контроле.

На рис. 5 представлено расположение всех меток, расставленных на изображениях тимуса крыс, подвергавшихся воздействию ФА, по отношению к консенсусу. Результаты анализа главных компонент указывают на то, что каждая из первых 10 компонент объясня-

ет более 1 % дисперсии прокрустовых координат. При этом первые 7 компонент совместно объясняют 91,398 % изменчивости формы тимуса. Вклад первой главной компоненты в общую дисперсию прокрустовых координат составляет 40,236 %.

PC1(-) показывает изменения формы тимуса, в большей степени затрагивающие верхушки его долей, среднюю часть правого контура (метки 69–79) и весь левый контур между метками 2 и 4. Отмечается также смещение меток 52–61 в краниальном направлении.

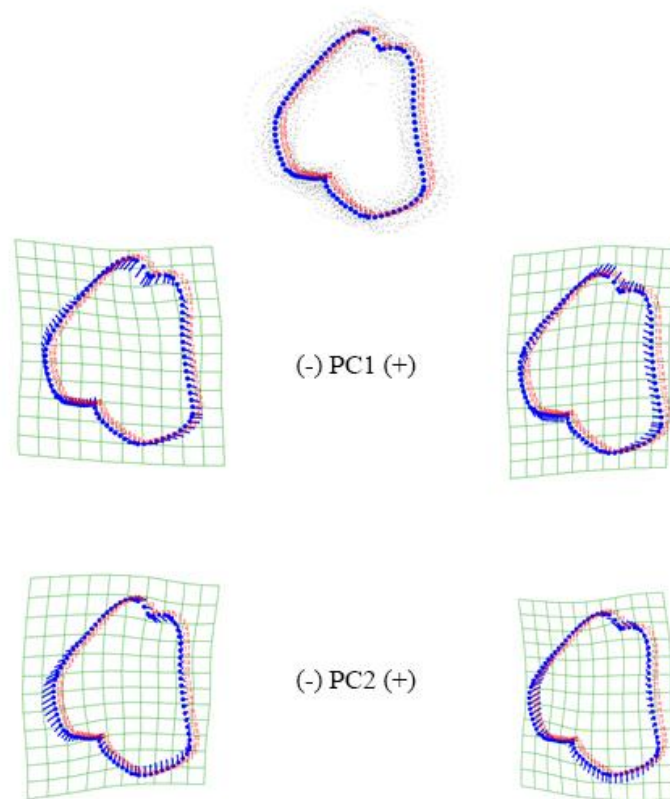


Рис. 5. Графическое представление результатов анализа главных компонент.

Тимус крыс, подвергавшихся воздействию формальдегида.

Консенсус после прокрустова совмещения меток. Деформационные решетки изменения формы тимуса, ассоциированные с первыми двумя главными компонентами

Таким образом, указанные изменения свидетельствуют об уменьшении продольного размера правой доли тимуса без значительных изменений данного показателя со стороны левой доли. При этом поперечный размер органа увеличивается. Деформационная решетка, соответствующая PC1(+), демонстрирует смещение меток, расположен-

ных на основании правой доли органа, в каудомедиальном направлении. Метки левого контура органа смещаются медиально, а метки в области верхушки тимуса изменяют свое положение на более краниальное. Таким образом, тимус приобретает более вытянутую в продольном направлении форму. На долю второй главной компоненты приходится

17,174 % изменчивости формы тимуса, а кумулятивный эффект с первой главной компонентой составляет 57,410 %. В отличие от изменчивости конфигурации меток тимуса вдоль первой компоненты, изменения формы органа вдоль второй компоненты отмечаются преимущественно в области его основания. На деформационной решетке PC2(-) видно, что метки 65–77 смещаются вниз и латерально, а метки, расположенные между метками 3 и 5, – по направлению к верхушке тимуса. При этом метки 9–11 и 94 смещаются вниз и влево, а метка 93 – в направлении верхушки левой доли. Таким образом, изменение формы тимуса вдоль второй компоненты следует в направлении увеличения продольного размера правой доли с одновременным уменьшением этого параметра в левой доле. Вклад

третьей и четвертой главных компонент в изменчивость формы тимуса составляет соответственно 10,182 и 8,653 % (рис. 6).

В результате канонического анализа прокрустовых координат, характеризующих изменчивость формы тимуса крыс, подвергавшихся воздействию ФА, установлено, что на первую и вторую канонические переменные приходится соответственно 46,829 и 26,048 % межгрупповой дисперсии, а кумулятивная доля первых трех канонических переменных составляет 85,940 % дисперсии. На рис. 7 видно, что эллипсоиды рассеивания данных крыс 1-й и 3-й групп расположены обособленно от эллипсоидов других групп, а различия между ними отмечаются преимущественно вдоль первой канонической переменной.

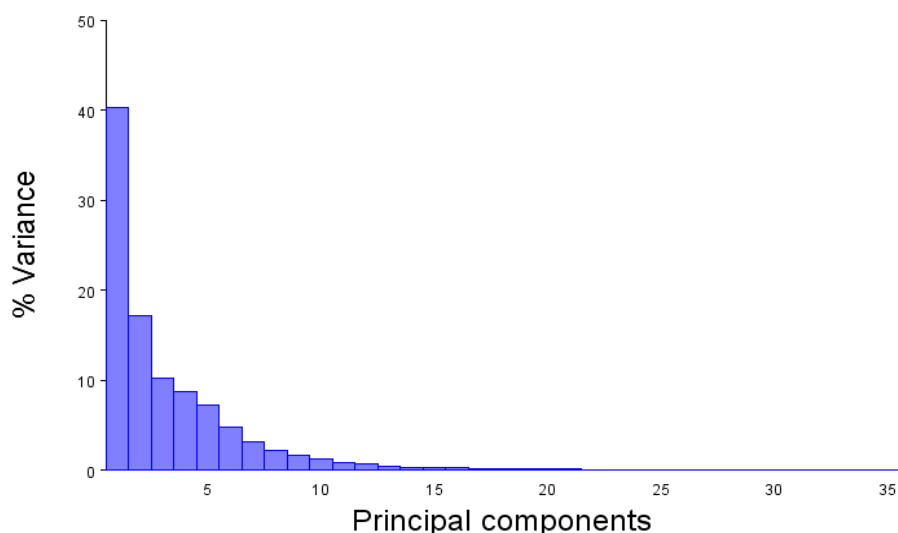


Рис. 6. Вклад главных компонент в изменчивость формы тимуса крыс, подвергавшихся воздействию формальдегида

При проведении канонического анализа получены результаты распределения ординат форм тимуса у контрольных животных и крыс, подвергавшихся влиянию ФА (рис. 8).

На рис. 8 видно, что эллипсы рассеивания ординат, принадлежащих крысам, подвергавшимся влиянию ФА, расположены выше по отношению к таковым контрольных животных. При этом обращает на себя внимание заметное смещение эллипса рассеива-

ния в сторону отрицательного конца первой канонической переменной, сопряженное с увеличением количества экспозиций ФА. Первая и третья группы животных контрольной серии демонстрируют расположение ординат на определенном удалении от эллипсов рассеивания крыс, подвергавшихся влиянию ФА, а эллипс рассеивания второй группы накладывается на эллипсы других групп крыс, находившихся под наблюдением.

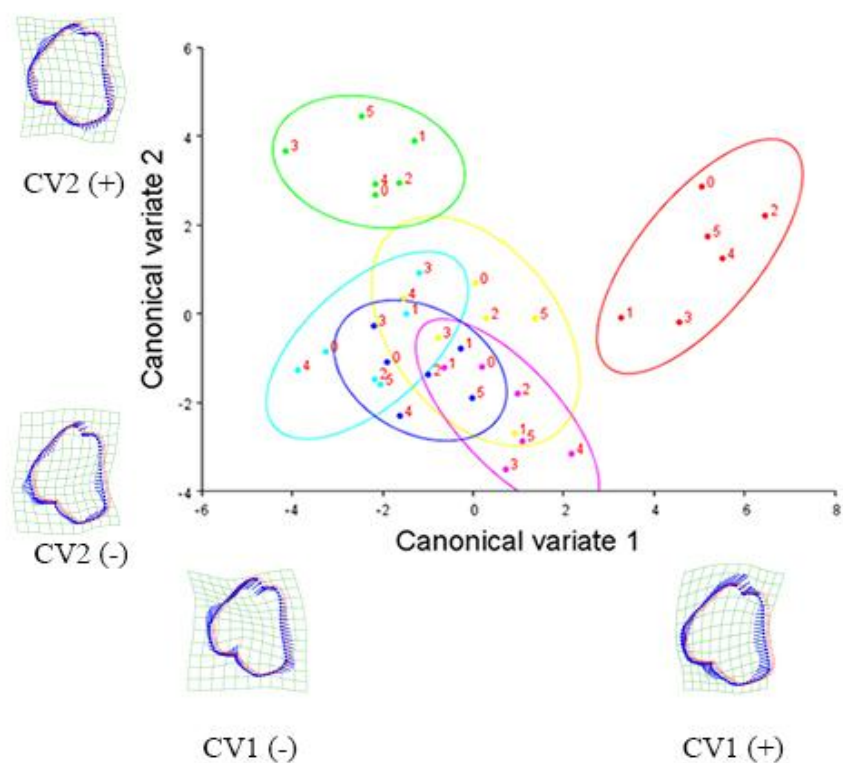


Рис. 7. Результаты канонического анализа прокрустовых координат, характеризующие изменчивость формы тимуса крыс, подвергавшихся воздействию формальдегида. Эллипсы содержат 90 % точек данных

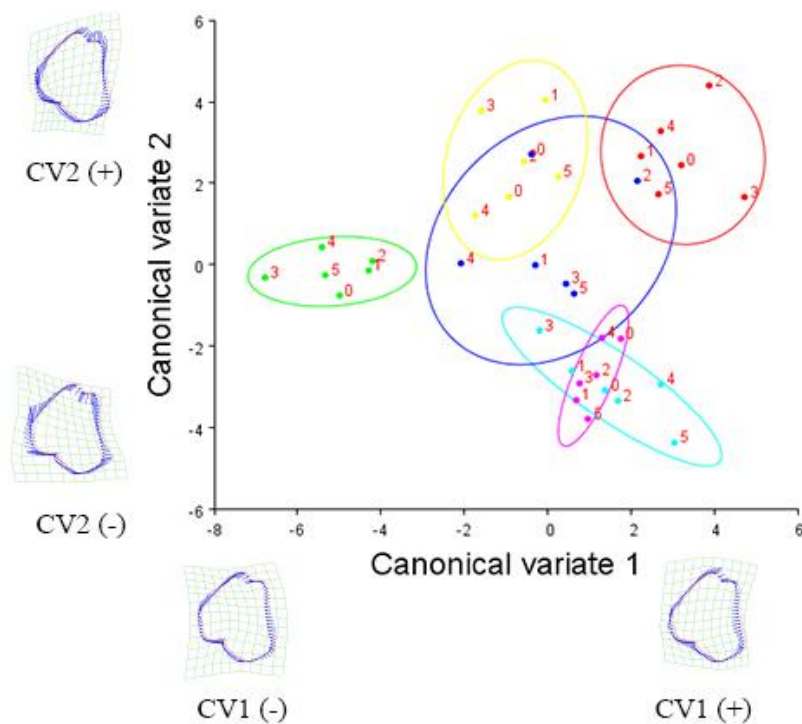


Рис. 8. Результаты канонического анализа прокрустовых координат, характеризующие изменчивость формы тимуса контрольных крыс и животных, подвергавшихся воздействию формальдегида. Эллипсы содержат 90 % точек данных

Выводы:

1. С увеличением продолжительности эксперимента размер центроида тимуса изменяется статистически значимо как в контроле, так и у животных, находившихся под влиянием формальдегида.

2. Под действием формальдегида форма тимуса претерпевает более выраженные изменения в сравнении с контрольными показателями.

3. Эллипсы рассеивания ординат тимуса крыс, подвергавшихся влиянию формальдегида, в пространстве первых двух канонических переменных расположены ближе к положительному концу второй переменной

в сравнении с таковыми контрольных животных.

4. Одним из перспективных направлений дальнейших исследований является изучение с применением регрессионного анализа аллометрической зависимости формы тимуса от других морфометрических показателей.

5. Применение метода геометрической морфометрии является перспективным для изучения изменчивости формы тимуса человека. Он позволяет получить важные сведения в отношении формы органа как таковой, что имеет практическое значение при диагностике заболеваний и проведении оперативных вмешательств на органах грудной полости.

Литература

1. Кащенко С.А., Захаров А.А. Органометрические особенности строения тимуса белых крыс после иммуностимуляции и иммуносупрессии. Украинский журнал клінічної та лабораторної медицини. 2009; 4 (3): 50–52.
2. Петренко В.М. Морфогенез в эволюции. Элементы сравнительной анатомии. Москва; Берлин: Директ-Медиа; 2019. 227.
3. Dörnemann R., Koch R., Möllmann U., Falkenberg M.K., Möllers M., Klockenbusch W., Schmitz R. Fetal thymus size in pregnant women with diabetic diseases. Journal of perinatal medicine. 2017; 45 (5): 595–601.
4. Tangshewinsirikul C., Panburana P. Sonographic measurement of fetal thymus size in uncomplicated singleton pregnancies. Journal of clinical ultrasound. 2017; 45 (3): 150–159.
5. Bilfeld M.F., Dedouit F., Sans N., Rousseau H., Rougé D., Telmon N. Ontogeny of size and shape sexual dimorphism in the pubis: a multislice computed tomography study by geometric morphometry. Journal of forensic sciences. 2015; 60 (5): 1121–1128.
6. Bulant C.A., Blanco P.J., Lima T.P., Assunção A.N.Jr., Liberato G., Parga J.R., Ávila L.F., Pereira A.C., Feijóo R.A., Lemos P.A. A computational framework to characterize and compare the geometry of coronary networks. International journal for numerical methods in biomedical engineering. 2017; 33 (3): e02800.
7. Cavaignac E., Savall F., Chantalat E., Faruch M., Reina N., Chiron P., Telmon N. Geometric morphometric analysis reveals age-related differences in the distal femur of Europeans. Journal of experimental orthopaedics. 2017; 4 (1): 21.
8. Bookstein F.L. Morphometric tools for landmark data: geometry and biology. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 1991. 198.
9. Marcus L., Corti M., Loy A., Slice D., eds. Advances in morphometrics. N.Y.; L.: Plenum Press; 1996. 587.
10. Rohlf F.J. Shape statistics: Procrustes superimposition and tangent spaces. Journal of classification. 1999; 16 (1): 197–223.
11. Koudelová J., Brůžek J., Cagánová V., Krajiček V., Velemínská J. Development of facial sexual dimorphism in children aged between 12 and 15 years: a three-dimensional longitudinal study. Orthodontics & craniofacial research. 2015; 18 (3): 175–184.
12. Li K., Cavaignac E., Xu W., Cheng Q., Telmon N., Huang W. Morphometric evaluation of the knee in Chinese population reveals sexual dimorphism and age-related differences. International Orthopaedics. 2018; 42 (10): 2349–2356.
13. Prasad P.K., Salunke P., Sahni D., Kalra P. "Soft that molds the hard:" Geometric morphometry of lateral atlantoaxial joints focusing on the role of cartilage in changing the contour of bony articular surfaces. Journal of craniovertebral junction & spine. 2017; 8 (4): 354–358.

14. Velemínská J., Danková S., Břízová M. Variability of facial movements in relation to sexual dimorphism and age: three-dimensional geometric morphometric study. *Homo*. 2018; 69 (3): 110–117.
15. Goodall C.R. Procrustes methods in the statistical analysis of shapes. *Journal of the royal statistical society*. 1991; 53: 285–339.
16. Cower J.C. Generalized procrustes analysis. *Psychometrika*. 1975; 40 (1): 33–51.
17. Kendall D.G. Shape-manifolds, procrustean metrics and complex projective spaces. *Bulletin of the London mathematical society*. 1984; 16 (1): 81–121.
18. Klingenberg C.P. Size, shape, and form: concepts of allometry in geometric morphometrics. *Development genes and evolution*. 2016; 226 (3): 113–137.

THYMUS VARIABILITY IN WHITE RATS EXPOSED TO FORMALDEHYDE

V.N. Voloshin, I.S. Voloshina, I.Yu. Vash

St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine

e-mail: vnvoloshin@mail.ru

The aim of the paper is to study thymus variability in white rats, which were exposed to formaldehyde, and to compare these data with the indicators in control animals.

Materials and Methods. The trial enrolled 72 white male rats, initial body weight 40–50 g. The animals were divided into 2 groups (36 rats in each). The first group consisted of control rats. Animals of the second group were exposed to formaldehyde inhalation, 2.766 mg/m³. To characterize the variability of the organ size, centroids were determined. The superposition of landmark configurations was performed using the generalized Procrustes analysis method, MorphoJ 1.06d program. The principal component analysis and canonical analysis of the obtained data were carried out.

Results. One-Way ANOVA revealed a high level of intergroup differences in Procrustes distance ($F=1.34$; $p<0.0001$). The significant effect of the duration of formaldehyde exposure on centroid size was established. The Kruskal-Wallis criterion was 19.778 ($p=0.0014$). The analysis of the principal components indicated that each of the first 10 components stands for more than 1 % of Procrustes coordinate variance. In this case, the first 7 components compatibly explain 91.398 % of thymus variability. The proportion of the first main component to the total variance of the Procrustes coordinates is 40.236 %. PC1 (-) shows changes in the thymus shape, mostly affecting the tops of its lobes, the middle part of the right boundary and the entire left thymus boundary. The scattering ellipses of the thymus ordinates in rats exposed to formaldehyde, in the first two canonical variables are located higher than those in the control animals.

Conclusion. Formaldehyde inhalation leads to thymus changes in white rat. The most significant differences with control data are determined along the second canonical variable.

Keywords: *thymus, form, rat, formaldehyde, geometric morphometry.*

References

1. Kashchenko S.A., Zakharov A.A. Organometricheskie osobennosti stroeniya timusa belykh krysh posle immunostimulyatsii i immunosupressii [Organometric characteristics of thymus structure in white rats after immunostimulation and immunosuppression]. *Ukrains'kiy zhurnal klinichnoi talaboratornoi meditsini*. 2009; 4 (3): 50–52 (in Russian).
2. Petrenko V.M. *Morfogenez v evolyutsii. Elementy sravnitel'noy anatomii* [Morphogenesis in evolution. Elements of comparative anatomy]. Moscow; Berlin: Direkt-Media; 2019. 227 (in Russian).
3. Dörnemann R., Koch R., Möllmann U., Falkenberg M.K., Möllers M., Klockenbusch W., Schmitz R. Fetal thymus size in pregnant women with diabetic diseases. *Journal of perinatal medicine*. 2017; 45 (5): 595–601.
4. Tangshewinsirikul C., Panburana P. Sonographic measurement of fetal thymus size in uncomplicated singleton pregnancies. *Journal of clinical ultrasound*. 2017; 45 (3): 150–159.
5. Bilfeld M.F., Dedouit F., Sans N., Rousseau H., Rougé D., Telmon N. Ontogeny of size and shape sexual dimorphism in the pubis: a multislice computed tomography study by geometric morphometry. *Journal of forensic sciences*. 2015; 60 (5): 1121–1128.

6. Bulant C.A., Blanco P.J., Lima T.P., Assunção A.N.Jr., Liberato G., Parga J.R., Ávila L.F., Pereira A.C., Feijóo R.A., Lemos P.A. A computational framework to characterize and compare the geometry of coronary networks. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*. 2017; 33 (3): e02800.
7. Cavaignac E., Savall F., Chantalat E., Faruch M., Reina N., Chiron P., Telmon N. Geometric morphometric analysis reveals age-related differences in the distal femur of Europeans. *Journal of experimental orthopaedics*. 2017; 4 (1): 21.
8. Bookstein F.L. *Morphometric tools for landmark data: geometry and biology*. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 1991. 198.
9. Marcus L., Corti M., Loy A., Slice D., eds. *Advances in morphometrics*. N.Y.; L.: Plenum Press; 1996. 587.
10. Rohlf F.J. Shape statistics: Procrustes superimposition and tangent spaces. *Journal of classification*. 1999; 16 (1): 197–223.
11. Koudelová J., Brůžek J., Cagaňová V., Krajíček V., Velemínská J. Development of facial sexual dimorphism in children aged between 12 and 15 years: a three-dimensional longitudinal study. *Orthodontics & craniofacial research*. 2015; 18 (3): 175–184.
12. Li K., Cavaignac E., Xu W., Cheng Q., Telmon N., Huang W. Morphometric evaluation of the knee in Chinese population reveals sexual dimorphism and age-related differences. *International Orthopaedics*. 2018; 42 (10): 2349–2356.
13. Prasad P.K., Salunke P., Sahni D., Kalra P. "Soft that molds the hard:" Geometric morphometry of lateral atlantoaxial joints focusing on the role of cartilage in changing the contour of bony articular surfaces. *Journal of craniovertebral junction & spine*. 2017; 8 (4): 354–358.
14. Velemínská J., Danková S., Břízová M. Variability of facial movements in relation to sexual dimorphism and age: three-dimensional geometric morphometric study. *Homo*. 2018; 69 (3): 110–117.
15. Goodall C.R. Procrustes methods in the statistical analysis of shapes. *Journal of the royal statistical society*. 1991; 53: 285–339.
16. Cower J.C. Generalized procrustes analysis. *Psychometrika*. 1975; 40 (1): 33–51.
17. Kendall D.G. Shape-manifolds, procrustean metrics and complex projective spaces. *Bulletin of the London mathematical society*. 1984; 16 (1): 81–121.
18. Klingenberg C.P. Size, shape, and form: concepts of allometry in geometric morphometrics. *Development genes and evolution*. 2016; 226 (3): 113–137.

УДК 612-066.6:577

DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-117-121

РЕДОКС-СТАТУС АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

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

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

e-mail: tonechkatuzeeva@mail.ru

В России рак яичников (РЯ) занимает первое место среди причин смертности от рака гениталий. Асцитная форма РЯ оценивается как наиболее злокачественная. Состав асцита при этом определяется биологическими свойствами неоплазмы в динамике ее развития.

Целью исследования была оценка редокс-статуса асцитической жидкости на различных стадиях экспериментального РЯ.

Материалы и методы. Работа выполнена на белых беспородных крысах массой 180–200 г с перивисаемой асцитной опухолью яичников. У животных в стационарную и терминальную стадии роста опухоли отбирался асцит, в котором после удаления опухолевых клеток биохимически определяли параметры перекисного окисления липидов: диеновые конъюгаты, кетодиены, основания Шиффа, малоновый диальдегид, уровни окислительной модификации белков (346 нм – альдегидные группы нейтрального характера; 370 нм – кетонные группы нейтрального характера; 430 нм – альдегидные группы основного характера; 530 нм – кетонные группы основного характера) и компоненты антиоксидантной защиты – активность каталазы и глутатион-S-трансферазы. Полученные результаты оценивались с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (Stata 6.0).

Результаты. В результате проведенных исследований было установлено в терминальной стадии роста опухоли значимое по сравнению с показателями в стационарной стадии снижение уровня окислительной модификации белков, снижение активности каталазы и тенденция к снижению уровня малонового диальдегида.

Заключение. Редокс-статус асцитической жидкости при экспериментальном РЯ характеризуется снижением окислительной модификации белков, тенденцией к снижению интенсивности перекисного окисления липидов и постоянной активностью каталазы и глутатион-S-трансферазы в динамике прогрессирования неоплазмы.

Ключевые слова: рак яичников, асцитическая жидкость, окислительная модификация белков, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Введение. Взаимодействие опухоли и окружающей среды представляет значительный интерес с точки зрения эволюции опухоли. Микроокружение неоплазмы и, в частности, асцит – активная зона, компоненты которой влияют на пролиферацию, ангиогенез и провизируют в опухоли геномную нестабильность. В то же время неоплазма, воздействуя на окружающие фибробласты, клетки иммунной системы, может изменять уровень окислительных процессов, в частности влиять на образование активных форм кислорода [1–3].

В России рак яичников (РЯ) занимает первое место среди причин смертности от рака гениталий [4]. Заболевание длительно про-

текает бессимптомно, в 80 % случаев диагностируется на распространенной стадии [5]. Асцитная форма РЯ оценивается как наиболее злокачественная, и создание биологического портрета опухоли даст возможность более эффективно использовать схемы терапии РЯ. Эксперимент в данной ситуации позволяет наблюдать взаимодействие неоплазмы и ее микроокружения в динамике, что невозможно в клинике.

Цель исследования. Оценка редокс-статуса асцитической жидкости на различных стадиях экспериментального РЯ.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проводились на белых

беспородных крысах массой 180–200 г с перерываемой асцитной опухолью (штамм опухоли яичников (АОЯ) получен из банка штаммов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). Все животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и корму. Были соблюдены правила гуманного обращения с животными, которые регламентированы «Правилами проведения работ и использования экспериментальных животных», утвержденными Приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977, положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг., а также требованиями этического комитета ИМЭиФК Ульяновского государственного университета (№ 10 от 15.06.2014).

Прогрессирование данного типа опухоли проходит в 3 стадии: логарифмическая (с 4-х сут после перевивки), стационарная (с 8-х сут после перевивки), терминальная (с 13-х сут после перевивки). Асцит отбирался под эфирным наркозом на 8-е и 13-е сут после перевивки и разделялся с помощью центрифугирования на асцитическую жидкость и опухолевые клетки. Для оценки продуктов липопероксидации в асцитической жидкости оценивался уровень диеновых конъюгатов (ДК) – при $E_{232/220 \text{ нм}}$, кетодиенов (КД) – при $E_{278/220 \text{ нм}}$, оснований Шиффа

(ОШ) – при $E_{400/220 \text{ нм}}$ по методу И.А. Волчгорского [6]. Содержание ТБК-активного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА) – оценивалось в тесте с тиобарбитуровой кислотой по методу Л.И. Андреевой [7]. Уровень окислительной модификации белков (ОМБ) определялся по методу Е.Е. Дубининой [8] (при $\lambda=346 \text{ нм}$ – альдегидные группы нейтрального характера; при $\lambda=370 \text{ нм}$ – кетонные группы нейтрального характера; при $\lambda=430 \text{ нм}$ – альдегидные группы основного характера и при $\lambda=530 \text{ нм}$ – кетонные группы основного характера). Данные ОМБ пересчитывались на 1 мг белка по методу Брэдфорда [9]. Для оценки ферментативного звена антиоксидантной системы изучалась активность каталазы и глутатион-S-трансферазы (ГТ) по методу А.И. Карпищенко [10]. Для оценки достоверности различий использовался непараметрический критерий Манна–Уитни (Stata 6.0). Отличия от соответствующих показателей в стационарной стадии считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований было установлено, что параметры ПОЛ в асцитической жидкости значимо не изменяются в терминальной стадии по сравнению со стационарной (табл. 1). Тенденцию к снижению имеет уровень МДА.

Таблица 1

Параметры ПОЛ в асцитической жидкости в динамике АОЯ крыс

Стадии РЯ	МДА, мкмоль/л	ДК, ед. опт. пл./мл	КД, ед. опт. пл./мл	ОШ, ед. опт. пл./мл
Стационарная, n=22	6,795±0,487	1,020±0,013	0,107±0,010	0,007±0,001
Терминальная, n=22	6,426±0,623	1,020±0,010	0,115±0,014	0,006±0,001

ОМБ рассматривают как ранний маркер неопластического процесса [11]. При этом показано, что белки плазматических мембран подвергаются радикальной атаке раньше, чем липиды. Активные формы кислорода фрагментируют и агрегируют белковые молекулы. В ряде исследований показано, что карбонильный стресс, возникающий при неопла-

стических процессах в крови и тканях, характеризуется повышением содержания продуктов ОМБ [12–15]. В результате проведенных нами исследований установлено статистически значимое снижение уровней карбонильных производных белков асцитической жидкости в терминальную стадию по сравнению со стационарной (табл. 2).

Таблица 2

Параметры ОМБ в асцитической жидкости в динамике АОЯ крыс, ед. опт. пл./мг белка

Стадии РЯ	λ			
	346 нм	370 нм	430 нм	530 нм
Стационарная, n=22	0,191±0,015	0,210±0,016	0,117±0,010	0,045±0,009
Терминальная, n=22	0,146±0,012*	0,161±0,014*	0,080±0,008*	0,025±0,005*

Примечание. * – данные, статистически значимо отличающиеся от соответствующих показателей в стационарной стадии ($p \leq 0,05$).

Каталаза как один из основных компонентов антиоксидантной защиты обеспечивает высокую скорость реакции окисления H_2O_2 и необходима в условиях окислительного стресса. У крыс с АОЯ активность каталазы значимо снижается (табл. 3) в терминальную стадию по сравнению со стационарной,

что представляется логичным в условиях снижения окислительного потенциала асцитической жидкости.

Активность ГТ, фермента, нейтрализующего разрушительное воздействие электрофильных соединений, не изменялась в динамике прогрессирования АОЯ (табл. 3).

Таблица 3

Параметры компонентов антиоксидантной защиты в асцитической жидкости крыс с АОЯ, ммоль/мин/л

Стадии РЯ	Каталаза	ГТ
Стационарная, n=22	0,395±0,073	0,020±0,001
Терминальная, n=22	0,240±0,054*	0,022±0,002

Примечание. * – данные, статистически значимо отличающиеся от соответствующих показателей в стационарной стадии ($p \leq 0,05$).

Заключение. Таким образом, в результате проведенных исследований нами установлено, что редокс-статус асцитической жидкости при экспериментальном РЯ характеризуется снижением окислительной модификации

белков, тенденцией к снижению интенсивности перекисного окисления липидов и постоянной активностью каталазы и глутатион-S-трансферазы в динамике прогрессирования неоплазмы.

Литература

1. *Martinez-Outschoorn U.E., Balliet R.M., Rivadeneira D.B., Chiavarina B., Pavlides S., Wang C., Whittaker-Menezes D., Daumer K.M., Lin Z., Witkiewicz A.K., Flomenberg N., Howell A., Pestell R.G., Knudsen E.S., Sotgia F., Lisanti M.P.* Oxidative stress in cancer associated fibroblasts drives tumor-stroma co-evolution: A new paradigm for understanding tumor metabolism, the field effect and genomic instability in cancer cells. *Cell Cycle*. 2010; 9 (16): 3256–3276.
2. *Catalano V., Turdo A., Di Franco S., Dieli F., Todaro M., Stassi G.* Tumor and its microenvironment: a synergistic interplay. *Semin. Cancer Biol.* 2013; 23 (6, Pt. B): 522–532.
3. *Chen F., Zhuang X., Lin L., Yu P., Wang Y., Shi Y., Hu G., Sun Y.* New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. *BMC Med.* 2015; 13: 45.
4. *Эмануэль Н.М., Коновалова Н.П., Дьячковская Р.Ф.* Чувствительность гетеротрансплантантов опухолей человека к спинмеченным производным рубомицина. *Экспериментальная онкология*. 1988; 10 (4): 54–59.

5. Van der Blik A.M., Borst P. Multidrug resistance. *Adv. Cancer Res.* 1989; 52: 165–203.
6. Волчегорский В.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропаноловых экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии.* 1989; 1: 127–131.
7. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело.* 1988; 11: 41–43.
8. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. СПб.: Медицинская пресса; 2006. 400.
9. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 1976; 72: 248–254.
10. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика. СПб.: Интермедика; 1999: 27–28.
11. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация). *Вопросы медицинской химии.* 2010; 4: 389–409.
12. Жаворонок Т.В., Степовая Е.А., Петина Г.В. Участие тиосульфидной системы в регуляции окислительной модификации белков в нейтрофилах при окислительном стрессе. *Фундаментальные исследования.* 2007; 12: 383.
13. Gastegna A. Proteomic identification of oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease brain. Part I: creatine kinase BB, glutamine synthase, and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L-1. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 33: 562–571.
14. Kinnula V.L., Crapo J.D. Superoxide dismutases in malignant cells and human tumors. *Free Radic. Biol. Med.* 2004; 36; 6: 718–744.
15. Генинг Т.П., Арсланова Д.Р., Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Сидоренко Е.Г., Генинг С.О. Окислительная модификация белков и липидов в неоплазме и асцитической жидкости при экспериментальном раке яичников. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2012; 1: 72–75.

REDOX STATUS OF ASCITIC FLUID AT DIFFERENT STAGES OF EXPERIMENTAL OVARIAN CANCER

A.Yu. Fedotova, D.R. Dolgova, T.V. Abakumova, L.V. Poludnyakova, T.P. Gening

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: tonechkatuzeeva@mail.ru

In Russia, ovarian cancer (OC) is the first cause of mortality from vaginal cancer. Ascitic form of OC is considered to be the most malignant. The ascites composition is determined by the neoplasm biological properties in its development.

The aim of the study was to evaluate the redox status of ascitic fluid at various stages of experimental OC. Materials and Methods. The work was performed on white outbred rats, 180–200 g, with a transplanted ascitic ovarian tumor. Ascites was taken from animals in the stationary and terminal stages of tumor growth. After removal of tumor cells, lipid peroxidation parameters were biochemically determined in it: diene conjugates, ketodienes, Schiff bases, malondialdehyde, levels of protein oxidative modification (346 nm – neutral aldehyde groups; 370 nm – neutral ketone groups; 430 nm – basic aldehyde groups; 530 nm – basic ketones) and antioxidant defense components – catalase and glutathione-S-transferase activity. The results were evaluated by means of Mann-Whitney U test (Stata 6.0).

Results. As a result of the research conducted, the authors determined a significant reduction in the level of protein oxidative modification, a decrease in the catalase activity and a decrease in the malondialdehyde level at the terminal stage of tumor growth as compared with the stationary stage indices.

Conclusion The redox status of ascitic fluid in experimental OC is characterized by a decrease in the oxidative modification of proteins, a decrease in the intensity of lipid peroxidation and a constant catalase and glutathione-S-transferase activity in the dynamics of neoplasm progression.

Keywords: *ovarian cancer, ascitic fluid, protein oxidative modification, lipid peroxidation, antioxidant system.*

References

1. Martinez-Outschoorn U.E., Balliet R.M., Rivadeneira D.B., Chiavarina B., Pavlides S., Wang C., Whitaker-Menezes D., Daumer K.M., Lin Z., Witkiewicz A.K., Flomenberg N., Howell A., Pestell R.G., Knudsen E.S., Sotgia F., Lisanti M.P. Oxidative stress in cancer associated fibroblasts drives tumor-stroma co-evolution: A new paradigm for understanding tumor metabolism, the field effect and genomic instability in cancer cells. *Cell Cycle*. 2010; 9 (16): 3256–3276.
2. Catalano V., Turdo A., Di Franco S., Dieli F., Todaro M., Stassi G. Tumor and its microenvironment: a synergistic interplay. *Semin. Cancer Biol.* 2013; 23 (6, Pt. B): 522–532.
3. Chen F., Zhuang X., Lin L., Yu P., Wang Y., Shi Y., Hu G., Sun Y. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. *BMC Med.* 2015; 13: 45.
4. Emanuel' N.M., Konovalova N.P., D'yachkovskaya R.F. Chuvstvitel'nost' geterotransplantantov opukhley cheloveka k spinmechennym proizvodnym rubomitsina [Sensitivity of human tumor heterotransplants to spin-marked rubomycin derivatives]. *Ekspierimental'naya onkologiya*. 1988; 10 (4): 54–59 (in Russian).
5. Van der Bliek A.M., Borst P. Multidrug resistance. *Adv. Cancer Res.* 1989; 52: 165–203.
6. Volchegorskiy V.A., Nalimov A.G., Yarovinskiy B.G. Sopostavlenie razlichnykh podkhodov k opredeleniyu produktov perekisnogo okisleniya lipidov v heptan-izopropanolovykh ekstraktakh krovi [Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts]. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1989; 1: 127–131 (in Russian).
7. Andreeva L.I., Kozhemyakin L.A., Kishkun A.A. Modifikatsiya metoda opredeleniya perekisey lipidov v teste s tiobarbiturovoy kislotoy [Modification of lipid peroxide determination in a test with thiobarbituric acid]. *Laboratornoe delo*. 1988; 11: 41–43 (in Russian).
8. Dubinina E.E. *Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noy aktivnosti kletok* [Oxygen metabolism products in cell functional activity]. St. Petersburg: Meditsinskaya pressa; 2006. 400 (in Russian).
9. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 1976; 72: 248–254.
10. Karpishchenko A.I. *Meditsinskie laboratornye tekhnologii i diagnostika* [Medical laboratory technologies and diagnostics]. St. Petersburg: Intermedika; 1999: 27–28 (in Russian).
11. Dubinina E.E. Okislitel'naya modifikatsiya belkov plazmy krovi bol'nykh psikhicheskimi rasstroystvami (depressiya, depersonalizatsiya) [Oxidative modification of plasma proteins in patients with mental disorders (depression, depersonalization)]. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 2010; 4: 389–409 (in Russian).
12. Zhavoronok T.V., Stepovaya E.A., Petina G.V. Uchastie tiosul'fidnoy sistemy v regulyatsii okislitel'noy modifikatsii belkov v neytrofilakh pri okislitel'nom stresse [Thiosulfide system in the regulation of protein oxidative modification in neutrophils under oxidative stress]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2007; 12: 383 (in Russian).
13. Gastegna A. Proteomic identification of oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease brain. Part I: creatine kinase BB, glutamine synthase, and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L-1. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 33: 562–571.
14. Kinnula V.L., Crapo J.D. Superoxide dismutases in malignant cells and human tumors. *Free Radic. Biol. Med.* 2004; 36: 6: 718–744.
15. Gening T.P., Arslanova D.R., Abakumova T.V., Antoneeva I.I., Sidorenko E.G., Gening S.O. Okislitel'naya modifikatsiya belkov i lipidov v neoplazme i atsitsicheskoy zhidkosti pri eksperimental'nom rake yaichnikov [Oxidative modification of proteins and lipids in neoplasm and ascitic fluid in experimental ovarian cancer]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2012; 1: 72–75 (in Russian).

УДК 616.71-003.93/ 577

DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-122-127

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТОВ ЧАБРЕЦА И ЦВЕТКОВ РОМАШКИ НА КАТАЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ТРИПСИНА

Е.Б. Артющкова, Ю.В. Фурман, А.В. Аниканов

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Россия

e-mail: prof.furman@mail.ru

Развитие патологических процессов в организме человека и животных сопровождается разбалансировкой регуляторных механизмов, в частности состояния ферментов – протеиназ и их регуляторов. Эндогенные регуляторы, ингибиторы и активаторы зачастую не справляются со своей задачей по поддержанию баланса в системе «фермент-субстрат-ингибитор (активатор)», что приводит к возникновению деструктивных воспалительных, иммунных реакций, нарушению гомеостаза. Поэтому поиск пока еще неизвестных регуляторов протеиназ представляет собой важный шаг к созданию новых препаратов для лечения заболеваний, связанных с изменениями, происходящими в процессах протеолиза. В связи с этим нами предложена гипотеза о регуляторной роли лекарственных трав, широко используемых как в традиционной, так и в народной медицине. По нашему предположению, химические соединения, содержащиеся в лекарственных травах, вероятно, могут как активировать, так и ингибировать процессы протеолиза в клетках.

Целью исследования было изучение воздействия в модельных опытах воспалительного процесса, влияния регуляторной активности водных экстрактов чабреца и ромашки на активность протеолитического фермента трипсина.

Материалы и методы. В исследованиях использовали «Трипсин кристаллический», чабрец и цветки ромашки. Определение активности трипсина проводили по методу, разработанному Ансоном.

Результаты. Получены новые сведения о влиянии водного экстракта лекарственных трав, в частности чабреца и цветков ромашки, на активность протеолитического фермента трипсина. Данная информация позволит повысить эффективность использования лекарственных растений в лечении воспалительных процессов.

Выводы. Экстракты чабреца и цветков ромашки оказывают активирующее действие на протеолитический фермент трипсин. Уровень активации трипсина пропорционален количеству экстрактов, вносимому в инкубационную среду. Экстракт чабреца оказывает более выраженное влияние на активность трипсина.

Ключевые слова: трипсин, чабрец, цветки ромашки, протеолитическая активность, энзимы.

Введение. Жизнедеятельность любого организма обеспечивается сложной совокупностью химических реакций, осуществляемых ферментативными системами органов и тканей, и любое изменение в их взаимодействии может повлечь серьезные последствия. Известно, что развитие патологических процессов в организме человека и животных сопровождается разбалансировкой регуляторных механизмов, в частности состояния ферментов – протеиназ и их регуляторов. Эндогенные регуляторы, ингибиторы и активаторы зачастую не справляются со своей задачей по поддержанию баланса в системе «фер-

мент-субстрат-ингибитор (активатор)», что приводит к возникновению деструктивных воспалительных, иммунных реакций, нарушению гомеостаза [1–3].

Поэтому поиск пока еще неизвестных регуляторов протеаз не только позволяет получить новые знания о процессах регулирования метаболизма клетки, но и представляет собой важный шаг к созданию новых препаратов для лечения заболеваний, связанных с изменениями, происходящими в процессах протеолиза. В связи с этим нами предложена гипотеза о регуляторной роли лекарственных трав, широко используемых как в традици-

онной, так и в народной медицине. По нашему предположению, химические соединения, содержащиеся в лекарственных травах, вероятно, могут как активировать, так и ингибировать процессы протеолиза. Высокий уровень активности протеолитических ферментов востребован на первых стадиях развития воспалительного процесса, а в дальнейшем, после нейтрализации источника воспалительного процесса, необходимо снижение активности протеолитических ферментов [4–6].

Одними из растений, влияющих на процессы протеолиза, являются чабрец и ромашка. Их лечебные свойства неоспоримы и признаны как официальной, так и народной медициной. Применение этих трав ввиду их терапевтической универсальности эффективно при терапии множества болезней и неблагоприятных состояний. Польза растений объясняется их богатым составом. Они нашли применение в комплексной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях лор-органов и полости рта, а также ряда желудочно-кишечных заболеваний. В ряде лекарственных препаратов чабрец и ромашка выступают как основное действующее вещество. Также эти травы эффективны в виде отваров и настоев как успокоительные средства и антисептики, они улучшают переваривание тяжелой жирной пищи, ускоряя обмен веществ [7, 8].

Следует отметить, что вопросу взаимодействия компонентов лекарственных трав с протеолитическими ферментами в современной литературе уделено незначительное внимание. В то же время такого рода взаимодействие представляет интерес в рамках способности этих соединений регулировать, ингибировать или активировать активность ключевых энзимов [9].

Цель исследования. Изучение в модельных опытах воспалительного процесса, влияния регуляторной активности водных экстрактов чабреца и ромашки на активность протеолитического фермента трипсин.

Материалы и методы. В исследованиях использовали следующие препараты:

1. «Трипсин кристаллический» с активностью 10000 ед./мг (ООО «Самсон-Мед», Россия, ЛС-000403).

2. Чабрец, или тимьян ползучий (*Thymus serpyllum herba*) (ЗАО «Иван-Чай», Россия, ФС. 2.5.0047.15).

3. Ромашки цветки (ООО ПКФ «Фитофарм», Россия).

Водные экстракты готовили по технологии, предложенной производителями. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в колбу со штифтом вместимостью 250 мл, прибавляли 100 г дистиллированной воды и проводили экстракцию в течение 15 мин на водяной бане при температуре 95–99 °С, далее охлаждали в течение 45 мин при комнатной температуре, процеживали через ватно-марлевый фильтр, а оставшееся сырье отжимали. Объем экстракта доводили до 100 мл.

Определение активности трипсина проводили по методу, разработанному Ансоном. Метод основан на количественном определении тирозина и триптофана в продуктах расщепления казеина.

Кристаллический трипсин растворяли в физиологическом растворе (рН=8,0), к 0,5 мл полученного раствора трипсина прибавляли 0,1, 0,15 и 0,2 мл водного экстракта чабреца, пробы термостатировали при 38 °С в течение 10 мин. Далее в пробирки вносили субстрат. В качестве субстрата был использован 1 % раствор казеина (рН=8,0). Образец термостатировали при 38 °С в течение 30 мин. Реакцию протеолиза останавливали прибавлением 1 мл 10 % трихлоруксусной кислоты (ТХУ). В качестве контроля использовали пробу, аналогичную опытной, но ТХУ вносили предварительно, до второго термостатирования [10].

Образовавшийся осадок отделяли центрифугированием при 4000 об/мин в течение 15 мин. Оптическую плотность раствора измеряли на приборе СФ-2000 в пробе против контроля в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 260 и 280 нм. Для вычисления концентрации в растворе гидролизованного протеина, маркером которого является тирозин, в продуктах гидролиза казеина использовали формулу Калькара:

$$A=1,45E_{280}-0,67E_{260},$$

где A – концентрация гидролизованного протеина, мг/мл; E – оптическая плотность при длине волны 260 и 280 нм.

Далее исходя из показателей оптической плотности растворов рассчитывали активность трипсина.

Регуляторную активность экстрактов чабреца и цветков ромашки оценивали по соотношению активности трипсина в опытной пробе и с различным количеством экстрак-

тов, по степени изменения активности трипсина.

Результаты и обсуждение. В проведенных исследованиях нами были созданы градиенты концентраций водных экстрактов чабреца и цветков ромашки, приготовленных по рекомендуемым технологиям, которые, по нашему предположению, позволяют оценить величину регуляторной активности исследуемых экстрактов (табл. 1).

Таблица 1

Показатели активности трипсина в присутствии водного экстракта чабреца

Состав инкубационной среды	Опытные группы			
	1	2	3	4
Количество экстракта чабреца, мл	0	0,1	0,15	0,2
Количество чабреца, мг	0	0,93	1,39	1,86
Соотношение «трипсин : чабрец»	1:0	1:0,75	1:1,11	1:1,48
Активность трипсина, нмоль/(мл·мин)	0,594±0,250	1,142±0,078	1,516±0,174	1,892±0,215

Как свидетельствуют полученные результаты исследований, водный экстракт чабреца модулирует значительное увеличение активности трипсина в данном диапазоне концентраций. Увеличение количества водного экстракта чабреца в инкубационной среде практически линейно коррелирует с активностью трипсина, коэффициент корреляции R составляет 0,99.

Был проведен регрессионный анализ влияния экстрактов изучаемых лекарственных трав на каталитическую активность трипсина. В качестве зависимой переменной (Y_1 и Y_2) была выбрана гидролитическая активность трипсина, а независимыми пере-

менными были в первом исследовании (X_1) количество водного экстракта чабреца, во втором (X_2) количество водного экстракта цветков ромашки. Уравнение регрессии взаимодействия переменных в первом исследовании имеет следующий вид:

$$Y_1 = 0,55 + 6,459X_1,$$

где Y_1 – активность фермента, нмоль/(мл·мин белка); X_1 – количество водного экстракта чабреца, мл.

Положительные значения коэффициента корреляции переменных и коэффициента уравнения регрессии свидетельствуют о прямой взаимосвязи изучаемых переменных.

Таблица 2

Показатели активности трипсина в присутствии экстракта цветков ромашки

Состав инкубационной среды	Опытные группы			
	1	2	3	4
Количество экстракта цветков ромашки, мл	0	0,1	0,15	0,2
Количество цветков ромашки, мг	0	0,93	1,39	1,86
Соотношение «трипсин : цветки ромашки», мг	1:0	1:0,75	1:1,11	1:1,48
Активность трипсина, нмоль/(мл·мин)	0,595±0,030	0,919±0,053	1,112±0,031	1,291±0,073

Как видно из табл. 2, прибавление экстракта цветков ромашки также увеличивает активность трипсина, причем это влияние имеет линейную зависимость, коэффициент корреляции составляет 0,99, но уравнение регрессионной зависимости имеет другие коэффициенты:

$$Y_2=0,58+3,485X_2,$$

где Y_2 – активность фермента, нмоль/(мл·мин белка); X_2 – количество водного экстракта ромашки, мл.

Положительные значения коэффициента корреляции переменных и коэффициента уравнения регрессии также свидетельствуют о прямой взаимосвязи изучаемых переменных.

В ходе проведения экспериментов проведен сравнительный анализ влияния регуляторной активности отваров чабреца и цветков ромашки на активность трипсина, результаты которого представлены на рис. 1.

Как видно из рисунка, экстракт чабреца оказывает более эффективное влияние на гидролитическую активность трипсина по сравнению с экстрактом ромашки при условии равного количества в инкубационной среде. Таким образом, экспериментальные исследования продемонстрировали возможность применения экстрактов лекарственных трав чабреца и цветков ромашки для воздействия на активность протеолитических ферментов, в частности трипсина.

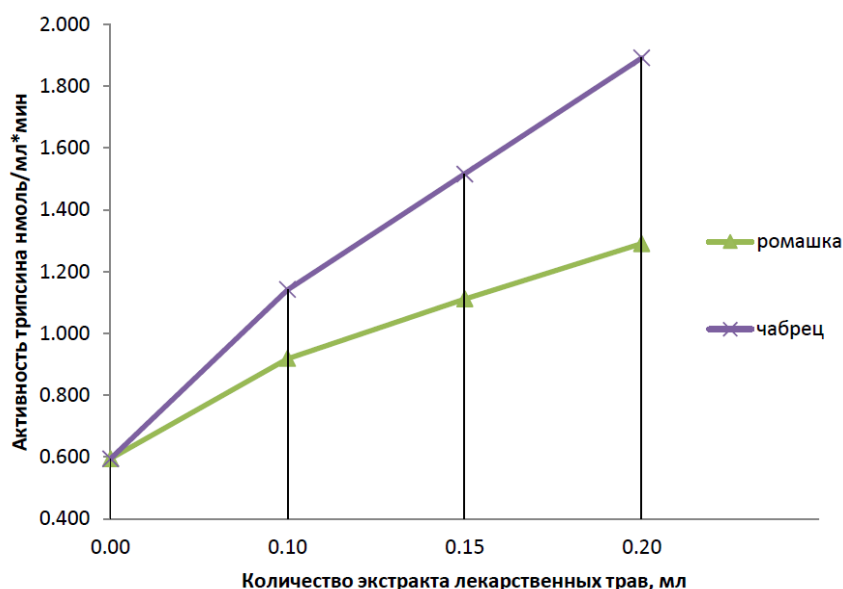


Рис. 1. Сравнительный анализ активности трипсина

Заключение. Результаты проведенных модельных исследований позволяют сформулировать некоторые выводы:

- экстракты чабреца и цветков ромашки оказывают активирующее действие на протеолитический фермент трипсин;
- уровень активации трипсина пропорционален количеству экстрактов, вносимому в инкубационную среду;

– экстракт чабреца оказывает более выраженное влияние на активность трипсина.

Полученные новые сведения о влиянии водных отваров лекарственных трав чабреца и цветков ромашки на гидролитическую активность трипсина позволят повысить эффективность использования лекарственных растений в практике лечения ряда патологических процессов.

Литература

1. Байдамышина Д.Р., Гризина Е.Ю., Холявка М.Г. Оценка генотоксичности и цитотоксичности препаратов иммобилизованного на матрице хитозана трипсина. Вестник Воронежского государственного университета. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2016; 3: 53–57.

2. Вовчук И.Л., Фурман Ю.В. Прогностическое значение определения активности катепсинов н, х, к, f, s, z, l и их эндогенных ингибиторов при неопластической трансформации. Ученые записки Российского государственного социального университета. 2011; 4: 202–205.
3. Смахтин М.Ю., Фурман Ю.В. Влияние регуляторных пептидов и их парных сочетаний на активность каталазы и фагоцитоз нейтрофилов крови при переломах. Российская наука и образование сегодня: проблемы и перспективы. 2017; 6: 43–45.
4. Столярова Е.А., Байгузина Д.Р. Использование ферментных препаратов в медицине. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017; 6: 1273.
5. Сазыкина С.М., Холявка М.Г., Артюхов В.Г. Исследование УФ-индуцированных изменений функциональных свойств протеаз растительного происхождения. Актуальная биотехнология. 2016; 1: 59–63.
6. Фурман Ю.В., Смахтин М.Ю. Некоторые функции протеолитических ферментов в норме и при патологии. Актуальные проблемы социально-гуманитарного и научно-технического знания. 2017; 4: 3–4.
7. Кузнецова С.С., Колесанова Е.Ф., Таланова А.В. Перспективы создания новых ингибиторов терапевтически значимых сериновых протеаз на основе кноттинов и пептидного ингибитора трипсина из семян подсолнечника. Биомедицинская химия. 2016; 62: 353–368.
8. Абдуллаев А.А., Пенджиев А.М. Медико-биологические особенности дынного дерева для медицинской промышленности. Успехи современного естествознания. 2015; 7: 70–77.
9. Макаренко О.А., Левицкий А.П. Взаимодействие флавоноидов с протеазами. Досягнення біології та медицини. 2012; 2: 75–82.
10. Фурман Ю.В., Артюшкова Е.Б., Смахтин М.Ю. Оптимизация среды фермент-субстратного взаимодействия с использованием матрицы планирования. Российская наука и образование сегодня: проблемы и перспективы. 2018; 1: 17–19.

THE IMPACT OF THYME AND CAMOMILE FLOWER EXTRACTS ON TRYPSIN CATALYTIC ACTIVITY

E.B. Artyushkova, Yu.V. Furman, A.V. Anikanov

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

e-mail: prof.furman@mail.ru

The development of pathological processes in humans and animals is accompanied by an imbalance of regulatory mechanisms, in particular, proteinase enzymes and their regulators. Endogenous regulators, inhibitors and activators often fail to maintain the balance in the system "enzyme-substrate-inhibitor (activator)", which leads to destructive inflammatory, immune reactions, and dyscrasia. Therefore, the search for unknown proteinase regulators is an important step towards the creation of new drugs to treat the diseases associated with changes in proteolysis processes. In this regard, we propose a hypothesis about the regulatory role of medicinal herbs that are widely used in both traditional and folk medicine. According to our assumption, the chemical compounds contained in medicinal herbs can both activate and inhibit proteolysis in cells.

The aim of the research was to study the effects of the inflammatory process, the influence of the regulatory activity of aqueous thyme and chamomile extracts on the trypsin activity in the model experiments.

Materials and Methods. In the studies the authors used crystalline trypsin, thyme, and chamomile flowers. They determined trypsin activity using the Anson method.

Results. New information was obtained on the effect of an aqueous extract of medicinal herbs, in particular, thyme and chamomile flowers, on the activity of the proteolytic enzyme trypsin. This information can improve the herbs efficacy in the treatment of inflammatory processes.

Conclusion. Thyme and chamomile flower extracts have an activating trypsin effect. The level of trypsin activation is proportional to the amount of extracts introduced into the incubation medium. Thyme extract has a more pronounced effect on trypsin activity.

Keywords: trypsin, thyme, chamomile flowers, proteolytic activity, enzymes.

References

1. Baydamshina D.R., Trizna E.Yu., Kholyavka M.G. Otsenka genotoksichnosti i tsitotoksichnosti preparatov immobilizovannogo na matritse khitozana tripsina [Assessment of the genotoxicity and cytotoxicity for preparations of the trypsin immobilized on chitozan matrix]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2016; 3: 53–57 (in Russian).
2. Vovchuk I.L., Furman Yu.V. Prognosticheskoe znachenie opredeleniya aktivnosti katepsinov n, kh, k, f, s, z, l i ikh endogennykh ingibitorov pri neoplasticheskoy transformatsii [Prognostic value of determining the activity of n, x, k, f, s, z, l cathepsins and their endogenous inhibitors during neoplastic transformation]. *Uchenye zapiski Rossiyskogo gosudarstvennogo sotsial'nogo universiteta*. 2011; 4: 202–205 (in Russian).
3. Smakhtin M.Yu., Furman Yu.V. Vliyaniye regulatorynykh peptidov i ikh parnykh sochetaniy na aktivnost' katalazy i fagotsitoz neytrofilov krovi pri perelomakh [Effect of regulatory peptides and their paired combinations on catalase activity and phagocytosis of blood neutrophils in fractures]. *Rossiyskaya nauka i obrazovanie segodnya: problemy i perspektivy*. 2017; 6: 43–45 (in Russian).
4. Stolyarova E.A., Bayguzina D.R. Ispol'zovanie fermentnykh preparatov v meditsine [Enzyme products in medicine]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2017; 6: 1273 (in Russian).
5. Sazykina S.M., Kholyavka M.G., Artyukhov V.G. Issledovanie UF-indutsirovannykh izmeneniy funktsional'nykh svoystv proteaz rastitel'nogo proiskhozhdeniya [Study of UV-induced changes of functional properties of proteolytic enzymes of plant origin]. *Aktual'naya biotekhnologiya*. 2016; 1: 59–63 (in Russian).
6. Furman Yu.V., Smakhtin M.Yu. Nekotorye funktsii proteoliticheskikh fermentov v norme i pri patologii [Some functions of proteolytic enzymes in health and disease]. *Aktual'nye problemy sotsial'nogumanitarnogo i nauchno-tekhnicheskogo znaniya*. 2017; 4: 3–4 (in Russian).
7. Kuznetsova S.S., Kolesanova E.F., Talanova A.V. Perspektivy sozdaniya novykh ingibitorov terapevticheskikh znachimykh serinovykh proteaz na osnove knottinov i peptidnogo ingibitora tripsina iz semyan podsolnechnika [Prospects for the design of new therapeutically significant protease inhibitors based on knottins and sunflower seed trypsin inhibitor (SFTI 1)]. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 62: 353–368 (in Russian).
8. Abdullaev A.A., Pendzhiev A.M. Mediko-biologicheskie osobennosti dynnogo dereva dlya meditsinskoy promyshlennosti [Medical and biological features of the melon tree for the medical industry]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015; 7: 70–77 (in Russian).
9. Makarenko O.A., Levitskiy A.P. Vzaimodeystvie flavonoidov s proteazami [Interaction of flavonoids and proteases]. *Dosyagnennyya biologii ta meditsini*. 2012; 2: 75–82 (in Russian).
10. Furman Yu.V., Artyushkova E.B., Smakhtin M.Yu. Optimizatsiya sredey ferment-substratnogo vzaimodeystviya s ispol'zovaniem matritsy planirovaniya [Optimization of the enzyme-substrate interaction using the planning matrix]. *Rossiyskaya nauka i obrazovanie segodnya: problemy i perspektivy*. 2018; 1: 17–19 (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.

Абузова Яна Сергеевна – врач-патологоанатом; ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница; e-mail: gistology2@mail.ru.

Албутова Марина Леонидовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: albutova.m@yandex.ru.

Алифирова Валентина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»; e-mail: v_alifirova@mail.ru.

Алтынбаева Эльвира Наильевна – врач-терапевт; ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн»; e-mail: eliese@yandex.ru.

Аниканов Александр Васильевич – аспирант; ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»; e-mail: anikanov015@gmail.com.

Артюшкова Елена Борисовна – доктор биологических наук; ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»; директор; НИИ экспериментальной медицины; e-mail: eartyshkova@mail.ru.

Ахмедова Амира Ахмедовна – врач-онколог, аспирант; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»; e-mail: amira.mira0109@mail.ru.

Бакумцева Наталья Николаевна – зам. главного врача по лечебной работе; ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска»; e-mail: valery_serov@mail.ru.

Белоногов Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Бразовская Наталия Георгиевна – доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»; e-mail: brang@mail.ru.

Быкова Алена Аслановна – врач-невролог; ГБУЗ «Центральная районная больница» Майского муниципального района Кабардино-Балкарской Республики; аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»; e-mail: alena.bykova.2016@list.ru.

Ваш Ирина Юрьевна – соискатель кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии; ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; e-mail: irinavash1988@mail.ru.

Волошин Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии; ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; e-mail: vnvloshin@mail.ru.

Волошина Ирина Сергеевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии и радиологии; ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; e-mail: is_voloshina@mail.ru.

Генинг Татьяна Петровна – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Naum-53@yandex.ru.

Герасимов Виктор Николаевич – врач-патологоанатом, зав. патологоанатомическим отделением; ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница; e-mail: gistology2@mail.ru.

Горошинская Ирина Александровна – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»; e-mail: iagor17@mail.ru.

Горячая Марина Николаевна – зав. клинко-диагностической лабораторией; ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн»; e-mail: marina.gorya4aya@yandex.ru.

Григорчук Александр Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач-хирург; ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Долгова Динара Ришатовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: dolgova.dinara@yandex.ru.

Зулькарняев Айрат Шамильевич – врач-хирург; ГУЗ «Ульяновский областной онкологический диспансер»; e-mail: e.toneev@inbox.ru.

Карпова Александра Михайловна – врач-патологоанатом; ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница; e-mail: gistology2@mail.ru.

Комаров Андрей Сергеевич – врач – анестезиолог-реаниматолог; ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи им. Е.М. Чучкалова»; e-mail: andrey-komarov-88@mail.ru.

Комарова Лидия Георгиевна – врач-кардиолог; ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн»; e-mail: rlg88@mail.ru.

Кузовенкова Марина Юрьевна – аспирант кафедры терапии и профессиональных болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: valery_serov@mail.ru.

Лисютин Руслан Игоревич – врач-хирург; ГУЗ «Ульяновский областной онкологический диспансер»; e-mail: e.toneev@inbox.ru.

Лысенко Екатерина Петровна – кандидат медицинских наук, врач-онколог; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»; e-mail: katrine@mail.ru.

Маринова Ольга Анатольевна – врач – акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mari5604@mail.ru.

Мартынов Александр Александрович – зав. хирургическим торакальным отделением; ГУЗ «Ульяновский областной онкологический диспансер»; e-mail: e.toneev@inbox.ru.

Мидленко Олег Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Милаев Сергей Геннадьевич – врач – акушер-гинеколог, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»; e-mail: rarh@ Rambler.ru.

Моисеев Сергей Александрович – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник; ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: sergey_moiseev@vlgafo.ru.

Молчанов Андрей Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, сердечно-сосудистый хирург; БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер»; e-mail: amolchanov432@gmail.com.

Нескубина Ирина Валерьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»; e-mail: neskubina.irina@mail.ru.

Панова Екатерина Алексеевна – студент 5 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: ekaterinapanova14@gmail.com.

Пикин Олег Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, зав. торакальным хирургическим отделением; Московский онкологический институт им. П.А. Герцена; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Погорелова Юлия Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»; e-mail: flora73@yandex.ru.

Позднякова Виктория Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»; e-mail: vvpdoc7@gmail.ru.

Полозова Элла Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: ellanac78@mail.ru.

Полуднякова Людмила Викторовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: ya-mila-33@ya.ru.

Радайкина Ольга Георгиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: ellanac78@mail.ru.

Ромашкин Валерий Викторович – зам. главного врача по медицинской части, сердечно-сосудистый хирург; БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер»; romashkin@cardioc.ru.

Рузов Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: viruzov@yandex.ru.

Самойлова Алла Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»; e-mail: allasamoi@mail.ru.

Серов Валерий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: valery_serov@mail.ru.

Скрипина Мария Сергеевна – студент 6 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mantra73@list.ru.

Слесарева Елена Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой морфологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: gistology2@mail.ru.

Таджиева Волида Дадоджоновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: volida@inbox.ru.

Терехова Оксана Игоревна – аспирант кафедры факультетской педиатрии; Кыргызская государственная медицинская академии им. И.К. Ахунбаева; e-mail: terehova7889@mail.ru.

Тонеев Евгений Александрович – врач-хирург, аспирант кафедры факультетской хирургии; ГУЗ «Ульяновский областной онкологический диспансер»; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: e.toneev@inbox.ru.

Трохина Ирина Евгеньевна – аспирант кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: ellanac78@mail.ru.

Трубникова Лариса Игнатъевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: trubnikova_li@yandex.ru.

Урванцева Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой кардиологии; главный врач; БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер»; БУ ВО «Сургутский государственный университет»; e-mail: urvantseva@cardioc.ru.

Федотова Антонина Юрьевна – ассистент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: tonechkatuzeeva@mail.ru.

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, зам. генерального директора по науке; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»; e-mail: super.gormon@yandex.ru.

Фурман Юрий Васильевич – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник; ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»; НИИ экспериментальной медицины; e-mail: prof.furman@mail.ru.

Хохлова Ольга Викторовна – кандидат медицинских наук, врач-онколог; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»; e-mail: ysol@yandex.ru.

Чарышкин Алексей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»; e-mail: scalolas.92@mail.ru.

Шихлярова Алла Ивановна – доктор биологических наук, профессор, руководитель испытательного лабораторного центра; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»; e-mail: shikhliarova.a@mail.ru.

Шутов Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии и профессиональных болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: valery_serov@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