

ISSN 2227-1848



УЛЬЯНОВСКИЙ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



№ 1
2020



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 6.03.2020.
Дата выхода в свет 6.03.2020.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 17,6. Тираж 500 экз.
Заказ № 7 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

2020

Главный редактор – В.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – М.В. Балькин (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. Танашиян (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, 2020

* 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 6.03.2020.
Date of the press 6.03.2020.

Format 60×84 1/8.
Print. page 17,6.
Circulation is 500 copies.
Order No. 7 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 1

2020

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
Гноевых В.В., Шорохова Ю.А., Смирнова А.Ю., Песков А.Б., Разин В.А. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У КУРИЛЬЩИКОВ С ПОРАЖЕНИЕМ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ	8
Чарышкин А.Л., Кузьмина Е.А., Хуснутдинов Б.И., Тонеев Е.А., Мидленко О.В., Белоногов Н.И. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОГО ЭКССУДАТИВНОГО ПЛЕВРИТА	22
Бубнова М.А., Крючкова О.Н. ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ	31
Голубцова Т.С., Песков А.Б., Пескова С.В., Маркевич М.П., Гноевых В.В., Керова И.Р., Прибылова С.А. ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АНЕМИЕЙ	42
Попова М.И., Столяров С.А., Бадеян В.А. ПРИМЕНЕНИЕ КАРБОКСИ-ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	53
Ордянец И.М., Побединская О.С., Барабашева С.С. РОЛЬ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ И МОРФОИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ	63
Воротников И.М., Разин В.А., Ламзин И.М., Соколова М.Н., Хапман М.Э., Маликова В.А., Ахметзянова Д.Ф. ОЦЕНКА РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ АНЕМИИ У ДОНОРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ И РЕГУЛЯРНОСТИ ДОНАЦИИ	72
Бактыбаева З.Б., Сулейманов Р.А., Валеев Т.К., Степанов Е.Г., Давлетнуров Н.Х., Рахматуллин Н.Р. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВЫБРОСОВ ПРЕДПРИЯТИЙ НЕФТЕХИМИИ И НЕФТЕПЕРЕРАБОТКИ НА ОНКОЛОГИЧЕСКУЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ЦЕНТРА	84

ФИЗИОЛОГИЯ	96
Даутова А.З., Хажиева Е.А., Шамратова В.Г., Садыкова Л.З. АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ <i>BDKRB2</i> и <i>ACE</i> С АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬЮ ЭРИТРОЦИТОВ У ЮНОШЕЙ С РАЗНОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ.....	96
Черных А.А., Потолицына Н.Н., Бурых Э.А., Бойко Е.Р. ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПИЩЕВОГО СТАТУСА	108
Сатаркулова А.М. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ И АДАПТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ У ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ.....	118
Москаленко С.В., Шахматов И.И., Киселев В.И., Вдовин В.М., Блажко А.А. ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У КРЫС ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ СУБМАКСИМАЛЬНОЙ И МАКСИМАЛЬНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ	127
Туманова Т.С., Губаревич Е.А., Александров В.Г. ВЛИЯНИЕ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА ИЗ КЛЕТОК <i>SALMONELLA TYPHI</i> НА КРОВООБРАЩЕНИЕ И ДЫХАНИЕ АНЕСТЕЗИРОВАННОЙ КРЫСЫ	138
Лузин В.И., Фасова О.Н., Морозов В.Н., Морозова Е.Н., Заболотная С.В. ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ПРОКСИМАЛЬНОГО МЕТАФИЗАРНОГО ХРЯЦА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ У КРЫС ПОСЛЕ ШЕСТИДЕСЯТИДНЕВНОГО ВВЕДЕНИЯ ТАРТРАЗИНА.....	150

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE	8
Gnoevykh V.V., Shorokhova Yu.A., Smirnova A.Yu., Peskov A.B. PECULIARITIES OF BRONCHIAL ASTHMA CLINICAL COURSE IN SMOKERS WITH SMALL AIRWAY DISEASES.....	8
Charyshkin A.L., Kuzmina E.A., Khusnutdinov B.I., Toneev E.A., Midlenko O.V., Belonogov N.I. THERAPIES OF RESISTANT EXUDATIVE PLEURITIS.....	22
Bubnova M.A., Kryuchkova O.N. CHARACTERISTICS OF 24-HOUR BLOOD PRESSURE INDICATORS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	31
Golubtsova T.S., Peskov A.B., Peskova S.V., Markevich M.P., Gnoevykh V.V., Kerova I.R., Pribylova S.A. HYPERBARIC OXYGENATION IN COMPLEX THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN PATIENTS WITH CONCOMITANT ANEMIA	42
Popova M.I., Stolyarov S.A., Badeyan V.A. CARBOXY-LYMPHOTROPIC THERAPY IN TREATMENT OF SURGICAL SOFT TISSUE INFECTIONS OF LOWER EXTREMITIES.....	53
Ordiyants I.M., Pobedinskaya O.S., Barabasheva S.S. ROLE OF ORGANIC ACIDS AND MORPHO-IMMUNOHISTOCHEMICAL ENDOMETRIAL CHANGES IN PATHOGENESIS OF NON-DEVELOPING PREGNANCY.....	63
Vorotnikov I.M., Razin V.A., Lamzin I.M., Sokolova M.N., Khapman M.E., Malikova V.A., Akhmetzyanova D.F. RISKS OF ANEMIA DEVELOPMENT IN DONORS ACCORDING TO INHERITED PREDISPOSITION AND REGULARITY OF BLOOD DONATION	72
Baktybaeva Z.B., Suleymanov R.A., Valeev T.K., Stepanov E.G., Davletnurov N.Kh., Rakhmatullin N.R. HYGIENIC IMPACT ASSESSMENT OF EMISSIONS OF PETROCHEMICAL PLANTS AND PETROLEUM REFINERIES ON CANCER MORBIDITY IN A LARGE INDUSTRIAL CENTER	84

PHYSIOLOGY	96
Dautova A.Z., Khazhieva E.A., Shamratova V.G., Sadykova L.Z. ASSOCIATION OF <i>BDKRB2</i> AND <i>ACE</i> GENE POLYMORPHISM WITH ERYTHROCYTE ADRENOREACTIVITY IN YOUNG MEN WITH DIFFERENT MOTOR ACTIVITY	96
Chernykh A.A., Potolitsyna N.N., Burykh E.A., Boyko E.R. LEVELS OF FREE PLASMA AMINO ACIDS UNDER ACUTE NORMOBARIC HYPOXIA IN VOLUNTEERS IN FASTED AND POSTPRANDIAL STATES	108
Satarkulova A.M. FUNCTIONAL STATUS AND ADAPTIVE POTENTIAL IN FOREIGN STUDENTS WITH DIFFERENT TYPES OF VEGETATIVE REGULATION DURING TUITION	118
Moskalenko S.V., Shakhmatov I.I., Kiselev V.I., Vdovin V.M., Blazhko A.A. HEMOSTASIOLOGICAL PROFILE IN RATS UNDER SINGLE EXPOSURE TO SUBMAXIMAL AND MAXIMUM HYPERCAPNIC HYPOXIA	127
Tumanova T.S., Gubarevich E.A., Aleksandrov V.G. EFFECT OF LIPOPOLYSACCHARIDE FROM <i>SALMONELLA TYPHI</i> CELLS ON BLOOD CIRCULATION AND RESPIRATION OF ANESTHETIZED RATS.....	138
Luzin V.I., Fastova O.N., Morozov V.N., Morozova E.N., Zabolotnaya S.V. HISTOLOGICAL STRUCTURE OF PROXIMAL METAPHYSEAL CARTILAGE OF HUMERUS IN RATS AFTER 60-DAY TARTRAZINE ADMINISTRATION.....	150

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.248:616.235:616.233-002
DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-8-21

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У КУРИЛЬЩИКОВ С ПОРАЖЕНИЕМ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

В.В. Гноевых, Ю.А. Шорохова, А.Ю. Смирнова,
А.Б. Песков, В.А. Разин

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

В литературном обзоре представлены современные сведения об особенностях клинического течения бронхиальной астмы (БА) у курильщиков с поражением малых дыхательных путей (МДП). Особое внимание уделено сочетанию бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ; COPD) – синдрому перекрёста БА-ХОБЛ (СПБАХ, asthma-COPD overlap, АСО; фенотип БА-ХОБЛ). Согласно литературным данным, в случае поражения МДП у больных БА с фенотипом курильщика и при сочетании БА-ХОБЛ чаще возникают и тяжелее протекают обострения, ухудшается прогноз заболевания, в т.ч. из-за снижения эффективности базисной терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, поражение малых дыхательных путей, фенотип курильщика, asthma-COPD overlap (фенотип БА-ХОБЛ).

Введение. Цель литературного обзора – представить современные сведения об особенностях клинического течения бронхиальной астмы (БА) у курильщиков с поражением малых дыхательных путей (МДП), в т.ч. при сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких (БА-ХОБЛ).

Бронхиальная астма – гетерогенное заболевание с хроническим воспалением дыхательных путей и наличием респираторных симптомов, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с варибельной обструкцией дыхательных путей [1, 2].

БА выявлена примерно у 300 млн чел., при этом её распространённость в различных странах варьирует от 1 до 18 % [2]. Согласно данным федеральной целевой программы РФ «Бронхиальная астма» (2011–2015) астмой страдают от 4 до 8 % населения России. В РФ ежегодно регистрируются до 120 тыс. новых случаев заболевания. Заболеваемость астмой ежегодно растет на 7 % [3, 4].

Табакокурение (в т.ч. пассивное) как широко распространенный аэрополлютант является общепризнанным экзогенным фактором риска развития и неблагоприятного течения бронхиальной астмы [1, 2, 4–7].

В 2019 г. был представлен доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии [8], в которую вовлечена и Россия. По сведениям Росстата, в настоящее время в России в возрасте от 19 до 45 лет курят 60–75 % мужчин и 22–35 % женщин [9].

Известно, что 300 компонентов табачного дыма являются биологическими ядами, а 40 – канцерогенами. ВОЗ выделила 9 наиболее токсичных компонентов табачного дыма: бензопирен, формальдегид, ацетальдегид, акролеин, нитрозонорникотин (NNN), 4-метилнитрозамино-1-3-пиридил-1-бутанон, бензол, 1,3-бутадиен и монооксид углерода [8]

Важно, что многие частицы табачного дыма имеют размер <1 мкм, поэтому легко проникают в малые дыхательные пути, диаметр которых ≤2 мм, повреждая их.

Под воздействием табачного дыма нарушается мукоцилиарная функция бронхиального дерева, эпителиоциты дыхательных путей активно продуцируют воспалительные и провоспалительные факторы (фактор некроза опухоли, интерлейкины и колониестимулирующий фактор), нейтрофилы и альвеолярные макрофаги выделяют большее количество свободных радикалов, увеличивается количество нейтрофилов и тучных клеток в мокроте, запускается каскад оксидативного стресса. В конечном счёте данные патологические процессы формируют переменную бронхиальную обструкцию, а на уровне МДП – воздушные ловушки [10–17].

Доказана прямая зависимость между интенсивностью и продолжительностью воздействия табачного дыма и выраженностью негативных изменений лёгочной функции. Так, у активно курящих пациентов молодого возраста (преимущественно мужчин) без клинической симптоматики хронических обструктивных заболеваний была продемонстрирована прямая зависимость между показателями, характеризующими статус табакокурения, и выраженностью нарушений лёгочной вентиляции по обструктивному типу [20, 21, 29].

Наиболее значительные нарушения лёгочной вентиляции отмечены у курящих лиц с ППЛ > 20 [17]. У «злостных» курильщиков снижение объема форсированного выдоха (ОФВ₁) оказалось в 9 раз выше по сравнению с некурящими лицами [18].

В исследованиях других авторов также выявлена связь между величиной ППЛ и распространённостью обструктивных изменений функции внешнего дыхания [19].

При обследовании курильщиков, в т.ч. больных БА, рекомендуется проводить мониторинг потребления табака по результатам СО-метрии выдыхаемого воздуха. При этом по фракции окиси углерода в выдыхаемом воздухе (FeCO) определяют уровень карбоксигемоглобина (HbCO). С учётом уровней FeCO и соответствующих значений HbCO к некурящим относят лиц с FeCO от 1 до 6 ppm и HbCO от 1,16 до 0,96 %, к малокурящим – лиц с FeCO от 7 до 10 ppm и HbCO от 1,12 до 1,6 %, к курящим – лиц с FeCO от 11 до 20 ppm

и HbCO от 1,76 до 3,2 %, к интенсивно курящим – лиц с FeCO > 20 ppm и уровнем HbCO > 3,2 % [20, 21].

К диагностическим маркерам табакокурения относят повышенный уровень СО в выдыхаемом воздухе и крови; увеличение концентрации никотина и котинина в крови, моче и слюне; нейтрофилез лаважной жидкости, взятой из бронхиального дерева, и нарушение оксигенации крови [22–25].

У больных БА курение индуцирует воспаление МДП, придавая ему нейтрофильный или смешанный (эозинофильно-нейтрофильный) характер. Под воздействием табачного дыма происходит ремоделирование дыхательных путей с развитием малообратимых/необратимых изменений бронхиальных стенок, активным формированием воздушных ловушек и прогрессированием бронхиальной обструкции [26].

В многих исследованиях продемонстрировано негативное влияние активного и пассивного табакокурения на контроль БА, гиперреактивность бронхов, функцию легких, оксигенацию крови, качество жизни, частоту и тяжесть обострений БА [26–29].

По данным R. Piipari et al. [30], бронхиальная астма у активных курильщиков встречается в 1,33 раза чаще, а при анамнестическом курении – в 1,5 раза чаще по сравнению с некурящими лицами.

Кроме того, высокая распространённость табакокурения среди больных БА объясняет наличие в структуре бронхиальной астмы фенотипа курильщика (чаще с нейтрофильным характером воспаления и фиксированной обструкцией дыхательных путей), а также ассоциированного с ним фенотипа БА-ХОБЛ.

При исследовании цитологического состава индуцированной мокроты, лаважной жидкости и периферической крови у больных с фенотипом курильщика, в отличие от некурящих больных, выявлено преобладание нейтрофилов и числа тучных клеток в сочетании со снижением содержания эозинофилов [31–33]. Особенно выраженный нейтрофилез мокроты был отмечен у курящих больных БА с ППЛ > 20 пачек сигарет в год [34].

Возможные пути трансформации характера воспаления у больных БА с фенотипом ку-

рильщика многообразны и связаны в т.ч. с воздействием экзогенного оксида азота на эозинофильные клетки с развитием их апоптоза.

Никотин оказывает непосредственное ингибирующее влияние на провоспалительные цитокины. Табачный дым способствует увеличению активности нитрозативного стресса, активации провоспалительных факторов транскрипции и снижению активности деацетилазы гистонов [35–38]. Мононуклеарный компонент воспаления у курильщиков с БА характеризуется повышением интраэпителиальных макрофагов и Т-лимфоцитов популяций CD4 и CD8 [39].

Эндотипы и фенотипы БА. Астма с поражением малых дыхательных путей. Гетерогенность БА связана с длительностью заболевания, триггерами, характером воспаления, тяжестью клинического течения астмы и трансформацией этих факторов в ответ на лечение. Часто для описания такой гетерогенности используют термины «эндотип» и «фенотип» [40–42].

Эндотип БА – это подгруппа данного заболевания, характеризующаяся уникальным или отличительным (особенным) патогенетическим механизмом. Фенотип БА – это устойчивая совокупность характеристик больного, развивающаяся в результате взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды. Тот или иной эндотип астмы включает, как правило, несколько фенотипов.

Эндотипирование и фенотипирование бронхиальной астмы направлены на выделение групп пациентов с персонифицированным набором клинических и прогностических характеристик, определяемых молекулярно-генетическими особенностями возникновения и течения БА. В конечном счете эндотипирование и фенотипирование помогают индивидуализировать лечение для достижения максимального контроля над течением заболевания [40, 42–44].

На основании молекулярного эндотипирования с последующим кластерным анализом были выделены два эндотипа БА – Th2-эндотип и неTh2-эндотип, поскольку основными клетками, регулируемыми воспалением у больных БА, являются Т-лимфоциты [40, 43]. В дальнейшем в рамках указанных эн-

дотипов были выделены многообразные фенотипы.

Эндотип Th2 объединяет такие фенотипы бронхиальной астмы, как аллергическая (атопическая) БА, астма физического усилия, аспириновая астма, поздняя эозинофильная БА. У больных с Th2-эндотипом под влиянием Th2-лимфоцитов происходит высвобождение специфических цитокинов, в частности ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, которые в свою очередь стимулируют выработку иммуноглобулина Е В-лимфоцитами и увеличивают эозинофилию дыхательных путей.

НеTh2-эндотип астмы включает следующие фенотипы: нейтрофильную астму, астму, связанную с курением (фенотип курильщика), и, по некоторым данным, нейтрофильную астму у некурящих людей, астму с поздним дебютом (преимущественно у женщин), астму с ожирением и фенотип с негранулоцитарным (малогранулоцитарным) воспалением [45].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы (2016) [1] и GINA (2018) [2] с учётом гетерогенности БА выделяют такие фенотипы, как аллергическая БА, неаллергическая БА (профиль воспаления дыхательных путей у данного фенотипа больных может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным), БА с поздним дебютом (преимущественно у женщин), БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей и БА у больных с ожирением.

В клинических рекомендациях российских экспертов «Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей» [46] выделены фенотипы, связанные с поражением МДП: тяжелая БА с частыми, остро развивающимися обострениями; тяжелая бронхиальная астма, резистентная к глюкокортикостероидам (ГКС); тяжелая БА с фиксированной бронхиальной обструкцией; БА с ночными симптомами; БА у курящего человека (фенотип курильщика); длительно протекающая БА; бронхиальная астма у пожилых людей.

К малым дыхательным путям относятся терминальные и респираторные бронхиолы

8–24-го порядка с внутренним диаметром ≤ 2 мм. Суммарное количество малых дыхательных путей составляет примерно 24 000, и в норме их вклад в сопротивление дыхательных путей не превышает 10 %. Однако ещё в 1998 г. E.M. Wagner et al., используя эндобронхиальную катетеризацию, провели сравнительные исследования здоровых добровольцев и больных легкой БА с нормальными показателями спирометрии, в которых было продемонстрировано 7-кратное повышение сопротивления дыхательных путей в основной группе по сравнению с контрольной [46].

К методам диагностики поражения МДП относятся импульсная осциллометрия, измерение вымывания азота из легких при однократном и многократном вдыхании кислорода, оценка соотношения остаточного объема к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ). Выявлено, что ООЛ/ОЕЛ коррелирует со снижением форсированной жизненной емкости легких по отношению к жизненной емкости легких [46–49].

При проведении импульсной осциллометрии измеряют и сопоставляют центральное (R20) и общее (R5) сопротивление дыхательных путей.

Критериями обструкции МДП при оценке вымывания азота из легких считают увеличение наклона кривой в фазу альвеолярного плато и увеличение суммы объема закрытия легких и ООЛ. Измерение вымывания азота при многократном дыхании позволяет оценить неравномерность вентиляции легких [49–51].

Для выявления воздушных ловушек и преждевременного закрытия малых дыхательных путей применяют компьютерную томографию высокого разрешения [52, 53]. Для количественной оценки региональной обструкции МДП целесообразно применение магнитно-резонансной томографии после ингаляции гиперполяризованным гелием или ксеноном [54].

БА с фенотипом курильщика характеризуется более низким уровнем контроля над заболеванием и сниженной функцией легких, высокой частотой обострений и более выраженными симптомами, большей тяжестью и большей потребностью в препаратах неотлож-

ной помощи в сочетании со сниженным ответом на ингаляционные ГКС [42, 55–58].

Механизмы глюкокортикостероидной резистентности у курящих больных БА являются сложными и не до конца изученными. В литературе обсуждаются различные причины снижения чувствительности больных БА к глюкокортикостероидам под влиянием табачного дыма. Многообразие механизмов резистентности к ГКС у больных БА с фенотипом курильщика связано с преимущественно нейтрофильным характером воспаления дыхательных путей, нарушением связи ГКС с рецепторами, снижением экспрессии рецепторов (особенно α -изоформы) и усилением индукции провоспалительных факторов [59].

В формировании стероидозависимости у курящих больных БА существенный вклад вносит снижение ингибирующего воздействия стероидных препаратов на пролиферацию Т-лимфоцитов, что подтверждается существенным повышением Т-лимфоцитов при цитологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа, которое коррелирует с более высоким показателем «пачка/лет» [60, 61].

Больные БА с фенотипом курильщика достоверно чаще обращаются за медицинской помощью и госпитализируются с связи с тяжелыми обострениями [62, 63]. При оценке клинических проявлений БА у курящих пациентов по сравнению с некурящими выявлена более высокая частота и тяжесть симптомов заболевания и, соответственно, более высокая потребность в препаратах «скорой помощи» [63, 64].

Содержание в мокроте ИЛ-8 у курящих с БА повышено в сравнении с некурящими пациентами, что коррелирует с повышенным уровнем нейтрофилов, особенно на фоне интенсивного курения с высоким ППЛ и сниженным ОФВ₁ [65]. У пациентов с тяжелой БА чаще преобладает смешанный тип воспаления (с присутствием эозинофилов и нейтрофилов), который ассоциирован с более тяжелым неконтролируемым течением БА [66].

Выраженное, преимущественно нейтрофильное, воспаление с нарушением функции МДП, формированием воздушных ловушек и малообратимой/необратимой обструкции бронхов из-за ремоделирования дыхательных

путей возникает не только у больных с фенотипом курильщика, но и при сочетании БА и ХОБЛ [46, 67, 68].

По нашему мнению, фенотип курильщика тесно взаимосвязан с фенотипом БА-ХОБЛ и фенотипом астмы с фиксированной обструкцией дыхательных путей. По-видимому, последствия табакокурения сначала формируют фенотип курильщика, который в дальнейшем у части больных (особенно с фиксированной обструкцией дыхательных путей) трансформируется в фенотип БА-ХОБЛ. Трудности разграничения указанных фенотипов осложняют проведение сравнительных исследований. Кроме того, имеет значение направленность формирования АСО: от БА к сочетанию БА-ХОБЛ или от ХОБЛ к сочетанию ХОБЛ-БА, которая может оказать влияние на формирование определённых различий клинико-функционального статуса, частоту и тяжесть обострений, прогноз и особенности лечения указанных фенотипов больных, что также требует проведения новых исследований.

Табакокурение и сочетание БА-ХОБЛ. Проблемам сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких посвящены многие публикации [69–73]. Фенотип БА-ХОБЛ характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока и рядом симптомов, связанных с БА, а также симптомами, характерными для ХОБЛ [72, 73].

Верификация фенотипа, характеризующегося сочетанием БА и ХОБЛ – синдромом перекрёста БА-ХОБЛ (СПБАХ, asthma-COPD overlap, АСО), основана на двух международных согласительных документах (Совместный документ рабочих групп экспертов GINA и GOLD, 2014; GINA, 2019) и подразумевает реализацию нескольких диагностических этапов:

1 этап: решение вопроса о том, имеется ли у пациента хроническое заболевание лёгких с ограничением скорости воздушного потока.

2 этап: синдромальная идентификация признаков БА или ХОБЛ с их количественным подсчётом (для идентификации рекомендованы 11 признаков БА и 11 признаков ХОБЛ).

Признаки, характерные для БА: возраст начала заболевания моложе 20 лет; проявления гиперреактивности (симптомы варьируют

по минутам, часам и дням); ухудшение ночью или в ранние утренние часы; появление симптомов во время нагрузки, эмоций, контакта с аллергеном; переменные ограничения воздушного потока; нормальная функция легких между симптомами; диагностированная ранее БА; отягощенная по БА или другим атопическим заболеваниям наследственность; отсутствие прогрессирования симптомов заболевания или наличие сезонной переменности; возможно спонтанное улучшение или быстрый эффект от применения бронхолитиков или ответ в течение нескольких недель на применение ингаляционных ГКС; нормальная рентгенологическая картина.

Признаки, характерные для ХОБЛ: возраст дебюта заболевания старше 40 лет; персистирование симптомов несмотря на лечение; наличие хороших и плохих дней на фоне ежедневных симптомов; хронический кашель с мокротой, обычно предшествующий одышке и не связанный с триггерами; персистирующее ограничение воздушного потока; сниженная функция легких между симптомами; диагностированная ранее ХОБЛ; интенсивное воздействие факторов риска (курение, органическое топливо); медленное прогрессирование симптомов (год от года); ограниченное облегчение от короткодействующих бронхолитиков; рентгенологически определяемая избыточная воздушность легочной ткани [69, 72–74].

В случае выявления не менее трех признаков или БА, или ХОБЛ делается вывод в пользу соответствующего заболевания и исключается альтернативный диагноз. При наличии не менее трех признаков в пользу как БА, так и ХОБЛ ставится диагноз СПБАХ (АСО).

3 этап: оценка результатов спирометрии [72–74].

После доказательного выявления сочетания БА-ХОБЛ и оценки результатов спирометрии проводится лечение указанного фенотипа БА, которое имеет определённые особенности. В лечении больных с сочетанием БА-ХОБЛ целесообразно применение β -агонистов длительного действия (ДДБА) в сочетании с ингаляционными ГКС согласно общепринятым рекомендациям по лечению БА [14, 70]. Предпочтение следует отдавать фикс-

сированным комбинациям ультрамелкодисперсных аэрозолей, поскольку именно такой аэродинамический размер частиц ингаляционных ГКС и ДДБА позволяет лекарству проникать в малые дыхательные пути. При необходимости в схемы лечения добавляют м-холинблокаторы длительного действия [75, 76].

Заключение. Табакокурение у больных БА широко распространено. Малый размер частиц табачного дыма приводит к закономерному поражению МДП и формированию фенотипа курильщика со смешанным или нейтрофильным характером воспаления дыхательных путей, который может трансформироваться в фенотип сочетания БА-ХОБЛ. Под воздействием табачного дыма происходит ремоделирование дыхательных путей с развитием малообратимых/необратимых измене-

ний бронхиальных стенок, активным формированием воздушных ловушек и прогрессированием бронхообструктивной патологии. Поражение МДП приводит к формированию тяжелой БА с более частыми обострениями и частичной/полной рефрактерностью к общепринятому лечению, что негативно влияет на прогноз астмы. Согласованные рекомендации GINA и GOLD позволяют диагностировать АСО, хотя, по-видимому, нуждаются в дальнейшей доработке. В клиническую практику следует более широко внедрить существующие методы выявления поражения МДП. В лечении больных с поражением МДП (особенно у больных с АСО) следует применять ультрамелкодисперсные лекарственные препараты с фиксированной комбинацией «бронхолитик/ГКС».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2016. URL: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/clinasthma22013\(3\).pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/clinasthma22013(3).pdf) (дата обращения: 21.01.2020).
2. Global Initiative for Asthma, GINA. 2018. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> (дата обращения: 21.01.2020).
3. Чучалин А.Г. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия. *Consilium medicum* (Экстрывыпуск). 2010; 11–12.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2017-god> (дата обращения: 21.01.2020).
5. Черняк Б.А., Иванов А.Ф. Факторы риска обострений бронхиальной астмы. *Астма и аллергия*. 2017; 4: 1–4.
6. Kim J.-L. Impact of occupational exposures on exacerbation of asthma: a population-based asthma cohort study. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16: 148.
7. Lee D.K., Bates C.E., Currie G.P. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 93 (3): 253–258.
8. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии. 2019. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326047/WHO-NMH-PND-2019.5-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения: 21.01.2020).
9. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: краткий обзор. 2016. URL: https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf (дата обращения: 21.01.2020).
10. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2002; 1: 24–25.
11. Фалетрова С.В., Коришнова Л.В. Клинико-функциональные особенности синдрома сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Земский врач*. 2017; 7–11.
12. Borrill Z.L., Roy K., Vessey R.S., Woodcock A.A., Singh D. Non-invasive biomarkers and pulmonary function in smokers. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008; 3 (1): 171–183.
13. Matsumura Y. Inflammation Induces Glucocorticoid Resistance in Patients with Bronchial Asthma. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*. 2009; 8: 377–386.

14. Княжеская Н.П. Возможности применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов при разных фенотипах бронхиальной астмы. *Атмосфера. Пульмонология*. 2014; 2: 110–115.
15. Шапорова Н., Трофимов В., Пелевина И. Поздняя астма: особенности клиники и лечебной тактики в амбулаторных условиях. *Врач*. 2013; 2: 22–24.
16. Arnson Y., Shoенfeld Y., Amital H. Effects of Tabaco smoke on immunity inflammation and autoimmunity. *J. Autoimmunity*. 2010; 34: 258–265.
17. Wilson R.M., Meadow R.S., Jay B.E., Higgins E. The pulmonary pathologicphysiology of persons who smoke cigarettes. *N. Engl. J. Med.* 1960; 262: 956–961.
18. Higgins I.T., Oldham P.D. Ventilatory capacity in miners. A five-year follow-up study. *Br. J. Indust. Med.* 1962; 19: 65–76.
19. Khan A., Shabbir K., Ansari J.K., Zia N. Comparison of forced expiratory volume in one second (FEV1) among asymptomatic smokers and non-smokers. *J. Pak. Med. Assoc.* 2010; 60 (3): 209–213.
20. Гноевых В.В., Генинг Т.П., Смирнова А.Ю. Матриксные металлопротеиназы и клинико-функциональный статус курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (8): 29–35.
21. Смирнова А.Ю. Клиническое значение дисфункций пульмокардиальной системы у курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск; 2011. 24.
22. Jarvis M.J., Russel M.A., Saloojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *BMJ*. 1980; 281: 484–495.
23. West J.B. *Respiratory Physiology*. 4th edition. Williams and Wilkins; 1990.
24. Гноевых В.В. Математическое моделирование ранних никотинассоциированных дисфункций пульмо-кардиальной системы на начальных этапах развития ХОБЛ. *Пульмонология*. 2007; 2: 63–67.
25. Бримкулов Н.Н., Винников Д.В. Особенности табачной зависимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2002; 4: 21–24.
26. Ненашева Н.М. Курение и бронхиальная астма. *Астма и аллергия*. 2013; 1: 28–36.
27. Plaschke P., Janson C., Norrman E., Bjornsson E. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 920–924.
28. Kim Y., Kim S.H., Tak Y.J. High prevalence of current asthma and active smoking ect among the elderly. *Clin. Exp. Allergy*. 2002; 32: 1706–1712.
29. Гноевых В.В., Смирнова А.Ю., Нагорнов Ю.С. Бронхиальная астма и табакокурение. *Medline.ru*. *Пульмонология*. 2011; 12: 261–289.
30. Piipari R., Jaakkola J.J., Jaakkola N. Smoking and asthma in adults. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 734–739.
31. Chalmers G., MacLeod K., Tomson L., Little S. Smoking and airway infammation in patients with mild asthma. *Chest*. 2001; 120: 1917–1922.
32. Thomson N.C., Chaudhuri R., Heaney L.G., Bucknall C., Niven R.M., Brightling C.E., Menzies-Gow A.N., Mansur A.H., McSharry C. Clinical outcomes and in-flammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (4): 1008–1016.
33. Boulet L.P., Turcotte H., Turcot O., Chakir J. Airway inflammation in asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction. *Respir. Med.* 2003; 97: 739–744.
34. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., Tomson L.J. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Torax*. 2002; 57: 226–230.
35. Sopori M., Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J. Neuroimmunol.* 1998; 83: 148–156.
36. Assreuy J., Cunha F., Liew F., Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase by nitric oxide. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 108: 833–837.
37. Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (5): 822–833.
38. Zevin S., Benowitz N.L. Drug interactions with tobacco smoking: an update. *Clin. Pharmacokinet.* 1999; 6: 425–428.
39. Sjaheim J., Kongerud O., Drablo D., Malterud D. Reduced bronchial CD4+ T-cell density insmokers with occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1138–1144.
40. Wenzel S. Asthma: Defining of the Persistent Adult Phenotypes. *The Lancet*. 2006; 368: 804–813.
41. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2014; 2: 2–11.

42. *Ненашева Н.М.* Персонализированная терапия бронхиальной астмы: реалии и перспективы. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013; 4: 12–18.
43. *Wenzel S.* Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. Clin. Exp. Allergy. 2012; 42: 650–658.
44. *Saetta M., Di Stefano A., Rosina C.* Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143: 138–143.
45. *Белевский А.С.* Основные сведения об этиологии, патогенезе и лечении бронхиальной астмы (рекомендации для врачей общей практики Московского отделения Российского респираторного общества). Астма и аллергия. 2015; 1: 13–18.
46. *Авдеев С.Р., Айсанов З.Р., Архинов В.В.* Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учётом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013; 2: 15–26.
47. *Yu J., Yoo Y., Kim D., Koh Y.* The relationship between delta-forced vital capacity (percent fall in forced vital capacity at the PC20 dose of methacholine) and the maximal airway response in patients who have mild asthma. Allergy Asthma Proc. 2005; 265: 366–372.
48. *Van den Berge M., ten Hacken N.H., Cohen J.* Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications. Chest. 2011; 139 (2): 412–423.
49. *Княжеская Н.П., Черняк А.В.* Бронхиальная астма и малые дыхательные пути. Роль экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации в противовоспалительной терапии. Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. 2011; 1: 22–27.
50. *Hamid Q., Song Y., Kotsimbos T.* Inflammation of small airways in asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 100: 44–51.
51. *Мусеев С.В.* Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме. Клиническая фармакология и терапия. 2012; 21 (5): 5–10.
52. *Mikos M., Grzanka P., Sladek K.* High-resolution computed tomography evaluation of peripheral airways in asthma patients: comparison of focal and diffuse air trapping. Respiration. 2009; 77: 381–388.
53. *Jain N., Covar R., Gleason M.* Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children. Pediatr. Pulmonol. 2005; 40: 211–218.
54. *Samee S., Altes T., Powers P.* Imaging the lungs in asthmatic patients by using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance: assessment of response to methacholine and exercise challenge. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 111: 1205–1211.
55. *Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A.* Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. Thorax. 2002; 57: 226–230.
56. *Dijkstra A., Howard T.D., Vonk J.M., Ampleford E.J., Lange L.A., Bleecker E.R., Meyers D.A., Postma D.S.* Estrogen receptor 1 polymorphisms are associated with airway hyperresponsiveness and lung function decline, particularly in female subjects with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 117 (3): 604–611.
57. *Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J.* Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175: 783–790.
58. *Tomlinson J.E., McMahon A.D., Chaudhuri R.* Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. Thorax. 2005; 60: 282–287.
59. *Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E.* Eur. Respir. J. 2004; 24 (5): 822–833.
60. *Costabel U., Bross K., Reuter C.* Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers: a phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. Chest. 1986; 90: 39–44.
61. *Черняк Б.А., Иванов А.Ф.* Особенности бронхиальной астмы у курящих пациентов. Сибирский медицинский журнал. 2011; 6: 21–23.
62. *Prescott E., Lange P., Vestbo J.* Effect of gender on hospital admissions for asthma and prevalence of self-reported asthma: a prospective study based on a sample of the general population. Torax. 1997; 52: 287–289.
63. *Sippel J.M., Pedula K.L., Vollmer W.M., Buist A.S.* Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. Chest. 1999; 115: 691–696.
64. *Siroux V., Pin I., Oryszczyn M.P., Le Moual N.* Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Eur. Respir. J. 2000; 15: 470–477.
65. *Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., Tomson L.J.* Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. Torax. 2002; 57: 226–230.

66. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В. Влияние нейтрофильного компонента бронхиального воспаления на уровень контроля болезни и функцию внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016; 61: 16–24.
67. Stanescu D., Sanna A., Veriter C. Identification of smokers susceptible to development of chronic airflow limitation: a 13-year follow-up. Chest. 1998; 114: 416–425.
68. Lee J.H., Haselkorn T., Borish L. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. Chest. 2007; 132: 1882–1889.
69. Собко Е.А., Чубарова С.В., Демко И.В. ACOS-синдром: клинико-функциональные особенности. Терапевтический архив. 2017; 12: 68–75.
70. Чикина С.Ю. Бронхиальная обструкция: бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких? Астма и аллергия. 2016; 4: 8–12.
71. Урясьев О.М., Фалетрова С.В., Коршунова Л.В. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: особенности этиологии, патогенеза, диагностики, фармакотерапии. Казанский медицинский журнал. 2016; 97 (3): 394–400.
72. Diagnosis of disease of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-ACOS_2015.pdf (дата обращения: 25.01.2020).
73. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD). Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2014; 2: 12–19.
74. Global Initiative for Asthma, GINA. 2019. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> (дата обращения: 25.01.2020).
75. Бродская О.Н. Бронхиальная астма с частыми обострениями: факторы риска и меры профилактики. Практическая пульмонология. 2016; 3: 11–18.
76. Nardini S., Camiciottoli G., Locicero S. COPD: maximization of bronchodilation. Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2014; 9: 50–60.

Поступила в редакцию 28.10.2019; принята 06.12.2019.

Авторский коллектив

Гноевых Валерий Викторович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: valvik@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>.

Шорохова Юлия Анатольевна – старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: yuliaport@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3991-0813>.

Смирнова Анна Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: arximed4@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8175-5867>.

Песков Андрей Борисович – доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: abp_sim@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7323-9934>.

Разин Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

Образец цитирования

Гноевых В.В., Шорохова Ю.А., Смирнова А.Ю., Песков А.Б., Разин В.А. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у курильщиков с поражением малых дыхательных путей. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 1: 8–21. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-8-21.

PECULIARITIES OF BRONCHIAL ASTHMA CLINICAL COURSE IN SMOKERS WITH SMALL AIRWAY DISEASES

V.V. Gnoevykh, Yu.A. Shorokhova, A.Yu. Smirnova, A.B. Peskov, V.A. Razin

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The literature review provides up-to-date information about the clinical course of bronchial asthma (BA) in smokers with small airway diseases. Special attention is paid to the combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), namely asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). According to literature data, in case of small airway diseases exacerbations are more often and severe in smokers with BA and ACOS. Besides, disease prognosis worsens due to reduction in the efficacy of a base-line therapy.

Keywords: bronchial asthma, small airway disease, smoking-related phenotype, asthma-COPD overlap (BA-COPD phenotype).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bronkhial'noy astmy* [Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of bronchial asthma]. 2016. Available at: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/clinasthma22013\(3\).pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/clinasthma22013(3).pdf) (accessed: 21.01.2020) (in Russian).
2. *Global Initiative for Asthma, GINA*. 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> (accessed: 21.01.2020).
3. Chuchalin A.G. Dostizheniya v lechenie astmy v Rossii v pervoy deкаде novogo tysyacheletiya [Achievements in asthma treatment in Russia in the beginning of a new millennium]. *Consilium medicum* (Ekstravypusk). 2010; 11–12 (in Russian).
4. *Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii*, 2017 [Ministry of Health of the Russian Federation]. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2017-god> (accessed: 21.01.2020) (in Russian).
5. Chernyak B.A., Ivanov A.F. Faktory riska obostreniy bronkhial'noy astmy [Risk factors for bronchial asthma exacerbations]. *Astma i allergiya*. 2017; 4: 1–4 (in Russian).
6. Kim J.-L. Impact of occupational exposures on exacerbation of asthma: a population-based asthma cohort study. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16: 148.
7. Lee D.K., Bates C.E., Currie G.P. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 93 (3): 253–258.
8. *Doklad VOZ o global'noy tabachnoy epidemii* [World Health Organization report on the global tobacco epidemic]. 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326047/WHO-NMH-PND-2019.5-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed: 21.01.2020) (in Russian).
9. *Global'nyy opros vzroslogo naseleniya o potreblenii tabaka: kratkiy obzor* [Global adult tobacco survey: Overview]. 2016. Available at: https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf (accessed: 13.01.2020) (in Russian).
10. Soodaeva S.K. Rol' svobodnoradikal'nogo okisleniya v patogeneze KhOBL [Role of free radical oxidation in COPD pathogenesis]. *Atmosfera. Pul'mo-nologiya i allergologiya*. 2002; 1: 24–25 (in Russian).
11. Faletrova S.V., Korshunova L.V. Kliniko-funktsional'nye osobennosti sindroma sochetaniya bronkhial'noy astmy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Clinical and functional features of asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome]. *Zemskiy vrach*. 2017: 7–11 (in Russian).
12. Borrill Z.L., Roy K., Vessey R.S., Woodcock A.A., Singh D. Non-invasive biomarkers and pulmonary function in smokers. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008; 3 (1): 171–183.
13. Matsumura Y. Inflammation Induces Glucocorticoid Resistance in Patients with Bronchial Asthma. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*. 2009; 8: 377–386.

14. Knyazheskaya N.P. Vozmozhnosti primeneniya antagonistov leykotrienovykh retseptorov pri raznykh fenotipakh bronkhial'noy astmy [Application of leukotriene receptor antagonists for different bronchial asthma phenotypes]. *Atmosfera. Pul'monologiya*. 2014; 2: 110–115 (in Russian).
15. Shaporova N., Trofimov V., Pelevina I. Pozdnyaya astma: osobennosti kliniki i lechebnoy taktiki v ambulatornykh usloviyakh [Delayed asthma: office based clinical features and management]. *Vrach*. 2013; 2: 22–24 (in Russian).
16. Arnson Y., Shoenfeld Y., Amital H. Effects of Tabaco smoke on immunity inflammation and autoimmunity. *J. Autoimmunity*. 2010; 34: 258–265.
17. Wilson R.M., Meadow R.S., Jay B.E., Higgins E. The pulmonary pathologicphysiology of persons who smoke cigarettes. *N. Engl. J. Med.* 1960; 262: 956–961.
18. Higgins I.T., Oldham P.D. Ventilatory capacity in miners. A five-year follow-up study. *Br. J. Indust. Med.* 1962; 19: 65–76.
19. Khan A., Shabbir K., Ansari J.K., Zia N. Comparison of forced expiratory volume in one second (FEV1) among asymptomatic smokers and non-smokers. *J. Pak. Med. Assoc.* 2010; 60 (3): 209–213.
20. Gnoevykh V.V., Gening T.P., Smirnova A.Yu. Matriksnye metalloproteinazy i kliniko-funktsional'nyy status kuril'shchikov s persistiruyushchey bronkhial'noy astmoy [Matrix metalloproteinases and clinical and functional status in smokers with persistent asthma]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86 (8): 29–35 (in Russian).
21. Smirnova A.Yu. *Klinicheskoe znachenie disfunktsiy pul'mokardial'noy sistemy u kuril'shchikov s persistiruyushchey bronkhial'noy astmoy* [Clinical significance of pulmonary cardiac dysfunctions in smokers with persistent bronchial asthma]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ul'yanovsk; 2011. 24 (in Russian).
22. Jarvis M.J., Russel M.A., Saloojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *BMJ*. 1980; 281: 484–495.
23. West J.B. *Respiratory Physiology*. 4th edition. Williams and Wilkins; 1990.
24. Gnoevykh V.V. Matematicheskoe modelirovanie rannikh nikotinassotsirovannykh disfunktsiy pul'mokardial'noy sistemy na nachal'nykh etapakh razvitiya KhOBL [Mathematical modeling of early nicotine-associated dysfunctions of pulmonary cardiac system in the initial stages of COPD]. *Pul'monologiya*. 2007; 2: 63–67 (in Russian).
25. Brimkulov N.N., Vinnikov D.V. Osobennosti tabachnoy zavisimosti u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [Characteristics of nicotine dependence in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2002; 4: 21–24 (in Russian).
26. Nenashva N.M. Kurenie i bronkhial'naya astma [Smoking and bronchial asthma]. *Astma i allergiya*. 2013; 1: 28–36 (in Russian).
27. Plaschke P., Janson C., Norrman E., Bjornsson E. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 920–924.
28. Kim Y., Kim S.H., Tak Y.J. High prevalence of current asthma and active smoking ect among the elderly. *Clin. Exp. Allergy*. 2002; 32: 1706–1712.
29. Gnoevykh V.V., Smirnova A.Yu., Nagornov Yu.S. Bronkhial'naya astma i tabakokurenie [Smoking and bronchial asthma]. *Medline.ru. Pul'monologiya*. 2011; 12: 261–289 (in Russian).
30. Piipari R., Jaakkola J.J, Jaakkola N. Smoking and asthma in adults. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 734–739.
31. Chalmers G., MacLeod K., Tomson L., Little S. Smoking and airway infammation in patients with mild asthma. *Chest*. 2001; 120: 1917–1922.
32. Thomson N.C., Chaudhuri R., Heaney L.G., Bucknall C., Niven R.M., Brightling C.E., Menzies-Gow A.N., Mansur A.H., McSharry C. Clinical outcomes and in-flammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (4): 1008–1016.
33. Boulet L.P., Turcotte H., Turcot O., Chakir J. Airway inflammation in asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction. *Respir. Med.* 2003; 97: 739–744.
34. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., Tomson L.J. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Torax*. 2002; 57: 226–230.
35. Sopori M., Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J. Neuroimmunol.* 1998; 83: 148–156.
36. Assreuy J., Cunha F., Liew F., Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase by nitric oxide. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 108: 833–837.
37. Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (5): 822–833.

38. Zevin S., Benowitz N.L. Drug interactions with tobacco smoking: an update. *Clin. Pharmacokinet.* 1999; 6: 425–438.
39. Sjaheim J., Kongerud O., Drablo D., Malterud D. Reduced bronchial CD4+ T-cell density insmokers with occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1138–1144.
40. Wenzel S. Asthma: Defining of the Persistent Adult Phenotypes. *The Lancet.* 2006; 368: 804–813.
41. Nenashva N.M. Fenotipy bronkhial'noy astmy i vybor terapii [Bronchial asthma phenotypes and choice of therapy]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2014; 2: 2–11 (in Russian).
42. Nenashva N.M. Personalizirovannaya terapiya bronkhial'noy astmy: realii i perspektivy [Personalized treatment of bronchial asthma: Realities and prospects]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2013; 4: 12–18 (in Russian).
43. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42: 650–658.
44. Saetta M., Di Stefano A., Rosina C. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 138–143.
45. Belevskiy A.S. Osnovnye svedeniya ob etiologii, patogeneze i lechenii bronkhial'noy astmy (rekomentatsii dlya vrachey obshchey praktiki Moskovskogo otdeleniya Rossiyskogo respiratornogo obshchestva) [Key information on bronchial asthma etiology, pathogenesis and treatment (recommendations for general practitioners of Moscow branch of the Russian Respiratory Society)]. *Astma i allergiya.* 2015; 1: 13–18 (in Russian).
46. Avdeev S.R., Aysanov Z.R., Arkhipov V.V. Soglasovannye rekomendatsii po obosnovaniyu vybora terapii bronkhial'noy astmy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh s uchetom fenotipa zabolevaniya i roli malykh dykhatel'nykh putey [Concerted recommendations on rationale for bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease treatment, taking into account disease phenotype and the role of small airways]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2013; 2: 15–26 (in Russian).
47. Yu J., Yoo Y., Kim D., Koh Y. The relationship between delta-forced vital capacity (percent fall in forced vital capacity at the PC20 dose of methacholine) and the maximal airway response in patients who have mild asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2005; 265: 366–372.
48. Van den Berge M., ten Hacken N.H., Cohen J. Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications. *Chest.* 2011; 139 (2): 412–423.
49. Knyazheskaya N.P., Chernyak A.V. Bronkhial'naya astma i malye dykhatel'nye puti. Rol' ekstramelkodispersnoy fiksirovannoy kombinatsii v protivovospalitel'noy terapii [Bronchial asthma and small airways. Extra-fine fixed combination in anti-inflammatory therapy]. *Consilium Medicum. Bolezni organov dykhaniya.* 2011; 1: 22–27 (in Russian).
50. Hamid Q., Song Y., Kotsimbos T. Inflammation of small airways in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 44–51.
51. Moiseev S.V. Porazhenie malykh dykhatel'nykh putey pri bronkhial'noy astme [Small airway diseases in bronchial asthma]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2012; 21 (5): 5–10 (in Russian).
52. Mikos M., Grzanka P., Sladek K. High-resolution computed tomography evaluation of peripheral airways in asthma patients: comparison of focal and diffuse air trapping. *Respiration.* 2009; 77: 381–388.
53. Jain N., Covar R., Gleason M. Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 40: 211–218.
54. Samee S., Altes T., Powers P. Imaging the lungs in asthmatic patients by using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance: assessment of response to methacholine and exercise challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 1205–1211.
55. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* 2002; 57: 226–230.
56. Dijkstra A., Howard T.D., Vonk J.M., Ampleford E.J., Lange L.A., Bleecker E.R., Meyers D.A., Postma D.S. Estrogen receptor 1 polymorphisms are associated with airway hyperresponsiveness and lung function decline, particularly in female subjects with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (3): 604–611.
57. Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 783–790.
58. Tomlinson J.E., McMahon A.D., Chaudhuri R. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax.* 2005; 60: 282–287.
59. Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (5): 822–833.

60. Costabel U., Bross K., Reuter C. Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers: a phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. *Chest*. 1986; 90: 39–44.
61. Chernyak B.A., Ivanov A.F. Osobennosti bronkhial'noy astmy u kuryashchikh patsientov [Characteristics of bronchial asthma in smokers]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 6: 21–23 (in Russian).
62. Prescott E., Lange P., Vestbo J. Effect of gender on hospital admissions for asthma and prevalence of self-reported asthma: a prospective study based on a sample of the general population. *Torax*. 1997; 52: 287–289.
63. Sippel J.M., Pedula K.L., Vollmer W.M., Buist A.S. Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. *Chest*. 1999; 115: 691–696.
64. Siroux V., Pin I., Orszycyn M.P., Le Moual N. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 470–477.
65. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., Tomson L.J. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Torax*. 2002; 57: 226–230.
66. Pirogov A.B., Prikhod'ko A.G., Perel'man Yu.M., Zinov'ev S.V. Vliyaniye neytrofil'nogo komponenta bronkhial'nogo vospaleniya na uroven' kontrolya bolezni i funktsiyu vneshnego dykhaniya u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Influence of neutrophilic component of bronchial inflammation on the level of disease control and lung function in patients with asthma]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2016; 61: 16–24 (in Russian).
67. Stanescu D., Sanna A., Veriter C. Identification of smokers susceptible to development of chronic airflow limitation: a 13-year follow-up. *Chest*. 1998; 114: 416–425.
68. Lee J.H., Haselkorn T., Borish L. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest*. 2007; 132: 1882–1889.
69. Sobko E.A., Chubarova S.V., Demko I.V. ACOS-sindrom: kliniko-funktsional'nye osobennosti [ACOS syndrome: Clinical and functional characteristics]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 12: 68–75 (in Russian).
70. Chikina S.Yu. Bronkhial'naya obstruktsiya: bronkhial'naya astma ili khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh [Bronchial obstruction: Asthma or chronic obstructive pulmonary disease]? *Astma i allergiya*. 2016; 4: 8–12 (in Russian).
71. Uryas'ev O.M., Faletrova S.V., Korshunova L.V. Sochetaniye bronkhial'noy astmy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh: osobennosti etiologii, patogeneza, diagnostiki, farmakoterapii [Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and pharmacotherapy]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 97 (3): 394–400 (in Russian).
72. *Diagnosis of disease of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS)*. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-ACOS_2015.pdf (accessed: 25.01.2020).
73. Belevskiy A.S. Sindrom perekresta bronkhial'noy astmy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (po materialam sovmevnogo dokumenta rabochikh grupp ekspertov GINA i GOLD) [Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (proceedings from GINA and GOLD expert working groups)]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2014; 2: 12–19 (in Russian).
74. *Global Initiative for Asthma, GINA*. 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> (accessed: 25.01.2020).
75. Brodskaya O.N. Bronkhial'naya astma s chastymi obostreniyami: faktory riska i mery profilaktiki [Repeated bronchial asthma exacerbations: Risk factors and preventive measures]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; 3: 11–18 (in Russian).
76. Nardini S., Camiciottoli G., Locicero S. COPD: maximization of bronchodilation. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2014; 9: 50–60.

Received 28 October 2019; accepted 06 December 2019.

Information about the authors

Gnoevykh Valeriy Viktorovich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: valvik@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>.

Shorokhova Yuliya Anatol'evna, Senior Lecturer, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: yuliaport@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3991-0813>.

Smirnova Anna Yur'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: arximed4@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8175-5867>.

Peskov Andrey Borisovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: abp_sim@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7323-9934>.

Razin Vladimir Aleksandrovich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair Intermediate Level Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

For citation

Gnoevykh V.V., Shorokhova Yu.A., Smirnova A.Yu., Peskov A.B., Razin V.A. Osobennosti klinicheskogo techeniya bronkhial'noy astmy u kuril'shchikov s porazheniem malykh dykhatel'nykh putey [Peculiarities of bronchial asthma clinical course in smokers with small airway diseases]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2020; 1: 8–21. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-8-21 (in Russian).

УДК 616.25-006

DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-22-30

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОГО ЭКССУДАТИВНОГО ПЛЕВРИТА

А.Л. Чарышкин¹, Е.А. Кузьмина², Б.И. Хуснутдинов^{1, 3},
Е.А. Тонеев^{1, 3}, О.В. Мидленко¹, Н.И. Белоногов¹

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва, Россия;

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

Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященный местному лечению резистентного злокачественного плеврита.

С каждым годом частота онкологических заболеваний и опухолевых плевритов только повышается. В России ежегодно опухолевые плевриты диагностируют более чем у 100 000 чел. Резистентный злокачественный плеврит в 35 % случаев обусловлен раком легкого, в 23 % – раком молочной железы, в 10 % – раком яичников и лимфомами. Плеврит при злокачественных новообразованиях часто свидетельствует о распространении процесса по плевре. При этом использование системных методов лечения не всегда облегчает состояние пациента. Радикальные методы лечения злокачественного плеврального выпота постепенно заменяются новыми минимально инвазивными методами.

Продолжительное дренирование плевральной полости при экссудативном плеврите увеличивает риск ее инфицирования, что способствует развитию эмпиемы плевры.

С целью ликвидации экссудата через установленный дренаж в плевральную полость вводят растворы талька, тетрациклина, бетадина с эффективностью от 60 до 90 %. Недостатком данного способа лечения является выраженный болевой синдром, повышение температуры тела, риск легочных осложнений, длительность лечения.

Таким образом, создание способа введения лекарственных препаратов в плевральную полость для ликвидации резистентного экссудативного плеврита остается актуальным.

Ключевые слова: резистентный экссудативный плеврит, злокачественные новообразования, плевродез.

Злокачественные новообразования остаются важнейшей медико-социальной проблемой России, занимая третье место в структуре смертности населения страны. Ежегодно от них погибает свыше 300 тыс. жителей РФ [1].

Одним из самых частых осложнений опухолевых заболеваний является резистентный злокачественный плеврит. В структуре общей заболеваемости доля плевритов достигает 4 %, а до 63 % всех экссудативных плевритов являются злокачественными [2].

Резистентный злокачественный плеврит в 35 % случаев обусловлен раком легкого, в 23 % – раком молочной железы, в 10 % – раком яичников и лимфомами. Реже выпот в плевре является осложнением рака желудочно-кишечного тракта, рака почки, мела-

номы и некоторых других опухолей. У 12 % больных с опухолевым плевритом не удается установить природу первичной опухоли. Плеврит, являющийся клиническим проявлением первичной опухоли плевры – мезотелиомы плевры, составляет около 5 % всех идиопатических опухолевых плевритов [3].

С каждым годом частота онкологических заболеваний и опухолевых плевритов растет. В России опухолевые плевриты ежегодно диагностируют более чем у 100 000 чел. [4].

Качество жизни больных с резистентным злокачественным плевритом значительно снижено из-за наличия симптомов дыхательной недостаточности, компрессии внутренних органов и нарушения гомеостаза. Выполнение частых пункций с целью удаления экссудата

без эффективного лечения приводит к декомпенсации организма и гибели больных в течение нескольких месяцев [4].

Наличие в плевральной полости более 700 мл жидкости вызывает дыхательную недостаточность, связанную с ателектазом легкого, и в итоге приводит к гиперкапнии и гипоксемии [5].

В связи с этим одним из важнейших направлений исследований является поиск и оценка эффективности не только системных, но и местных методов лечения опухолевого плеврального выпота.

Целью нашего исследования явилось обобщение литературных данных о существующих методах местного лечения резистентного злокачественного плеврита.

Несмотря на то что первые рандомизированные исследования, касающиеся поиска и установления эффективности методов лечения опухолевого плеврального выпота, были проведены еще несколько десятилетий назад [6–8], оптимизация лечения все еще остается предметом дискуссий и исследований.

Плеврит при злокачественных новообразованиях часто свидетельствует о распространении процесса по плевре. При этом использование системных методов лечения не всегда облегчает состояние пациента. Обычно у больных со злокачественным плевральным выпотом имеются симптомы, влияющие на качество жизни, хотя встречается и бессимптомное течение заболевания. Пациенты с опухолевым плевритом предъявляют жалобы на кашель, одышку, чувство дискомфорта в груди, боль в грудной клетке, общую слабость. Улучшение качества жизни достигается местными методами лечения, которые не только помогают уменьшить симптоматику плеврита, но и позволяют продлить жизнь пациентов от нескольких месяцев до 1–3 лет [9]. Перед использованием какой-либо тактики лечения пациентам со злокачественным плевритом следует провести эвакуацию свободной жидкости из плевральных полостей и оценить скорость повторного накопления выпота [10].

Также перед решением вопроса о внутриплевральном введении лекарственных препаратов необходимо уточнить локализацию первичного процесса, так как при раке молочной

железы, яичников, мелкоклеточном раке легкого, лимфомах проведение системной химиотерапии может привести к ликвидации плеврального выпота у 30–60 % пациентов [11].

За последние несколько десятилетий в лечении опухолевого плеврита произошли некоторые изменения.

Исторически исследования были сосредоточены главным образом на остановке накопления плевральной жидкости, и часто для этого использовались радикальные хирургические методы (плеврэктомия) [12–14]. Большинство клинических исследований были направлены на выявление лучшего способа избежать накопления жидкости в плевральной полости путем облитерации плеврального пространства (плевродез) [15, 16]. Наиболее частым результатом этих исследований было улучшение рентгенологической картины через 1–3 мес. после плевродеза, при этом выраженность симптомов у пациентов не учитывалась [17].

В настоящее время лечение опухолевого плеврита преимущественно направлено на облегчение симптомов и улучшение качества жизни пациентов [18]. Радикальные методы лечения злокачественного плеврального выпота постепенно заменяются новыми, минимально инвазивными.

Одним из методов лечения пациентов в тяжелом состоянии, с минимальной вероятной продолжительностью жизни и со злокачественными новообразованиями с минимальной чувствительностью к химиотерапии (например, лимфома или мелкоклеточный рак легкого) является эвакуация скопившейся жидкости из плевральной полости [19]. Торакцентез, как правило, безопасен, особенно если он проводится под УЗ-контролем, показан при уровне жидкости выше третьего ребра по передней поверхности грудной клетки [5, 19]. Однако нужно помнить, что эвакуация более 1,5 л жидкости может привести к реэкспансивному отеку легких (<0,5 % риск в больших выборках) [20, 21]. Несмотря на то что эвакуация свободной жидкости не увеличивает выживаемость, она может существенно улучшить состояние пациента и помочь избежать госпитализации. Недостатком этого подхода является вероятность повторного накоп-

ления жидкости в плевральной полости, что приводит к необходимости повторного проведения процедур. Часто удаление плеврального выпота обуславливает потерю белков и электролитов, что способствует неблагоприятному течению заболевания [5, 21].

Плевродез – это процедура, при которой плевральное пространство искусственно стирается путем адгезии париетального и висцерального листка плевры с сопутствующей облитерацией плеврального пространства и прекращением продукции плеврального выпота. Введение склерозирующего агента вызывает глубокий воспалительный ответ между слоями, что в свою очередь приводит к накоплению фибрина и фиброзу плевры.

Для плевродеза в клинических исследованиях использовались разнообразные препараты: препараты неспецифического склерозирующего действия (талък, тетрациклин), цитостатики (блеомицин, цисплатин и др.), агенты бактериального происхождения (из *Corynebacterium parvum*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* и др.) [22–25]. Воспалительная реакция, которую они вызывают, может привести к нежелательным явлениям, таким как боль и лихорадка, но при этом уровень воспаления коррелирует с вероятностью успешного плевродеза [26].

Выбор типа склерозирующего препарата, способа его введения и способа отбора пациентов, которым должен производиться плевродез, до сих пор является предметом различных исследований. Талък в качестве склерозанта применяется уже с 1935 г. [27] и до сих пор является наиболее часто используемым веществом для плевродеза. Однако с введением талъка в плевральную полость ассоциирован острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Развитие ОРДС может быть связано с размерами частиц талъка (более мелкие частицы подвергаются системной абсорбции с последующим развитием системной воспалительной реакции) [20, 21].

Талък может быть введен в виде суспензии чрескожно или в сухом виде во время торакокопии. По результатам зарубежных исследований, показатели эффективности использования сухого талъка и его суспензии отличаются незначительно [29–32]. По другим

данным, эффективность талъковой пудры выше, чем у талъка в виде суспензии [33].

По данным исследований профессора К.Г. Жесткова, при использовании метода у 132 больных его эффективность составила 97,7 %, рецидив плеврита диагностирован только у 3 чел., серьезных послеоперационных осложнений не зафиксировано [34].

Рекомендации отечественных авторов состоят в следующем: при накоплении до 300 мл опухолевого экссудата в сутки необходим талъковый плевродез, до 700 мл – блеомициновый, более 700 мл – комбинированный, при безрезультативности показан плевродез путем видеоторакокопии [5, 34].

Согласно крупным зарубежным и отечественным исследованиям плевродез с использованием талъка является наиболее эффективным способом лечения опухолевых плевритов.

В последнее десятилетие в зарубежных странах приобрели популярность постоянные плевральные катетеры (indwelling pleural catheters, IPC), являющиеся доступными в амбулаторных условиях, следовательно, минимизирующие пребывание в стационаре и снижающие расходы на лечение [35].

Постоянный плевральный катетер представляет собой силиконовую трубку, помещенную в плевральную полость и туннельно под кожу. Проксимальный конец открытой трубки имеет односторонний клапан, который соединяется с дренажной бутылкой. Данная система предоставляет пациенту или лицу, которое ухаживает за ним, полный контроль над выведением жидкости из плевральной полости. В России такие системы применяются редко, научной литературы по данному вопросу на русском языке найти не удалось.

В руководствах Британского торакального общества рекомендуется использование постоянного плеврального катетера у пациентов со злокачественным плевральным выпотом в случае неудачного плевродеза или при наличии противопоказания к проведению плевродеза (панцирное легкое) [19]. Метаанализ, проведенный у 1370 пациентов со злокачественным плевральным выпотом, которых лечили с помощью постоянного плеврального катетера, выявил, что в 95,6 % случаев наблюдалось улучшение самочувствия, в 45,6 % –

спонтанный плевродез в среднем через 52 дня [36]. Другие зарубежные исследования показали, что использование постоянного плеврального катетера улучшает качество жизни так же, как и проведение плевродеза тальковой пудрой, но в отличие от последнего значительно сокращает время пребывания в стационаре [17, 37].

Продолжительное дренирование плевральной полости при экссудативном плеврите увеличивает риск ее инфицирования, что способствует развитию эмпиемы плевры.

С целью ликвидации экссудата через установленный дренаж в плевральную полость вводят растворы талька, тетрациклина, бетадина с эффективностью от 60 до 90 % [38, 39]. Недостатками данного способа лечения являются выраженный болевой синдром, повышение температуры тела, риск легочных осложнений, длительность лечения.

Известен способ, при котором для купирования экссудации и облитерации плевральной полости через дренажную трубку, установленную во время торакоскопии или при дренировании плевральной полости, с целью обезболивания вводят 50 мл 1 % раствора лидокаина в плевральную полость, после чего трубку закрывают на 20 мин. Затем в дренажную трубку с помощью шприца вводят 40–80 мл заранее подготовленной смеси, состоящей из 1 % раствора йодопирона и 40 % раствора глюкозы в

соотношении 1:4. Дренаж закрывают на 2 ч. В это время пациент неоднократно меняет положение тела, чтобы лекарственные препараты попали во все отделы гемиторакса. Далее дренаж открывают и продолжают активную аспирацию. Дренаж удаляют из плевральной полости при уменьшении объема экссудации выпота до 100 мл и менее в сутки [40].

Недостатками данного способа лечения являются недостаточное обезболивание в связи с отсутствием премедикации (обезболивания перед хирургическими манипуляциями) и однократным введением анестетика (лидокаина); использование стандартной, без сквозных отверстий, дренажной трубки одного диаметра, которая не позволяет эффективно орошать плевральную полость лекарственными препаратами, что снижает их эффективность.

Таким образом, наиболее важной задачей является создание способа введения лекарственных препаратов в плевральную полость для ликвидации резистентного экссудативного плеврита, проведение премедикации перед их введением, установление в плевральную полость полиуретанового катетера малого диаметра со сквозными отверстиями для лучшего орошения препаратами, двукратное введение анестетика, что будет способствовать лучшему обезболивающему эффекту, сокращению сроков лечения, снижению рецидива заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Мерабишвили В.М., Арсеньев А.И., Тарков С.А., Барчук А.А., Щербаков А.М., Демин Е.В., Мерабишвили Э.Н. Заболеваемость и смертность населения от рака легкого, достоверность учета. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 15–26.
2. Клименко В.Н., Иванов О.В. Опухолевые плевриты: современный взгляд на проблему. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014; 173 (2): 114–117.
3. Переводчикова Н.И., Алексеева Т.Р. Опухолевые плевриты: диагностика и выбор терапевтической тактики. Международный медицинский журнал. 2003; 4: 88–93.
4. Бычков М.Б., Тутов К.С., Горбунова В.А., Филоненко Д.В., Демидов Л.В., Киселевский М.В., Трещалина Е.М. Современные подходы к лечению больных опухолевым плевритом, резистентным к системной терапии. Российский онкологический журнал. 2013; 3: 4–7.
5. Клименко В.Н., Иванов О.В. Диагностика и тактика лечения опухолевых плевритов в амбулаторных условиях. Вопросы онкологии. 2015; 61 (6): 949–955.
6. Mejer J., Mortensen K.M., Hansen H.H. Mepacrine hydrochloride in the treatment of malignant pleural effusion. A controlled randomized trial. Scand J. Respir. Dis. 1977; 58: 319–323.
7. McAlpine L.G., Hulks G., Thomson N.C. Management of recurrent malignant pleural effusion in the United Kingdom: survey of clinical practice. Thorax. 1990; 45 (9): 699–701.

8. Evans T.R., Stein R.C., Pepper J.R., Gazet J.C., Ford H.T., Coombes R.C. A randomised prospective trial of surgical against medical tetracycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions secondary to breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 1993; 29A (3): 316–319.
9. Martinez-Moragon E., Aparicio J., Sanchis J., Menéndez R., Cruz Rogado M., Sanchis F. Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration.* 1998; 65: 108–113.
10. Ioannis Psallidas, Ioannis Kalomenidis, Jose M. Porcel, Bruce W. Robinson, Georgios T. Stathopoulos. Malignant pleural effusion: from bench to bedside. *European Respiratory Review.* 2016; 25: 189–198.
11. Бычков М.Б. Опухолевые плевриты (дифференциальная диагностика и лечение). *Русский медицинский журнал.* 1999; 10: 3.
12. Wierman W.H., Spencer J.R. The role of thoracotomy and parietal pleurectomy in the diagnosis and treatment of pleural effusions. *American Surgery.* 1961; 27: 383–387.
13. Jensik R., Cagle J.E.Jr., Milloy F., Perlia C., Taylor S., Kofman S., Beattie E.J.Jr. Pleurectomy in the treatment of pleural effusion due to metastatic malignancy. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 1963; 46: 322–330.
14. Beattie E.J. The treatment of malignant pleural effusions by partial pleurectomy. *J. Surg. Clin. North. Am.* 1963; 43: 99–108.
15. Jones G.R. Treatment of recurrent malignant pleural effusion by iodized talc pleurodesis. *Thorax.* 1969; 24 (1): 69–73.
16. Reshad K., Inui K., Takeuchi Y., Takahashi Y., Hitomi S. Treatment of malignant pleural effusion. *Chest.* 1985; 88 (3): 393–397.
17. Davies H.E., Lee Y.C. Management of malignant pleural effusions: questions that need answers. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19: 374–379.
18. Davies H.E., Mishra E.K., Kahan B.C., Wrightson J.M., Stanton A.E., Guhan A., Davies C.W., Grayez J., Harrison R., Prasad A., Crosthwaite N., Lee Y.C., Davies R.J., Miller R.F., Rahman N.M. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *Jama.* 2012; 307: 2383–2389.
19. Roberts M.E., Neville E., Berrisford R.G., Antunes G., Ali N.J. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010; 65; Suppl. 2: ii32–ii40.
20. Giovanni Perricone, Chiara Mazzarelli. Reexpansion Pulmonary Edema after Thoracentesis, 2014. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: e19.
21. Feller-Kopman D., Berkowitz D., Boiselle P., Ernst A. Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84: 1656–1661.
22. Agarwal R., Paul A.S., Aggarwal A.N., Gupta D., Jindal S.K. A randomized controlled trial of the efficacy of cosmetic talc compared with iodopovidone for chemical pleurodesis. *Respirology.* 2011; 16: 1064–1069.
23. Kishi K., Homma S., Sakamoto S., Kawabata M., Tsuboi E., Nakata K., Yoshimura K. Efficacious pleurodesis with OK-432 and doxorubicin against malignant pleural effusions. *Eur Respir J.* 2004; 24: 263–266.
24. Ren S., Terman D.S., Bohach G., Silvers A., Hansen C., Colt H., Sahn S.A. Intrapleural staphylococcal superantigen induces resolution of malignant pleural effusions and a survival benefit in non-small cell lung cancer. *Chest.* 2004; 126: 1529–1539.
25. Ukale V., Agrenius V., Hillerdal G., Mohlkert D., Widström O. Pleurodesis in recurrent pleural effusions: a randomized comparison of a classical and a currently popular drug. *Lung Cancer.* 2004; 43: 323–328.
26. Thomas R., Francis R., Davies H.E., Lee Y.C. Interventional therapies for malignant pleural effusions: the present and the future. *Respirology.* 2014; 19: 809–822.
27. Milanez de Campos J.R., Vargas F.S., Werebe E. Thoracoscopy talc poudrage. A 15-year experience. *Chest.* 2001; 119: 801–806.
28. Чучалин А.Г. Пульмонология: национальное руководство. Краткое издание. М.: Геотар-Медиа; 2013. 767.
29. Dresler C.M., Olak J., Herndon J.E. II., Richards W.G., Scalzetti E., Fleishman S.B., Kernstine K.H., Demmy T., Jablons D.M., Kohman L., Daniel T.M., Haasler G.B., Sugarbaker D.J. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest.* 2005; 127: 909–915.
30. Terra R.M., Junqueira J.J., Teixeira L.R., Vargas F.S., Pêgo-Fernandes P.M., Jatene F.B. Is full post-pleurodesis lung expansion a determinant of a successful outcome after talc pleurodesis? *Chest.* 2009; 136: 361–368.

31. *Yim A.P., Chan A.T., Lee T.W., Wan I.Y., Ho J.K.* Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann. Thorac Surg.* 1996; 62: 1655–1658.
32. *Rahman N.M., Davies H.E., Salzberg M., Truog P., Midgely R., Kerr D., Clelland C., Hedley E.L., Lee Y.C., Davies R.J.* Use of lipoteichoic acid-T for pleurodesis in malignant pleural effusion: a phase I toxicity and dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 946–952.
33. *Xia H., Wang X.J., Zhou Q., Shi H.Z., Tong Z.H.* Efficacy and safety of talc pleurodesis for malignant pleural effusion: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9: e87060.
34. *Жестков К.Г., Ядута Р.Т.* Роль и место талька в лечении злокачественного плеврита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016; 1–2: 40–44.
35. *Clive A.O., Bhatnagar R., Psallidas I., Maskell N.A.* Individualised management of malignant pleural effusion. *Lancet Respir Med.* 2015; 3: 505–506.
36. *Van Meter M.E., McKee K.Y., Kohlwes R.J.* Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J. Gen Intern Med.* 2011; 26: 70–76.
37. *Thomas R., Fysh E.T.H., Smith N.A., Lee P., Kwan B.C.H., Yap E., Horwood F.C., Piccolo F., Lam D.C.L., Garske L.A., Shrestha R., Kosky C., Read C.A., Murray K., Lee Y.C.G.* Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days in Patients With Malignant Pleural Effusion. *Jama.* 2017; 318 (19): 1903–1912.
38. *Шулутко А.М., Овчинников А.А., Ясногородский О.О., Мотус И.Я.* Эндоскопическая торакальная хирургия: руководство для врачей. Москва: ОАО «Издательство «Медицина»; 2006. 392.
39. *Agarwal R., Khan A., Aggarwal A.N., Gupta D.* Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis: a systematic review and meta-analysis. *Indian J. Med. Res.* 2012; 135 (3): 297–304.
40. *Плаксин С.А., Фаршатова Л.И.* Патент № 2666401; 2018.

Поступила в редакцию 29.10.2019; принята 14.11.2019.

Авторский коллектив

Чарышкин Алексей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: charyshkin@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3978-1847>.

Кузьмина Екатерина Андреевна – студентка 6 курса, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва; e-mail: ekuzz0212@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2089-8191>.

Хуснутдинов Булат Илгизярович – аспирант кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; врач-рентгенолог, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер; e-mail: kbulat@outlook.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4740-1445>.

Тонеев Евгений Александрович – аспирант кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; врач-хирург, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер; e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>.

Мидленко Олег Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42; e-mail: 953151@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8076-7145>.

Белоногов Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42; e-mail: belniv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6064-9384>.

Образец цитирования

Чарышкин А.Л., Кузьмина Е.А., Хуснутдинов Б.И., Тонеев Е.А., Мидленко О.В., Белоногов Н.И. Методы лечения резистентного экссудативного плеврита. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2020; 1: 22–30. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-22-30.

THERAPIES OF RESISTANT EXUDATIVE PLEURITIS

A.L. Charyshkin¹, E.A. Kuzmina², B.I. Khusnutdinov^{1, 3},
E.A. Toneev^{1, 3}, O.V. Midlenko¹, N.I. Belonogov¹

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³ Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russia

In Russia, annually more than 100,000 people are diagnosed with tumor pleuritis. Resistant cancerous pleuritis is often caused by lung cancer (35 %), breast cancer (23 %), ovarian cancer and lymphomas (10 %). Pleuritis in malignant neoplasms often indicates the spread of the process through pleura. At the same time, systemic therapy does not always help patients. Radical treatment for malignant pleural effusion is gradually being replaced by new minimally invasive methods. Prolonged drainage of the pleural cavity in exudative pleuritis increases the risk of infection, which contributes to the development of pleural empyema.

In order to eliminate the exudate, talc, tetracycline, and Betadine solutions are introduced into the pleural cavity through the drainage, the efficacy being 60 to 90 %. Thus, a new method for drug administration into the pleural cavity, which helps to eliminate resistant exudative pleuritis, remains relevant.

Keywords: resistant exudative pleuritis, malignant neoplasms, pleurodesis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Merabishvili V.M., Arsen'ev A.I., Tarkov S.A., Barchuk A.A., Shcherbakov A.M., Demin E.V., Merabishvili E.N. Zabol'evaemost' i smertnost' naseleniya ot raka legkogo, dostovernost' ucheta [Lung cancer morbidity and mortality]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2018; 17 (6): 15–26 (in Russian).
2. Klimenko V.N., Ivanov O.V. Opukholevye plevrity: sovremennyy vzglyad na problemu [Malignant pleural effusion: Modern view on the problem]. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2014; 173 (2): 114–117 (in Russian).
3. Perevodchikova N.I., Alekseeva T.R. Opukholevye plevrity: diagnostika i vybor terapevticheskoy taktiki [Malignant pleural effusion: Diagnosis and choice of therapy]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2003; 4: 88–93 (in Russian).
4. Bychkov M.B., Titov K.S., Gorbunova V.A., Filonenko D.V., Demidov L.V., Kiselevskiy M.V., Treshchalina E.M. Sovremennye podkhody k lecheniyu bol'nykh opukholevym plevritom, rezistentnym k sistemy terapii [Modern approaches to treatment of patients with neoplastic pleural effusion, resistant to systemic therapy]. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 2013; 3: 4–7 (in Russian).
5. Klimenko V.N., Ivanov O.V. Diagnostika i taktika lecheniya opukholevykh plevritov v ambulatornykh usloviyakh [Diagnosis and treatment strategy of malignant pleural effusions in outpatient conditions]. *Voprosy onkologii*. 2015; 61 (6): 949–955 (in Russian).
6. Mejer J., Mortensen K.M., Hansen H.H. Mepacrine hydrochloride in the treatment of malignant pleural effusion. A controlled randomized trial. *Scand. J. Respir. Dis*. 1977; 58: 319–323.
7. McAlpine L.G., Hulks G., Thomson N.C. Management of recurrent malignant pleural effusion in the United Kingdom: survey of clinical practice. *Thorax*. 1990; 45 (9): 699–701.
8. Evans T.R., Stein R.C., Pepper J.R., Gazet J.C., Ford H.T., Coombes R.C. A randomised prospective trial of surgical against medical tetracycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions secondary to breast cancer. *Eur. J. Cancer*. 1993; 29A (3): 316–319.
9. Martinez-Moragon E., Aparicio J., Sanchis J., Menéndez R., Cruz Rogado M., Sanchis F. Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration*. 1998; 65: 108–113.
10. Ioannis Psallidas, Ioannis Kalomenidis, Jose M. Porcel, Bruce W. Robinson, Georgios T. Stathopoulos. Malignant pleural effusion: from bench to bedside. *European Respiratory Review*. 2016; 25: 189–198.
11. Bychkov M.B. Opukholevye plevrity (differentsial'naya diagnostika i lechenie) [Tumor pleuritis (differential diagnosis and treatment)]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 1999; 10: 3 (in Russian).

12. Wierman W.H., Spencer J.R. The role of thoracotomy and parietal pleurectomy in the diagnosis and treatment of pleural effusions. *Am. Surg.* 1961; 27: 383–387.
13. Jensik R., Cagle J.E.Jr., Milloy F., Perlia C., Taylor S., Kofman S., Beattie E.J.Jr. Pleurectomy in the treatment of pleural effusion due to metastatic malignancy. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 1963; 46: 322–330.
14. Beattie E.J. The treatment of malignant pleural effusions by partial pleurectomy. *J. Surg. Clin. North Am.* 1963; 43: 99–108.
15. Jones G.R. Treatment of recurrent malignant pleural effusion by iodized talc pleurodesis. *Thorax.* 1969; 24 (1): 69–73.
16. Reshad K., Inui K., Takeuchi Y., Takahashi Y., Hitomi S. Treatment of malignant pleural effusion. *Chest.* 1985; 88 (3): 393–397.
17. Davies H.E., Lee Y.C. Management of malignant pleural effusions: questions that need answers. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19: 374–379.
18. Davies H.E., Mishra E.K., Kahan B.C., Wrightson J.M., Stanton A.E., Guhan A., Davies C.W., Grayez J., Harrison R., Prasad A., Crosthwaite N., Lee Y.C., Davies R.J., Miller R.F., Rahman N.M. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *Jama.* 2012; 307: 2383–2389.
19. Roberts M.E., Neville E., Berrisford R.G., Antunes G., Ali N.J. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010; 65; Suppl 2: ii32–ii40.
20. Giovanni Perricone, Chiara Mazzarelli. Reexpansion Pulmonary Edema after Thoracentesis, 2014. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: e19.
21. Feller-Kopman D., Berkowitz D., Boiselle P., Ernst A. Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema. *Ann. Thorac Surg.* 2007; 84: 1656–1661.
22. Agarwal R., Paul A.S., Aggarwal A.N., Gupta D., Jindal S.K. A randomized controlled trial of the efficacy of cosmetic talc compared with iodopovidone for chemical pleurodesis. *Respirology.* 2011; 16: 1064–1069.
23. Kishi K., Homma S., Sakamoto S., Kawabata M., Tsuboi E., Nakata K., Yoshimura K. Efficacious pleurodesis with OK-432 and doxorubicin against malignant pleural effusions. *Eur Respir J.* 2004; 24: 263–266.
24. Ren S., Terman D.S., Bohach G., Silvers A., Hansen C., Colt H., Sahn S.A. Intrapleural staphylococcal superantigen induces resolution of malignant pleural effusions and a survival benefit in non-small cell lung cancer. *Chest.* 2004; 126: 1529–1539.
25. Ukale V., Agrenius V., Hillerdal G., Mohlkert D., Widström O. Pleurodesis in recurrent pleural effusions: a randomized comparison of a classical and a currently popular drug. *Lung Cancer.* 2004; 43: 323–328.
26. Thomas R., Francis R., Davies H.E., Lee Y.C. Interventional therapies for malignant pleural effusions: the present and the future. *Respirology.* 2014; 19: 809–822.
27. Milanez de Campos J.R., Vargas F.S., Werebe E. Thoracoscopy talc poudrage. A 15-year experience. *Chest.* 2001; 119: 801–806.
28. Chuchalin A.G. *Pul'monologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Pulmonology: National manual]. Kratkoe izdanie. Moscow: Geotar-Media; 2013. 767 (in Russian).
29. Dresler C.M., Olak J., Herndon J.E.II., Richards W.G., Scalzetti E., Fleishman S.B., Kernstine K.H., Demmy T., Jablons D.M., Kohman L., Daniel T.M., Haasler G.B., Sugarbaker D.J. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest.* 2005; 127: 909–915.
30. Terra R.M., Junqueira J.J., Teixeira L.R., Vargas F.S., Pêgo-Fernandes P.M., Jatene F.B. Is full postpleurodesis lung expansion a determinant of a successful outcome after talc pleurodesis? *Chest.* 2009; 136: 361–368.
31. Yim A.P., Chan A.T., Lee T.W., Wan I.Y., Ho J.K. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann. Thorac Surg.* 1996; 62: 1655–1658.
32. Rahman N.M., Davies H.E., Salzberg M., Truog P., Midgely R., Kerr D., Clelland C., Hedley E.L., Lee Y.C., Davies R.J. Use of lipoteichoic acid-T for pleurodesis in malignant pleural effusion: a phase I toxicity and dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 946–952.
33. Xia H., Wang X.J., Zhou Q., Shi H.Z., Tong Z.H. Efficacy and safety of talc pleurodesis for malignant pleural effusion: a meta-analysis. *PloS One.* 2014; 9: e87060.
34. Zhestkov K.G., Yaduta R.T. Rol' i mesto tal'ka v lechenii zlokachestvennogo plevrita [Talc in malignant pleuritis management (literature review)]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2016; 1–2: 40–44 (in Russian).

35. Clive A.O., Bhatnagar R., Psallidas I., Maskell N.A. Individualised management of malignant pleural effusion. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3: 505–506.
36. Van Meter M.E., McKee K.Y., Kohlwes R.J. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J. Gen Intern Med.* 2011; 26: 70–76.
37. Thomas R., Fysh E.T.H., Smith N.A., Lee P., Kwan B.C.H., Yap E., Horwood F.C., Piccolo F., Lam D.C.L., Garske L.A., Shrestha R., Kosky C., Read C.A., Murray K., Lee Y.C.G. Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days in Patients With Malignant Pleural Effusion. *Jama.* 2017; 318 (19): 1903–1912.
38. Shulutko A.M., Ovchinnikov A.A., Yasnogorodskiy O.O., Motus I.Ya. *Endoskopicheskaya torakal'naya khirurgiya: Rukovodstvo dlya vrachev* [Endoscopic thoracic surgery: Physician's guide]. Moscow: OAO «Izdatel'stvo «Meditsina»; 2006. 392 (in Russian).
39. Agarwal R., Khan A., Aggarwal A.N., Gupta D. Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis: a systematic review and meta-analysis. *Indian J. MedRes.* 2012; 135 (3): 297–304.
40. Plaksin S.A., Farshatova L.I. *Patent № 2666401*; 2018 (in Russian).

Received 29 October 2019; accepted 14 November 2019.

Information about the authors

Charyshkin Aleksey Leonidovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Intermedicate Level Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: charyshkin@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3978-1847>.

Kuzmina Ekaterina Andreevna, 6th year student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; e-mail: ekuzz0212@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2089-8191>.

Khusnutdinov Bulat Ilgizyarovich, Post-Graduate Student, Chair of Hospital Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; Radiologist, Regional Clinical Oncology Center; e-mail: khbulat@outlook.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4740-1445>.

Toneev Evgeniy Aleksandrovich, Post-Graduate Student, Chair of Intermedicate Level Surgery, Ulyanovsk State University, 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; Surgeon, Regional Clinical Oncology Center; e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>.

Midlenko Oleg Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Hospital Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: 953151@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8076-7145>.

Belonogov Nikolay Ivanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Hospital Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: belniv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6064-9384>.

For citation

Charyshkin A.L., Kuz'mina E.A., Khusnutdinov B.I., Toneev E.A., Midlenko O.V., Belonogov N.I. Metody lecheniya rezistentnogo eksudativnogo plevrita [Therapies of resistant exudative pleuritis]. *Ulyanovsk Medical Biological Journal.* 2020; 1: 22–30. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-22-30 (in Russian).

УДК 616.12-008.331.1+616.24-002.2
DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-31-41

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

М.А. Бубнова, О.Н. Крючкова

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,
г. Симферополь, Россия

Пациенты с артериальной гипертензией (АГ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) имеют высокий риск возникновения кардиоваскулярных осложнений. В настоящее время в лечении не определена наиболее оптимальная стратегия комбинированной антигипертензивной терапии. Для выбора тактики терапии важную роль играют показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД).

Цель. Изучить особенности показателей СМАД у пациентов с АГ на фоне ХОБЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 130 пациентов с АГ. В основную группу (n=90) вошли пациенты с АГ и ХОБЛ (средний возраст – 61,30±1,01 года), в группу сравнения (n=40) – больные только АГ (средний возраст – 59,10±1,53 года). Всем пациентам проведено СМАД.

Результаты. У пациентов с коморбидностью выявлены следующие особенности суточных показателей артериального давления: увеличение значений среднесуточных и средненочных показателей систолического и среднего артериального давления; существенное повышение индекса нагрузки систолическим, диастолическим и средним артериальным давлением. Также эти больные отличались от пациентов группы сравнения более высокими значениями пульсового давления, имели повышенную вариабельность систолического, диастолического и среднего артериального давления, у них наблюдалось увеличение скорости утреннего подъема артериального давления. Суточная динамика артериального давления у пациентов с ХОБЛ характеризовалась преобладанием патологических типов суточной кривой АД, более высокой частотой профиля night-peaker по сравнению с больными только АГ.

Выводы. Выявленные особенности свидетельствуют о высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с коморбидностью, раннем поражении органов-мишеней и неблагоприятном прогнозе заболевания, что требует дальнейшего изучения особенностей клинического течения АГ у таких больных и индивидуализации антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, суточное мониторирование, артериальное давление.

Введение. Сердечно-сосудистая патология и ассоциированные с ней осложнения продолжают занимать лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди взрослого населения во всем мире [1–3]. Распространенность кардиоваскулярной патологии неуклонно растет, и уже сегодня проблеме профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний уделено особое внимание ВОЗ и Генеральной ассамблеи ООН [4].

Согласно данным статистики Российской Федерации, заболевания сердечно-сосудистой системы и их осложнения являются причиной более 55 % смертей во всей популяции [2]. При этом главным модифицируемым факто-

ром риска самых частых причин смерти (инфаркта миокарда, мозгового инсульта) является артериальная гипертензия (АГ) [5]. Несмотря на большие достижения отечественной и зарубежной науки и медицины, регулярно обновляющиеся протоколы и клинические рекомендации, внедрение в практику новых терапевтических подходов, распространенность АГ во всем мире продолжает расти, процент пациентов с достигнутыми целевыми значениями артериального давления остается низким. Кроме того, более половины пациентов не знают о наличии у себя данного заболевания, не осведомлены о его последствиях и не получают должной терапии [6].

Ситуация усугубляется тем, что АГ в большинстве случаев является коморбидным заболеванием. Имеются доказательства того, что при наличии полиморбидности она характеризуется не только преобладанием патологических типов суточной кривой артериального давления, но и рефрактерностью к проводимому лечению, ранним поражением органов-мишеней и более высоким риском кардиоваскулярных осложнений [4, 7, 8]. Это все требует изучения особенностей клинического течения АГ на фоне различных коморбидных состояний, более внимательного подхода к курации таких пациентов.

В терапевтической практике частой ситуацией является сочетание АГ и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), что детерминировано высокой распространенностью обеих нозологий. По данным различных авторов, частота встречаемости такой коморбидной патологии достигает 73,3 % [9–13]. Несмотря на это, данной проблеме в медицинских исследованиях длительное время не уделялось должного внимания. Особенности клинического течения АГ и ее лечения у данной категории пациентов сегодня остаются недостаточно изученными.

Выявление индивидуальных особенностей суточного профиля и других параметров суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у пациентов с АГ на фоне ХОБЛ представляет большой интерес и необходимо для выбора тактики рациональной антигипертензивной терапии. Несмотря на наличие научных работ, посвященных этому вопросу, крупные клинические исследования на больших выборках не проводились, отсутствуют конкретные рекомендации по стратегии современной комбинированной антигипертензивной терапии и реабилитации таких пациентов на основании полученных результатов СМАД.

Цель исследования. Изучить особенности показателей СМАД у пациентов с АГ на фоне ХОБЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 130 пациентов, страдающих АГ. Больные разделены на две группы. В основную группу вошли 90 чел. с сочетанием АГ и ХОБЛ: 48 (53,3 %) мужчин и 42 (46,7 %) жен-

щины, средний возраст – $61,30 \pm 1,01$ года, давность АГ – $9,89 \pm 0,28$ года. Группу сравнения составили 40 чел., имеющих АГ без проявлений ХОБЛ: 19 (45,2 %) мужчин и 23 (54,8 %) женщины, средний возраст – $59,10 \pm 1,53$ года, длительность АГ – $9,83 \pm 0,33$ года. Группы сопоставимы по полу, возрасту и давности заболевания. Диагноз АГ был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» 2019 г. и ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension 2018 г. ХОБЛ диагностирована в соответствии с клиническими рекомендациями «Хроническая обструктивная болезнь легких» 2018 г. и GOLD 2018. Критерии включения в исследование были следующими: наличие АГ 2 стадии 1–2 степени, 3 степени риска, ХОБЛ со спирометрическим классом 2 по GOLD, группа В (САТ не менее 10 баллов, MRC не менее 2 баллов, 0–1 обострение в год). Критериями исключения из обеих групп были: возраст старше 80 и моложе 40 лет, ИБС, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе, аневризма левого желудочка, пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA, артериальная гипертензия 3 степени, ХОБЛ со спирометрическим классом 3–4 по GOLD, группы C–D, серьезные сопутствующие заболевания.

Исследование проводили на базе кардиологического отделения ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница № 7» и ФГКУ «Клинический санаторий «Пограничник» Федеральной службы безопасности Российской Федерации» (г. Ялта). Всем пациентам кроме стандартных физикальных, лабораторных и инструментальных исследований было проведено СМАД. От каждого пациента получено добровольное информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (протокол № 9 от 11.09.2018).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica 10. Соответствие признаков нормальному закону распределения определяли с использованием критерия Шапиро–Уилка и χ^2 . В случае нормального

распределения данные представляли в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – стандартная ошибка среднего; если распределение отличалось от нормального – в виде $Me (Q_1; Q_3)$, где Me – медиана, Q_1 – верхний квартиль (25 %), Q_3 – нижний квартиль (75 %). Статистическую значимость различий двух независимых выборок по количественным признакам при их нормальном распределении определяли с помощью параметрического критерия Стьюдента (в случае неравности дисперсий использовали формулу для выборок с неравными дисперсиями). При распределении признака, отличном от нормального, для двух независимых выборок применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. При сравнении данных, представленных в абсолютных частотах, для независимых выборок использовали критерий углового преобразования Фишера с двусторонней критической областью с учетом поправки Йетса. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Несмотря на тот факт, что по значениям «офисного» систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) группы пациентов не отличались между собой, при изучении параметров СМАД у пациентов с коморбидностью выявлен ряд особенностей.

При анализе средних показателей АД у больных АГ на фоне ХОБЛ зафиксировано статистически значимое увеличение среднесуточных и средненочных показателей САД и среднего артериального давления (СрАД). Как видно из табл. 1, в группе пациентов с коморбидностью среднее значение САД за сутки составило $135,8 \pm 1,2$ мм рт. ст., в группе сравнения показатели были ниже – $130,7 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($p = 0,018$). Медиана САД в ночное время у пациентов с коморбидностью составляла $131,5 (122; 141)$ мм рт. ст., у больных только АГ – $122,5 (117,0; 128,5)$ мм рт. ст. ($p = 0,001$). Среднесуточный показатель СрАД у больных основной группы составлял $99,5 \pm 0,9$ мм рт. ст., у пациентов группы сравнения – $96,20 \pm 1,06$ мм рт. ст. ($p = 0,033$). Средненочное СрАД у больных с коморбидностью составило $95,70 \pm 1,13$ мм рт. ст., у больных только АГ –

$91,10 \pm 1,35$ мм рт. ст. ($p = 0,018$). Среднедневные САД и СрАД, показатели среднесуточного, среднедневного и средненочного ДАД в группах пациентов не отличались ($p > 0,05$). Похожие результаты были получены в исследованиях А.С. Попковой и М.Н. Балабиной [14, 15]. Статистически значимое увеличение среднесуточных значений АД у пациентов с коморбидностью по сравнению с группой больных, не имеющих ХОБЛ, при условии одинаковых значений «офисного» АД свидетельствует о прогностически неблагоприятном развитии кардиоваскулярной патологии и летальности от нее у больных с АГ и ХОБЛ.

На фоне увеличения средних значений АД у пациентов основной группы было отмечено статистически значимое нарастание показателей нагрузки давлением, что также вносит весомый вклад в формирование неблагоприятного прогноза. Так, у больных с коморбидностью выявлено значительное повышение среднесуточного, среднедневного и средненочного индексов нагрузки давлением (ИНД) для САД, СрАД и среднесуточного ИНД для ДАД по сравнению с пациентами, не имеющими ХОБЛ. Суточный ИНД для САД в основной группе пациентов составил $54,5 (34; 70)$ %, в группе сравнения – $34 (25,5; 45)$ % ($p < 0,001$). При этом ИНД для САД днем у больных с коморбидностью был $43,10 \pm 2,82$ %, ИНД для САД ночью – $81,5 (54; 100)$ %, у больных только АГ показатели были следующими: $31,80 \pm 4,25$ % и $50,5 (33; 75,5)$ % соответственно ($p < 0,05$). Аналогичная картина наблюдалась при изучении показателей ИНД для СрАД: у больных ХОБЛ среднесуточный ИНД для СрАД был $42,80 \pm 2,72$ %, среднедневной – $28,5 (11; 58)$ %, средненочной – $51,90 \pm 3,25$ %, у больных только АГ – $28,20 \pm 3,04$ % (отличия от основной группы на уровне $p = 0,001$), $17 (9; 34)$ % и $38,10 \pm 4,66$ % соответственно ($p < 0,05$). Также у больных с ХОБЛ выявлено статистически значимое повышение суточного ИНД для ДАД ($35,1 \pm 2,7$ %) по сравнению с пациентами без ХОБЛ, где показатель составил $24,60 \pm 2,97$ % ($p = 0,02$). ИНД для ДАД отдельно днем и ночью статистических различий у двух групп пациентов не имели.

Таблица 1
Table 1

Средние показатели САД, ДАД и СрАД по данным СМАД
**Average parameters of systolic,
 diastolic and mean blood pressure according to 24-hour blood pressure monitoring**

Показатели СМАД Parameters of 24-hour blood pressure monitoring	Основная группа, n=90 (Me (Q1; Q3) или M±m) Main group, n=90 (Me (Q1; Q3) or M±m)	Группа сравнения, n=40 (Me (Q1; Q3) или M±m) Comparison group, n=40 (Me (Q1; Q3) or M±m)
САД за сутки, мм рт. ст. 24-hour systolic blood pressure, mm Hg	135,8±1,2*	130,7±1,7
САД днем, мм рт. ст. Systolic day-time blood pressure, mm Hg	137,40±1,25	133,00±1,76
САД ночью, мм рт. ст. Systolic night-time blood pressure, mm Hg	131,5 (122; 141)*	122,5 (117,0; 128,5)
ДАД за сутки, мм рт. ст. 24-hour diastolic blood pressure, mm Hg	81,10±0,88	79,50±1,15
ДАД днем, мм рт. ст. Diastolic day-time blood pressure, mm Hg	84 (77; 90)	84 (78,5; 88,0)
ДАД ночью, мм рт. ст. Diastolic night-time blood pressure, mm Hg	76,80±1,04	74,60±1,29
СрАД за сутки, мм рт. ст. 24-hour mean blood pressure, mm Hg	99,5±0,9*	96,20±1,06
СрАД днем, мм рт. ст. Mean day-time blood pressure, mm Hg	101,50±0,98	99,2±1,1
СрАД ночью, мм рт. ст. Mean night-time blood pressure, mm Hg	95,70±1,13*	91,10±1,35

Примечание. * – p<0,05 по отношению к группе сравнения.

Note. * – the differences are significant in contrast to comparison group (p<0.05).

Кроме того, нами проанализирован такой важный показатель, как пульсовое АД (PsАД). Выявлено, что его значения были статистически значимо выше у пациентов с АГ и ХОБЛ: PsАД за сутки у них составляло 54,5 (47; 60) мм рт. ст., PsАД ночью – 56 (46; 64) мм рт. ст. У больных только АГ данные были следующими: 48 (43; 53,5) и 47 (42; 55) мм рт. ст. соответственно (в обоих случаях p<0,05). Это свидетельствует о дополнительной нагрузке на стенку сосудов и миокард у пациентов с коморбидностью.

Полученные нами данные при анализе СМАД у пациентов с АГ на фоне ХОБЛ включали также сведения о повышенной вариабельности (StD) САД, ДАД и СрАД за сутки, в дневное и ночное время, а также об увеличе-

нии скорости утреннего подъема (СУП) АД у пациентов с ХОБЛ по сравнению с больными без нее. Доказано, что данные показатели являются предикторами развития сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней [16].

Как показано в табл. 2, средние показатели StD САД, StD ДАД, StD СрАД за сутки, в дневное и ночное время, СУП САД и СУП ДАД в основной группе превышали показатели в группе сравнения, статистическая значимость отличий в ряде случаев была менее 0,001.

Так, StD САД за сутки у пациентов с ХОБЛ составляла 16 (13; 19) мм рт. ст., у больных только АГ – 12,5 (9,5; 16,5) мм рт. ст. (p=0,001). Среднедневная StD САД у боль-

ных основной группы была $15,5 \pm 0,6$ мм рт. ст., в группе сравнения – $12,10 \pm 0,68$ мм рт. ст. ($p=0,0009$). Ночью медиана StD САД у пациентов с ХОБЛ также была выше и составляла 12 (10,0; 16,1) мм рт. ст., у больных только АГ – 11 (6; 15) мм рт. ст. ($p=0,01$).

Аналогичная ситуация наблюдалась и при изучении показателей вариабельности ДАД. В основной группе среднесуточная StD ДАД составляла $11,90 \pm 0,45$ мм рт. ст., среднеднев-

ная StD ДАД – $11,40 \pm 0,45$ мм рт. ст., в группе сравнения показатели были значительно ниже: $9,00 \pm 0,47$ и $8,2 \pm 0,45$ мм рт. ст. соответственно ($p<0,001$). StD ДАД ночью в группе пациентов с коморбидностью также была выше – 9 (6; 12) мм рт. ст., тогда как у пациентов только с АГ – 7 (4,0; 9,5) мм рт. ст. ($p=0,02$). Как видно из табл. 2, значения StD СрАД также были выше у больных основной группы.

Таблица 2
Table 2

Вариабельность САД, ДАД, СрАД по данным СМАД
Systolic, diastolic and mean blood pressure variability
according to 24-hour blood pressure monitoring

Показатели СМАД Parameters of 24-hour blood pressure monitoring	Основная группа, n=90 (Me (Q ₁ ; Q ₃) или M±m) Main group, n=90 (Me (Q ₁ ; Q ₃) or M±m)	Группа сравнения, n=40 (Me (Q ₁ ; Q ₃) или M±m) Comparison group, n=40 (Me (Q ₁ ; Q ₃) or M±m)
StD САД за сутки, мм рт. ст. StD of 24-hour systolic blood pressure, mm Hg	16 (13; 19)*	12,5 (9,5; 16,5)
StD САД днем, мм рт. ст. StD of systolic day-time blood pressure, mm Hg	$15,5 \pm 0,6^{**}$	$12,10 \pm 0,68$
StD САД ночью, мм рт. ст. StD of systolic night-time blood pressure, mm Hg	12 (10,0; 16,1)*	11 (6; 15)
StD ДАД за сутки, мм рт. ст. StD of 24-hour diastolic blood pressure, mm Hg	$11,90 \pm 0,45^{**}$	$9,00 \pm 0,47$
StD ДАД днем, мм рт. ст. StD of diastolic day-time blood pressure, mm Hg	$11,40 \pm 0,45^{**}$	$8,20 \pm 0,45$
StD ДАД ночью, мм рт. ст. StD of diastolic night-time blood pressure, mm Hg	9 (6; 12)*	7 (4,0; 9,5)
StD СрАД за сутки, мм рт. ст. StD of 24-hour mean blood pressure, mm Hg	12 (10; 15)**	9 (7; 12)
StD СрАД днем, мм рт. ст. StD of mean day-time blood pressure, mm Hg	$11,80 \pm 0,42^{**}$	$8,80 \pm 0,47$
StD СрАД ночью, мм рт. ст. StD of mean night-time blood pressure, mm Hg	9,8 (7; 13)*	7,5 (5,5; 10,5)
СУП САД, мм рт. ст./ч Rate of morning systolic blood pressure rise, mm Hg/hour	23,76 (12,08; 35,08)*	11,72 (7,05; 25)
СУП ДАД, мм рт. ст./ч Rate of morning diastolic blood pressure rise, mm Hg/hour	14,15 (7,50; 22,59)*	9,63 (5,75; 16,56)

Примечание. * – $p<0,05$ по отношению к группе сравнения; ** – $p<0,001$ по отношению к группе сравнения.

Note. * – the differences are significant in contrast to the comparison group ($p<0.05$); ** – the differences are significant in contrast to the comparison group ($p<0.001$).

Учитывая тот факт, что в ранние утренние часы происходит наибольшее количество сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, злокачественные аритмии и эпизоды безболевой ишемии миокарда, мы провели анализ скорости утреннего подъема САД и ДАД у пациентов с коморбидностью. При этом у них удалось выявить статистически значимое увеличение данных показателей. Так, СУП САД у пациентов с ХОБЛ была значительно выше по сравнению с показателем у пациентов только с АГ и составила 23,76 (12,08; 35,08) мм рт. ст./ч, в группе сравнения этот показатель был на

уровне 11,72 (7,05; 25) мм рт. ст./ч ($p=0,0039$). СУП ДАД у пациентов основной группы была также выше – 14,15 (7,5; 22,59) мм рт. ст./ч, в группе сравнения – 9,63 (5,75; 16,56) мм рт. ст./ч ($p=0,03$).

Также нами оценена суточная динамика АД, изучена степень ночного снижения систолического АД и выявлен ряд особенностей для пациентов с ХОБЛ. Так, нормальные показатели (снижение САД ночью на 10–20 %, профиль dipper) были отмечены только в 16,7 % случаев (15 пациентов) в основной группе и в 40 % случаев (16 пациентов) в группе сравнения ($p=0,011$) (рис. 1).

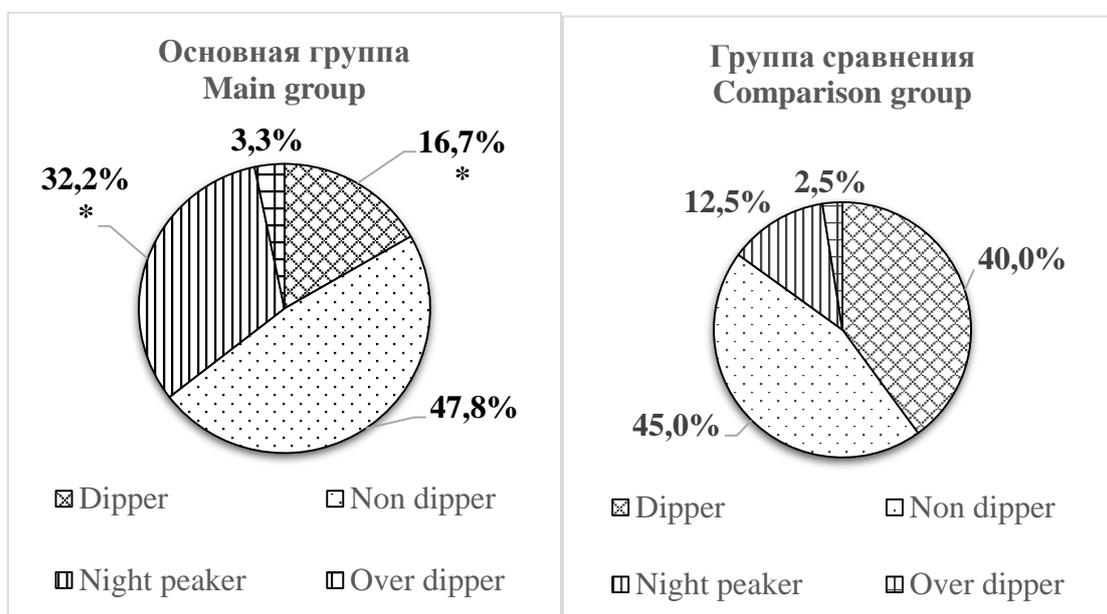


Рис. 1. Суточные профили САД у пациентов основной группы и группы сравнения (* – статистически значимые отличия по сравнению с группой сравнения ($p<0,05$))

Fig. 1. 24-hour SAD profiles in patients of the main and comparison groups (* – the differences are significant in contrast to the comparison group ($p<0,05$))

При этом в двух группах преобладали лица с недостаточным снижением САД ночью: профиль non-dipper в основной группе выявлен у 43 (47,8 %) пациентов, в группе сравнения – у 18 (45 %) больных ($p>0,05$). Доля пациентов с ночным повышением САД (профиль night-peaker) была значительно выше в группе пациентов с ХОБЛ: 32,2 % (29 пациентов) по сравнению с 12,5 % (5 пациентов) второй группы ($p=0,024$). Важно, что при этом у больных ХОБЛ было почти в три раза больше суммарных случаев ночной гипертензии (профили

non-dipper и night-peaker) – 80 % (72 пациента), а у пациентов только с АГ ночная гипертензия наблюдалась в 57,5 % случаев (23 пациента) ($p=0,018$). Количество лиц с чрезмерным снижением САД ночью (профиль over-dipper) не отличалось в исследуемых группах. Патологические типы суточной кривой у пациентов с коморбидностью также описаны в исследованиях В.С. Задионченко, М.Н. Балабиной, Т.В. Адашевой, Н.А. Кароли, Е.Д. Баздырева и других [15, 17–20], что свидетельствует о воспроизводимости результатов и

подчеркивает необходимость более тщательного наблюдения за такими пациентами, индивидуального подхода в назначении антигипертензивной терапии с учетом суточной динамики АД и строгого контроля за состоянием органов-мишеней.

Выводы:

1. У больных с сочетанием АГ и ХОБЛ зафиксировано статистически значимое увеличение значений среднесуточных и средненочных показателей САД и СрАД ($p < 0,05$), среднесуточного, среднедневного и средненочного ИНД для САД ($p < 0,001$, $p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно), СрАД ($p = 0,001$, $p < 0,05$ и $p < 0,05$) и среднесуточного ИНД для ДАД ($p = 0,02$) по сравнению с пациентами, не имеющими ХОБЛ.

2. Больные с коморбидностью отличались от больных группы сравнения более высокими значениями среднесуточного и средненочного PsАД ($p < 0,05$), имели повышенную суточную, дневную и ночную StD САД ($p = 0,001$, $p = 0,0009$, $p = 0,01$ соответственно), ДАД ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,02$) и СрАД ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$), а также у них наблюдалось увеличение СУП САД ($p = 0,0039$) и СУП ДАД ($p = 0,03$) по сравнению с больными только АГ.

3. Суточная динамика артериального давления у пациентов с ХОБЛ характеризовалась преобладанием патологических типов суточной кривой АД, более высокой частотой профиля night-peaker по сравнению с больными только АГ ($p = 0,018$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Williams B., Giuseppe M., Wilko S., Enrico A.R., Michel A., Michel B., Denis L.C., Antonio C., Giovanni de S., Anna D., Thomas K., Felix M., Josep R., Luis R., Alberto Z., Mary K., Sverre E.K., Reinhold K., Stephane L., Gregory Y.H.L., Richard M., Krzysztof N., Frank R., Roland E.S., Evgeny S., Costas T., Victor, Ileana D. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European heart journal. 2018; 39 (33): 3021–3104.
2. Перепеч Н.Б., Чазова И.Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31.
3. Вялова М.О., Шварц Ю.Г. Артериальная гипертензия и показатели кардиоваскулярного риска у лиц среднего и пожилого возраста, занимающихся спортом. Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2019; 2 (21): 36–44.
4. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А., Барбараш О.Н., Гарганеева Н.П., Доцицин В.Л., Драпкина О.М., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В., Лила А.М., Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Миллер О.Н., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Рунихина Н.К., Сайганов С.А., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Уринский А.М., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5–56.
5. Самородская И.В., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. «Парадокс» факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Фокус на курение. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (1): 90–99.
6. Костюченко Г.И., Вьюн О.Г., Костюченко Л.А. Анализ эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией. Здоровье и образование в XXI веке. 2018; 20 (2): 46–49.
7. Вербовой А.Ф., Цанава И.А. Полиморбидный пациент. Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2018; 6 (36): 65–71.
8. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В., Нуралиева Г.С., Байтемерова И.В. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2019; 29 (1): 35–42.
9. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Адашева Т.В. Артериальная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких. М.: Аанархасис; 2005. 172.
10. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 54–61.

11. Климova А.А., Амбатьелло Л.Г., Смолякова Е.В., Нистор С.Ю., Зыков К.А., Чазова И.Е. Проблемы раннего выявления бронхообструктивной патологии у кардиологических больных. Обзор специализированных респираторных опросников и особенности их применения у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 38–44.
12. Зарубина Е.Г., Шалдыбина Ю.Э., Прохоренко И.О. Влияние нарушений микроциркуляции у пациентов со среднетяжелым течением хронической обструктивной болезни легких и системной артериальной гипертензии на кислотно-щелочной и газовый баланс крови. Клиническая медицина. 2018; 96 (8): 729–734.
13. Григорьева Н.Ю., Майорова М.В., Королёва М.Е., Самолюк М.О. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2019; 91 (1): 43–47.
14. Попкова А.С., Сметнева Н.С., Игонина Н.П., Голобородова И.В., Голобородова И.В., Серегин А.А., Малышев И.Ю., Попкова А.М. Особенности показателей артериального давления по данным суточного мониторирования у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Современные проблемы науки и образования. 2013; 5: 361–361.
15. Балабина Н.М., Семенова Н.С. Оценка влияния уровня С-реактивного белка на формирование артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. Инновационные технологии в фармации. 2017; 4: 174–177.
16. Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С., Кошляевская Я.Н., Деев А.Д. Различные виды вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и хроническими болезнями нижних дыхательных путей. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (6): 816–825.
17. Задионченко В.С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Русский медицинский журнал. 2003; 11 (9): 535–538.
18. Баздырев Е.Д., Герасимова Е.Б. Сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Клиницист. 2014; 1: 22–27.
19. Кароли Н.А., Сергеева В.А. Суточное мониторирование артериального давления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009; 5 (1): 64–67.
20. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Павлов С.В., Федорова И.В., Мацневич М.В., Порывкина О.Н., Ли В.В., Миронова М.А. Органопротективные и плейотропные эффекты амлодипина у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2010; 9 (3): 165–171.

Поступила в редакцию 26.08.2019; принята 08.11.2019.

Авторский коллектив

Бубнова Марина Андреевна – аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295023, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: marina.ganzena@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-4510>.

Крючкова Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051 Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: kryuchkova62@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>.

Образец цитирования

Бубнова М.А., Крючкова О.Н. Особенности суточных показателей артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне хронической обструктивной болезни легких. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 1: 31–41. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-31-41.

CHARACTERISTICS OF 24-HOUR BLOOD PRESSURE INDICATORS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

M.A. Bubnova, O.N. Kryuchkova

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Patients with hypertension (HT) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have a high risk of cardiovascular complications. Up to now, there is no optimal strategy for combined antihypertensive therapy. Still, the data of 24-hour blood pressure monitoring (BPM) are important while choosing treatment tactics.

The aim of the paper is to study the features of indicators in patients with arterial hypertension (AH) and COPD.

Materials and methods. 130 patients with HT were included in the study. The main group (n=90) included comorbid patients with HT and COPD, their average age was 61.30±1.01; the comparison group (n=40) consisted of patients with HT, their average age was 59.10±1.53. All patients underwent 24-hour BPM.

Results. Comorbid patients revealed an increase in the mean 24-hour and night systolic and mean arterial pressure values as well as a significant increase in the load index of systolic, diastolic and mean arterial pressure. Also, comorbid patients demonstrated higher blood pressure in contrast to the patients of the comparison group. They had increased systolic, diastolic and mean blood pressure variability and a quicker rate of morning blood pressure rise. According to 24-hour blood pressure dynamics, pathological types of the 24-hour blood pressure curve, a higher frequency of the night-peaker profile dominated in patients with COPD if compared to patients with HT.

Conclusion. The obtained data indicated a high risk of cardiovascular complications in comorbid patients, early target organ damage and an unfavorable disease prognosis. It means that both further study of hypertension clinical course in such patients and personalization of antihypertensive therapy are relevant.

Keywords: hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, 24-hour monitoring, blood pressure.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Williams B., Giuseppe M., Wilko S., Enrico A.R., Michel A., Michel B., Denis L.C., Antonio C., Giovanni de S., Anna D., Thomas K., Felix M., Josep R., Luis R., Alberto Z., Mary K., Sverre E.K., Reinhold K., Stephane L., Gregory Y.H.L., Richard M., Krzysztof N., Frank R., Roland E.S., Evgeny S., Costas T., Victor, Ileana D. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018; 39 (33): 3021–3104.
2. Perepech N.B., Chazova I.E. Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertenzii [Clinical guidelines. Evaluation and treatment of high blood pressure]. *Sistemnye gipertenzii*. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian).
3. Vyalova M.O., Shvarts Yu.G. Arterial'naya gipertenziya i pokazateli kardiovaskulyarnogo riska u lits srednego i pozhilogo vozrasta, zanimayushchikhsya sportom [Arterial hypertension and cardiovascular risk score in middle-aged and elderly people doing sports and physical training]. *Kardiologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2019; 2 (21): 36–44 (in Russian).
4. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A., Barbarash O.N., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Drapkina O.M., Dudinskaya E.N., Kotovskaya Yu.V., Lila A.M., Mamedov M.N., Mardanov B.U., Miller O.N., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Runikhina N.K., Sayganov S.A., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Urinskiy A.M., Shal'nova S.A. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Klinicheskie rekomendatsii [Comorbidity in clinical practice. Clinical guidelines]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017; 16 (6): 5–56 (in Russian).

5. Samorodskaya I.V., Bazdyrev E.D., Barbarash O.L. «Paradoks» faktorov riska razvitiya serdechno-sosudistyykh zabolevaniy. Fokus na kurenie [Cardiovascular risk factor paradox. Focus on smoking]. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy*. 2019; 8 (1): 90–99 (in Russian).
6. Kostyuchenko G.I., V'yun O.G., Kostyuchenko L.A. Analiz effektivnosti gipotenzivnoy terapii v gruppe patsientov molodogo vozrasta v svyazi s polimorfizmom genov, assotsirovannykh s arterial'noy gipertenziey [Antihypertensive therapy potential in a group of young patients with hypertension-associated genetic polymorphism]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2018; 20 (2): 46–49 (in Russian).
7. Verbovoy A.F., Tsanova I.A. Polimorbidnyy patsient [Multimorbid patient]. *Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'e*. 2018; 6 (36): 65–71 (in Russian).
8. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Neklyudova G.V., Nuralieva, G.S., Baytemerova I.V. Vliyanie soputstvuyushchikh serdechno-sosudistyykh zabolevaniy na techenie i prognoz khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Impact of cardiovascular comorbidity on course and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (1): 35–42 (in Russian).
9. Zadionchenko V.S., Pogonchenkova I.V., Adasheva T.V. *Arterial'naya gipertoniya pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh* [Arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease]. Moscow: Aanarkhasis; 2005. 172 (in Russian).
10. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkikh i komorbidnye serdechno-sosudistyye zabolevaniya: vzglyad s pozitsiy rekomendatsiy [Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular diseases: Guidelines]. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (1): 54–61 (in Russian).
11. Klimova A.A., Ambat'ello L.G., Smolyakova E.V., Nistor S.Yu., Zykov K.A., Chazova I.E. Problemy rannego vyyavleniya bronkhoobstruktivnoy patologii u kardiologicheskikh bol'nykh. Obzor spetsializirovannykh respiratornykh oprosnikov i osobennosti ikh primeneniya u patsientov s sochetannoy serdechno-sosudistoy i bronkhoobstruktivnoy patologiyey [Early detection of broncho-obstructive syndrome in cardiovascular patients. Review of specialized respiratory questionnaires and their use in patients with comorbid cardiovascular and broncho-obstructive pathologies]. *Sistemnyye gipertenzii*. 2018; 15 (1): 38–44 (in Russian).
12. Zarubina E.G., Shaldybina Yu.E., Prokhorenko I.O. Vliyanie narusheniy mikrotsirkulyatsii u patsientov so srednetyazhelym techeniem khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i sistemnoy arterial'noy gipertenzii na kislotno-shchelochnoy i gazovyy balans krovi [Effect of microcirculation disorders in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease and systemic arterial hypertension on acid-base and gas blood balance]. *Klinicheskaya meditsina*. 2018; 96 (8): 729–734 (in Russian).
13. Grigor'eva N.Yu., Mayorova M.V., Koroleva M.E., Samolyuk M.O. Osobennosti formirovaniya i razvitiya serdechno-sosudistyykh zabolevaniy u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Cardiovascular disease formation and development in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91 (1): 43–47 (in Russian).
14. Popkova A.S., Smetneva N.S., Igonina N.P., Goloborodova I.V., Goloborodova I.V., Seregin A.A., Malyshev I.Yu., Popkova A.M. Osobennosti pokazateley arterial'nogo davleniya po dannym sutochnogo monitorirovaniya u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Characteristics of blood pressure indicators according to 24-hour monitoring in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 5: 361–361 (in Russian).
15. Balabina N.M., Semenova N.S. Otsenka vliyaniya urovnya S-reaktivnogo belka na formirovanie arterial'noy gipertonii pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Assessment of C-reactive protein level on arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease]. *Innovatsionnyye tekhnologii v farmatsii*. 2017; 4: 174–177 (in Russian).
16. Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Kurekhyan A.S., Koshelyaevskaya Ya.N., Deev A.D. Razlichnyye vidy variabel'nosti arterial'nogo davleniya u bol'nykh arterial'noy gipertoniey i khronicheskimi boleznyami nizhnikh dykhatel'nykh putey [Different types of blood pressure variability in hypertensive patients with chronic lower respiratory tract diseases]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018; 14 (6): 816–825 (in Russian).
17. Zadionchenko B.C. Kliniko-funktsional'nye osobennosti arterial'noy gipertonii u bol'nykh khronicheskimi obstruktivnymi boleznyami legkikh [Clinical and functional characteristics of arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2003; 11 (9): 535–538 (in Russian).

18. Bazdyrev E.D., Gerasimova E.B. Serdechno-sosudistye faktory riska u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Cardiovascular risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinitsist*. 2014; 1: 22–27 (in Russian).
19. Karoli N.A., Sergeeva V.A. Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davleniya u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [24-hour blood pressure monitoring in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2009; 5 (1): 64–67 (in Russian).
20. Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Pavlov S.V., Fedorova I.V., Matsievich M.V., Poryvkina O.N., Li V.V., Mironova M.A. Organoprotektivnye i pleyotropnye efekty amlodipina u bol'nykh arterial'noy gipertoniey i khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Organoprotective and pleiotropic effects of amlodipine in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease]. *Serdts: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey*. 2010; 9 (3): 165–171 (in Russian).

Received 26 August 2019; accepted 08 November 2019.

Information about the authors

Bubnova Marina Andreevna, Post-Graduate Student, Chair of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medicine (Family Medicine), Department for Top-Qualification Training of Health Personnel and Further Professional Education, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295023, Russia, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7; e-mail: marina.ganzena@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-4510>.

Kryuchkova Ol'ga Nikolaevna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medicine (Family Medicine), Department for Top-Qualification Training of Health Personnel and Further Professional Education, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295023, Russia, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7; e-mail: kryuchkova62@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>.

For citation

Bubnova M.A., Kryuchkova O.N. Osobennosti sutochnykh pokazateley arterial'nogo davleniya u patsientov s arterial'noy gipertenziey na fone khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Characteristics of 24-hour blood pressure indicators in patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2020; 1: 31–41. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-31-41 (in Russian).

УДК 616-08-039.11

DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-42-52

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АНЕМИЕЙ

Т.С. Голубцова, А.Б. Песков, С.В. Пескова,
М.П. Маркевич, В.В. Гноевых, И.Р. Керова, С.А. Прибылова

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

Анемия встречается у 30–70 % больных, страдающих ревматоидным артритом (РА). Наиболее частой причиной снижения уровня гемоглобина крови является хроническое воспаление. Гипербарическая оксигенация (ГБО) способствует уменьшению активности хронического воспалительного процесса, выраженности гипоксии и стимулирует эритропоэз, следовательно, применение ГБО можно рассматривать как один из перспективных методов лечения анемии хронического воспаления.

Цель работы – провести сравнительный анализ эффективности комплексной терапии пациентов, страдающих ревматоидным артритом, с включением курса гипербарической оксигенации на фоне анемии и при нормальном значении уровня гемоглобина крови.

Материалы и методы. Для оценки целесообразности проведения курса ГБО у больных, страдающих РА с сопутствующей анемией, проведен динамический анализ показателей активности РА и локального воспаления в суставе у 120 пациентов (30 пациентов получили лечение по стандартной схеме, 30 больных дополнительно прошли 1 сеанс ГБО и 60 пациентов прошли 5 сеансов ГБО при 1,3 атм в течение 40 мин). Пациенты, прошедшие курс ГБО, были разделены на две подгруппы: с нормальным и сниженным уровнем гемоглобина.

Результаты. На 14-й день госпитализации у всех пациентов отмечали регресс клинических проявлений артрита. Снижение показателей активности РА и локального воспаления в суставе у пациентов, прошедших курс ГБО, происходило быстрее, чем у больных, получивших лечение по стандартной схеме, и пациентов, прошедших один сеанс ГБО. Более высокие результаты лечения получены у больных с сопутствующей анемией по сравнению с пациентами с нормальными значениями гемоглобина, что подтверждено значимым снижением острофазовых показателей крови (СОЭ и СРБ) и индексов активности РА (ООАВ, ООАБ, CDIA, SDIA и DAS28).

Выводы. Включение курса ГБО в стандартную схему терапии РА повышает эффективность стационарного лечения. Наиболее выраженный эффект наблюдается у больных с РА и анемией.

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, ревматоидный артрит, анемия.

Введение. Согласно данным литературы, анемия встречается у 30–70 % больных, страдающих ревматоидным артритом (РА) [1–4]. Причинами анемии могут быть дефицит факторов гемопоэза (железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты), аутоиммунные процессы (аутоиммунная гемолитическая анемия), токсическое действие лекарственных средств (апластическая анемия). Но наиболее частой причиной снижения уровня гемоглобина крови у пациентов с РА является хроническое воспаление (анемия хронического воспаления) [1, 3, 5–8]. Анемию хронического воспаления многие авторы рассматривают как системное проявление РА, так как она является следствием воспалительного процесса, и тя-

жесть анемии напрямую связана со степенью активности заболевания. Анемия, в свою очередь, способствует поддержанию и прогрессированию хронического воспаления [2, 9, 10].

Известно, что гипербарическая оксигенация (ГБО) способствует уменьшению активности хронического воспалительного процесса [11–13] и выраженности гипоксии [11], а также стимулирует эритропоэз [14–17], следовательно, применение гипербарического кислорода можно рассматривать как один из перспективных методов лечения анемии хронического воспаления.

Так как существует тесная взаимосвязь между уровнем гемоглобина крови и активностью воспалительного процесса, а ГБО спо-

способствует снижению выраженности воспаления, то можно предположить, что эффективность комплексного лечения РА с включением курса ГБО зависит от уровня гемоглобина крови.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ эффективности комплексной терапии пациентов, страдающих ревматоидным артритом, с включением курса гипербарической оксигенации на фоне анемии и при нормальном значении уровня гемоглобина крови.

Материалы и методы. Проведено поисковое, контролируемое, проспективное исследование с применением рандомизации, в которое было включено 120 больных РА, находившихся на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница: 60 пациентов, прошедших дополнительно к стандартной схеме терапии курс из 5 сеансов ГБО (группа 1); 30 пациентов, прошедших единственный сеанс ГБО в дополнение к стандартной схеме лечения (группа 2); 30 чел., получивших терапию РА без включения сеансов ГБО (группа 3). Респонденты в группе 1 были дополнительно разделены на две подгруппы с учетом уровня гемоглобина крови на момент госпитализации: 28 чел. с уровнем гемоглобина крови менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин (подгруппа А) и 32 чел. с уровнем гемоглобина крови более 120 г/л у женщин и более 130 г/л у мужчин (подгруппа В).

Средний возраст респондентов в подгруппе 1А составил $53,0 \pm 5,5$ года, в подгруппе 1В – $54,0 \pm 5,8$ года, в группе 2 – $55,0 \pm 7,2$ года, в группе 3 – $53,0 \pm 6,9$ года.

Критерии включения: диагноз РА, верифицированный на основании диагностических критериев EULAR/ACR 2010 [19].

Критерии невключения: острые респираторные заболевания; онкологические заболевания; артериальная гипертензия 3-й степени; клаустрофобия; наличие недренируемых воздушных полостей; нарушение проходимости евстахиевых труб и каналов, соединяющих придаточные пазухи носа с внешней средой; эпилепсия.

Участники исследования прошли курс стационарного лечения в течение 14 дней с применением схем терапии, рекомендован-

ных European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology (EULAR/ACR) [18]. Все респонденты принимали базисные противовоспалительные препараты (метотрексат или лефлуномид), 14 % получали генно-инженерные противовоспалительные препараты (ритуксимаб, инфликсимаб) и 29 % пациентов – низкие дозы глюкокортикостероидов (преднизолон 7,5 мг). Структура диагноза и схемы лечения были сопоставимы в исследуемых группах.

Пациентам 1-й и 2-й групп на 2–3-й день госпитализации проводили первый/единственный сеанс ГБО в одноместных медицинских бароаппаратах «БЛКС 301» или «ОКА МТ» при давлении 0,3 ати (атмосфера техническая избыточная) и времени экспозиции 30 мин (режим изопрессии). Непосредственно перед первым/единственным сеансом ГБО, а также на 5-й и 10-й дни от начала лечения гипербарическим кислородом и в соответствующие сроки госпитализации у пациентов группы 3 проводили оценку активности РА и локального воспаления в исследуемых суставах. Активность РА оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы по показателям «Общая оценка активности болезни врачом» (ООАВ) и «Общая оценка активности болезни больным» (ООАБ); проводили подсчет числа болезненных и припухших суставов (ЧБС и ЧПС) с последующим расчетом индексов активности – Simple Disease Activity Index (SDIA), Clinical Disease Activity Index (CDIA) и Disease Activity Score-28 (DAS28) [20].

Локальное воспаление в области афферированного сустава оценивали по сумме трех показателей: отека, гиперемии, гипертермии (каждый показатель оценивали по 5-балльной системе: 0 – признак отсутствует; 1 – признак выражен незначительно; 2 – признак выражен слабо; 3 – признак выражен умеренно; 4 – признак выражен значительно; 5 – признак резко выражен) [21].

Статистическую обработку осуществляли средствами параметрической и непараметрической статистики с использованием системы Statistica 6.1. Достоверность различий рассчитывали с применением t-критерия Стьюдента (t-тесты для связанных и несвязанных случаев) и Cochrane Q-теста для оценки однород-

ности выборки. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез – $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Работа не противоречит этическим нормам, принятым для клинических исследований (заключение комиссии по этике биомедицинских исследований ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» № 9 от 21 сентября 2017 г.).

Результаты и обсуждение. Проведен сравнительный анализ динамики активности РА и локального воспаления в аффектированном суставе у пациентов, прошедших курс лечения согласно стандартам оказания медицинской помощи больным РА, и у пациентов, получивших дополнительно один либо пять сеансов ГБО («подгруппа А» vs «группа 2», «подгруппа А» vs «группа 3», «подгруппа В» vs «группа 2», «подгруппа В» vs «группа 3», «подгруппа А» vs «подгруппа В»); t-тест для несвязанных случаев). Результаты представлены в табл. 1–3.

К окончанию срока госпитализации у всех пациентов отмечали регресс клинических проявлений артрита в виде уменьшения болевого синдрома, числа болезненных и припухших суставов, отека параартикулярных тканей, локальной гипертермии и гиперемии.

В ходе динамического анализа выявлено, что у пациентов, прошедших курс из 5 сеансов ГБО, уже на 5-й день госпитализации отмечалось значимое снижение ЧБС, ЧПС, ООАВ, ООАБ, отека и гипертермии в области аффектированного сустава и индекса активности CDAI.

В ходе межгруппового анализа эффективности терапии РА на 5-е сут госпитализации установлено, что результативность лечения в подгруппе пациентов с сопутствующей анемией, прошедших курс ГБО, была выше по показателям ЧПС, ООАВ, ООЗБ и CDAI, чем у больных с нормальным уровнем гемоглобина крови, получивших 5 сеансов ГБО, и пациентов, леченных по стандартной схеме терапии РА и прошедших один сеанс ГБО. Снижение активности воспаления в области аффектированного сустава на 5-й день госпитализации наблюдалось лишь в группе пациентов, прошедших 5 сеансов ГБО. Зависимости

эффективности комплексной терапии с включением курса ГБО по показателям локального воспаления в суставе от наличия либо отсутствия сопутствующей анемии на 5-е сут не выявлено.

Сравнительный анализ показателей активности РА и локального воспаления в суставе на 5-й и 10-й день стационарного лечения позволил установить снижение активности РА в группе пациентов, получивших лечение по стандартной схеме с включением курса из 5 сеансов ГБО и сниженным уровнем гемоглобина крови, по показателям ЧБС, ЧПС, ООАВ и индексу активности CDAI. В группе пациентов, прошедших курс ГБО и имеющих показатели гемоглобина крови в пределах референтных значений, наблюдалось снижение активности РА лишь по одному показателю (ООАБ). При оценке динамики локального воспаления в суставе по всем исследуемым показателям получены положительные результаты терапии. В ходе межгруппового анализа выявлено значимое различие всех исследуемых показателей активности РА и локального воспаления в суставе в группах пациентов, прошедших дополнительно к основному лечению курс ГБО, что свидетельствует о благоприятном влиянии ГБО на результативность комплексной терапии РА. Эффективность комплексного лечения в подгруппе А была выше, чем в подгруппе В, по показателям ООАБ, лабораторной активности (СОЭ и СРБ) и индексам активности CDAI и SDAI.

Следует обратить внимание на тот факт, что на 5-й день госпитализации у пациентов в подгруппе А отмечалось более значимое снижение ЧПС, ООАВ и CDAI, чем у пациентов в подгруппе В, в то время как на 10-й день лечения перечисленные показатели не имели значимых различий. Выявленный феномен, с нашей точки зрения, может быть связан с недостаточным количеством сеансов, предоставляемых на курс ГБО, так как известно, что чем чаще и продолжительнее курсы ГБО, тем более длительным и выраженным является эффект лечебного последствия [14]. Для уточнения оптимального количества сеансов на курс ГБО и частоты проведения этих курсов у больных РА необходимы дополнительные исследования.

Таблица 1
Table 1Динамика показателей активности ревматоидного артрита
Rheumatoid arthritis activity indices

Показатель Parameters		Группа 1 (n=60) Group 1 (n=60)		Группа 2 (n=30) Group 2 (n=30)	Группа 3 (n=30) Group 3 (n=30)
		Подгруппа А (n=28) Subgroup A (n=28)	Подгруппа В (n=32) Subgroup B (n=32)		
ЧБС Number of painful joints	2-й день Day 2	11,0±5,3	10,2±3,9	11,0±5,0	10,9±4,8
	5-й день Day 5	6,7±3,7 ¹	7,8±2,9 ¹	8,7±3,6*	8,8±3,4*
	10-й день Day 10	5,3±2,8 ^{1; 2}	5,8±2,0 ¹	8,1±2,9 ^{1; * ■}	8,0±2,7 ^{1; *}
ЧПС Number of swollen joints	2-й день Day 2	6,7±4,6	6,1±2,9	6,8±4,1	6,6±3,9
	5-й день Day 5	3,1±2,6 ¹	4,2±2,6 ^{1; *}	4,9±3,1*	4,8±3,3*
	10-й день Day 10	1,6±1,6 ^{1; 2}	2,1±1,5 ¹	4,1±2,7 ^{1; * ■}	4,3±2,2 ^{1; * ■}
ООАВ, мм Assessment of disease activity (by a doctor), mm	2-й день Day 2	6,0±1,0	6,1±1,0	6,1±0,9	6,3±0,8
	5-й день Day 5	5,0±0,9 ¹	5,5±0,8 ^{1; *}	5,8±0,9*	5,7±1,0*
	10-й день Day 10	4,3±1,0 ¹	4,4±0,9 ¹	5,1±0,7 ^{1; * ■}	5,0±0,9 ^{1; * ■}
ООАВ, мм Assessment of disease activity (by a patient), mm	2-й день Day 2	7,0±1,1	6,9±1,0	6,9±1,0	7,1±1,2
	5-й день Day 5	5,7±1,0 ¹	6,2±1,0 ^{1; *}	6,7±1,1*	6,5±1,2*
	10-й день Day 10	4,6±0,8 ^{1; 2}	5,3±1,0 ^{1; 2; *}	6,0±0,9 ^{1; * ■}	6,1±0,8 ^{1; * ■}

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3:

¹ – достоверное ($p < 0,05$) различие с показателем в день проведения первого/единственного сеанса ГБО по t-тесту для несвязанных случаев;

² – достоверное ($p < 0,05$) различие с показателем на 5-й день от первого/единственного сеанса ГБО по t-тесту для несвязанных случаев;

* – достоверное ($p < 0,05$) различие с показателями в подгруппе А по t-тесту для несвязанных случаев;

■ – достоверное ($p < 0,05$) различие с показателями в подгруппе В по t-тесту для несвязанных случаев.

Note. The designations in Tables 2 and 3 are the same:

¹ – the differences are significant compared with the data on Day 2 ($p \leq 0.05$);

² – the differences are significant compared with the data on Day 5 ($p \leq 0.05$);

* – the differences are significant compared with Subgroup A ($p \leq 0.05$);

■ – the differences are significant compared with Subgroup B ($p \leq 0.05$).

Таблица 2

Table 2

Динамика лабораторных показателей и индексов активности ревматоидного артрита

Rheumatoid arthritis activity indices and laboratory indices

Показатель Parameters		Группа 1 (n=60) Group 1 (n=60)		Группа 2 (n=30) Group 2 (n=30)	Группа 3 (n=30) Group 3 (n=30)
		Подгруппа А (n=28) Subgroup A (n=28)	Подгруппа В (n=32) Subgroup B (n=32)		
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	2-й день Day 2	26,4±16,2	23,3±13,9	24,2±14,4	25,1±13,7
	10-й день Day 10	11,7±5,0 ¹	10,9±3,0 ¹ ; *	14,3±4,7 ¹ ; * ■	13,8±4,4 ¹ ; * ■
СРБ, мг/л CRP, mg/l	2-й день Day 2	12,1±7,2	13,5±6,6	13,3±6,5	12,4±6,9
	10-й день Day 10	4,0±1,1 ¹	4,1±1,2 ¹ *	6,3±1,8 ¹ ; * ■	5,8±1,3 ¹ ; * ■
SDAI	2-й день Day 2	43,0±17,2	42,8±13,3	44,0±15,3	44,0±15,5
	10-й день Day 10	19,9±6,3 ¹	22,2±5,4 ¹ ; *	29,7±7,8 ¹ ; * ■	27,7±7,7 ¹ ; *
CDAI	2-й день Day 2	30,9±11,1	29,3±7,8	30,8±10,1	30,6±9,9
	5-й день Day 5	20,6±7,4 ¹	23,8±6,4 ¹ ; *	26,1±7,7*	25,1±7,4*
	10-й день Day 10	15,8±5,3 ¹ ; 2	17,5±4,5 ¹	23,4±6,3 ¹ ; * ■	23,2±6,0 ¹ ; * ■
DAS 28	2-й день Day 2	5,7±1,1	5,5±0,9	5,6±1,0	5,6±1,1
	10-й день Day 10	3,9±0,8 ¹	4,0±0,6 ¹	4,8±0,8 ¹ ; * ■	4,7±0,9 ¹ ; * ■

Как известно, в основе терапевтического эффекта ГБО лежит значительное увеличение кислородной емкости жидких сред организма (кровь, лимфа, тканевая жидкость и т.д.), преимущественно за счет повышения растворения в них кислорода, что значительно увеличивает количество доставляемого к клеткам кислорода [11–14]. Это особенно важно в условиях снижения скорости кровотока в целом организме или в отдельных его участках, а также при уменьшении уровня гемоглобина крови [12, 13]. Следовательно, ГБО помогает компенсировать метаболические потребности организма в кислороде при гипоксии/анемии. С нашей точки зрения, данный факт объясняет

наиболее высокую эффективность комплексной терапии РА с включением в стандартную схему лечения курса ГБО у пациентов с сопутствующей анемией, так как сниженный уровень гемоглобина крови дополнительно усугубляет гипоксию в тканях суставов.

Таким образом, в ходе исследования подтверждена гипотеза о существовании зависимости результатов комплексной терапии РА с включением курса ГБО от наличия сопутствующей анемии. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности проведения курса ГБО у больных, страдающих РА, дополнительно к стандартной схеме терапии.

Таблица 3
Table 3

**Динамика активности воспаления в аффекированном суставе
у больных ревматоидным артритом**
Joint inflammation in patients with rheumatoid arthritis

Показатель Parameters		Группа 1 (n=60) Group 1 (n=60)		Группа 2 (n=30) Group 2 (n=30)	Группа 3 (n=30) Group 3 (n=30)
		Подгруппа А (n=28) Subgroup A (n=28)	Подгруппа В (n=32) Subgroup B (n=32)		
Отек Edema	2-й день Day 2	4,7±0,6	4,6±0,7	4,4±0,5	4,5±0,6
	5-й день Day 5	2,8±0,4 ¹	3,0±0,5 ¹	3,9±0,6* ■	3,8±0,7* ■
	10-й день Day 10	1,3±0,7 ^{1:2}	1,5±0,4 ^{1:2}	2,2±0,5 ^{1:2; * ■}	2,4±0,6 ^{1:2; * ■}
Гиперемия Hyperemia	2-й день Day 2	1,7±0,5	1,5±0,4	1,6±0,5	1,6±0,5
	5-й день Day 5	0,5±0,3 ¹	0,6±0,4 ¹	1,0±0,4* ■	1,2±0,3* ■
	10-й день Day 10	0 ^{1:2}	0 ^{1:2}	0 ^{1:2}	0 ^{1:2}
Гипертермия Hyperthermia	2-й день Day 2	3,0±0,5	2,9±0,3	2,8±0,4	2,8±0,4
	5-й день Day 5	1,2±0,3 ¹	1,4±0,3 ¹	2,2±0,5* ■	2,3±0,4* ■
	10-й день Day 10	0,3±0,2 ^{1:2}	0,4±0,2 ^{1:2}	0,8±0,3 ^{1:2; * ■}	0,9±0,4 ^{1:2; * ■}
Общая сумма баллов Total	2-й день Day 2	9,2±0,7	8,9±0,9	8,8±0,9	8,9±0,8
	5-й день Day 5	4,7±0,8 ¹	5,3±0,7 ¹	7,4±1,0* ■	7,8±0,9* ■
	10-й день Day 10	1,4±0,9 ^{1:2}	1,7±0,5 ^{1:2}	3,0±0,6 ^{1:2; * ■}	3,3±0,8 ^{1:2; * ■}

Выводы:

1. Включение курса ГБО в стандартную схему терапии больных, страдающих ревматоидным артритом, благоприятно влияет на результативность стационарного лечения. Уже на 5-й день госпитализации у пациентов, прошедших курс из 5 сеансов ГБО, наблюдали более выраженное уменьшение числа болезненных и припухших суставов, отека и гипертермии в области аффекированного сустава, показателей ООАВ, ООАБ и индекса активности CDAI, а к 10-му дню госпитализации –

всех исследуемых показателей активности РА и локального воспаления в суставе.

2. Результативность лечения в группе пациентов с сопутствующей анемией, прошедших курс ГБО, на 5-е сут госпитализации была выше, чем у больных с нормальным уровнем гемоглобина крови, получивших 5 сеансов ГБО, и пациентов, леченных по стандартной схеме терапии РА и прошедших только один сеанс ГБО, по показателям ЧПС, ООАВ, ООАБ и индексу активности CDAI. В группе пациентов, прошедших курс ГБО и

имеющих показатели гемоглобина крови в пределах референтных значений, на 5-е сут госпитализации наблюдали снижение активности РА лишь по одному показателю

(ООАБ). Следовательно, у пациентов, страдающих РА с сопутствующей анемией, включение курса ГБО в стандартную схему терапии наиболее целесообразно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Калинин Н.В., Шевелек А.Н. Анемия у больных ревматоидным артритом: особенности патогенеза, диагностики и лечения. Русский медицинский журнал. 2013; 21: 30–33.
2. Гармиш Е.А. Анемия хронического воспаления при ревматоидном артрите: патогенез и выбор терапии. Украинский ревматологический журнал. 2016; 1 (63): 39–41.
3. Калинин Н.В., Бахтеева Т.Д., Смирнова А.С., Ватутин Н.Т. Взаимосвязь между активностью ревматоидного артрита и патогенетическим вариантом анемии, осложняющим его течение. Украинский ревматологический журнал. 2011; 45 (3): 34–36.
4. Смирнова А.С. Дифференциальная диагностика анемии хронического заболевания и железодефицитной анемии у больных ревматоидным артритом. Матеріали 73-ї Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації». Донецьк; 2011. 125.
5. Криштон В.В., Пахрова О.А. Варианты перестроек гемореологических показателей у больных ревматоидным артритом. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014; 9: 63–69.
6. Bloxham E., Vagadia V., Scott K. Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? Postgrad. Med. J. 2011. 87: 596–600.
7. Nikolaisen C., Figenschau Y., Nossent J.C. The differentiation of anaemia in rheumatoid arthritis: parameters of iron-deficiency in an Indian rheumatoid arthritis population. Rheumatol. Int. 2008; 6: 507–511.
8. Santen S., Dongen-Lases E., Vegt F. Hcpidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. Arthritis & Rheumatism. 2011; 63: 3672–3680.
9. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. Онкогематология. 2016; 1 (11): 37–46.
10. Biddlestone J. The role of hypoxia in inflammatory disease (review). Int. J. Mol. Med. 2015; 35 (4): 859–869.
11. Каримова Л.А., Сафуанова Г.Ш. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении больных с диффузными заболеваниями печени. Медицинский вестник Башкортостана. 2014; 9 (4): 89–95.
12. Camporesi E.M., Bosco G. Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy. Undersea Hyperb. Med. 2014; 41 (3): 247–252.
13. Mitchell S., Bennett M. Unestablished indications for hyperbaric oxygen therapy. Diving Hyperb. Med. 2014; 44 (4): 228–234.
14. Леонов А.Н. Адаптационно-метаболическая теория гипербарической медицины. Гипербарическая физиология и медицина. 2005; 4: 1–32.
15. Шуров А.Г. Физиологические механизмы действия гипербарической оксигенации на организм спортсменов. Актуальные проблемы физической и специальной подготовки силовых структур. 2012; 3: 54–57.
16. Lukich V.L. Hyperbaric oxygenation in the comprehensive therapy of patients with rheumatoid arthritis (clinico-immunologic study). Int. J. Mol. Med. 2015; 35 (4): 859–869.
17. Systematic review: the safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for inflammatory bowel disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2014; 39: 1266–1275.
18. Бадюкин В.В. Диагностика и современная терапия ревматоидного артрита. Медицинский совет. 2010; 7/8: 42–46.
19. Каратеев Д.Е. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике. Научно-практическая ревматология. 2011; 1: 10–15.
20. Олюнин Ю.А. Боль при ревматоидном артрите. Особенности развития и методы коррекции. Современная ревматология. 2010; 2: 74–80.

21. Сравнительное открытое исследование по оценке эффективности и безопасности комбинированного использования биологически активной добавки капсул «АРТРО-АКТИВ» и масляного бальзама «АРТРО-АКТИВ» согревающего в сравнении со стандартной терапией нестероидными противовоспалительными препаратами при лечении остеоартроза коленного сустава (исследование АРАКТ-I). URL: http://www.diod.ru/pages/specinfo_artro_activ_03 (дата обращения: 11.11.2019).

Поступила в редакцию 01.10.2019; принята 12.12.2019.

Авторский коллектив

Голубцова Татьяна Сергеевна – ассистент кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ta.golubcova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4012-7375>.

Песков Андрей Борисович – доктор медицинских наук, профессор, декан факультета последипломного медицинского и фармацевтического образования, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: abp_sim@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7323-9934>.

Пескова Светлана Владимировна – преподаватель педиатрии, Медицинский колледж им. А.Л. Поленова ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: swpeskova@gmail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8104-4835>.

Маркевич Марина Петровна – кандидат фармацевтических наук, заместитель декана по фармации факультета последипломного медицинского и фармацевтического образования, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: marina.mp@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3721-6281>.

Гноевых Валерий Викторович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: valvik@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>.

Керова Ирина Ринатовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры последипломного образования и семейной медицины; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: i_kerova@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-7370>.

Прибылова Светлана Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: s.pribylova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4180-1499>.

Образец цитирования

Голубцова Т.С., Песков А.Б., Пескова С.В., Маркевич М.П., Гноевых В.В., Керова И.Р., Прибылова С.А. Гипербарическая оксигенация в комплексной терапии ревматоидного артрита у пациентов с сопутствующей анемией. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 1: 42–52. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-42-52.

HYPERBARIC OXYGENATION IN COMPLEX THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN PATIENTS WITH CONCOMITANT ANEMIA

T.S. Golubtsova, A.B. Peskov, S.V. Peskova,
M.P. Markevich, V.V. Gnoevykh, I.R. Kerova, S.A. Pribylova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Anemia occurs in approximately 30–70 % of patients with rheumatoid arthritis (RA). The most common cause of low hemoglobin level is chronic inflammation. Hyperbaric oxygenation (HBO) reduces the chronic inflammatory process, hypoxia severity and stimulates erythropoiesis. Therefore, HBO can be considered as one of the promising methods for treating anemia of chronic inflammation.

The primary objective of the study is to carry out the efficacy analysis of rheumatoid arthritis (RA) complex therapy using hyperbaric oxygenation (HBO) for comparison results in patients with anemia and with a normal hemoglobin level.

Materials and Methods. To assess the advisability of HBO in patients with RA and concomitant anemia, we analyzed indicators of RA activity and local joint inflammation in 120 patients. 30 patients were treated according to the standard scheme, 30 patients underwent one and 60 patients – five additional HBO sessions (1.3 atm during 40 min). Patients who underwent HBO were divided into two subgroups with normal and low hemoglobin levels.

Results. On the 14th day of inpatient hospitalization, we fixed decrease in RA activity indices in all groups. The decrease in the activity of RA and local joint inflammation in patients who underwent HBO was faster than in patients who were treated according to the standard scheme, and in patients who underwent only one HBO session. Better results were observed in patients with concomitant anemia compared with patients with normal hemoglobin level. It was confirmed by a significant decrease in acute-phase blood values (ESR and CRP) and RA activity indices (assessment of disease activity (by a doctor and by a patient), CDIA, SDIA and DAS28).

Conclusion. Additional HBO in complex RA therapy contributes to the efficacy of inpatient treatment. The most pronounced effect is observed in patients with both RA and anemia.

Keywords: hyperbaric oxygenation, rheumatoid arthritis, anemia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Vatutin N.T., Smirnova A.S., Kalinkina N.V., Shevelek A.N. Anemiya u bol'nykh revmatoidnym artritom: osobennosti patogeneza, diagnostiki i lecheniya [Anemia in patients with rheumatoid arthritis: Pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 21: 30–33 (in Russian).
2. Garmish E.A. Anemiya khronicheskogo vospaleniya pri revmatoidnom artrite: patogenez i vybor terapii [Anemia of chronic inflammation in rheumatoid arthritis: Pathogenesis and choice of therapy]. *Ukrainskiy revmatologicheskii zhurnal*. 2016; 1 (63): 39–41 (in Russian).
3. Kalinkina N.V., Bakhteeva T.D., Smirnova A.S., Vatutin N.T. Vzaimosvyaz' mezhdu aktivnost'yu revmatoidnogo artrita i patogeneticheskim variantom anemii, oslozhnyayushchim ego techenie [Correlation between rheumatoid arthritis and pathogenetic aggravating anemia]. *Ukrainskiy revmatologicheskii zhurnal*. 2011; 45 (3): 34–36 (in Russian).
4. Smirnova A.S. Differentsial'naya diagnostika anemii khronicheskogo zabolevaniya i zhelezodefitsitnoy anemii u bol'nykh revmatoidnym artritom [Differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in patients with rheumatoid arthritis]. *Materiali 73-i Mizhnarodnoi naukovopraktichnoi konferentsii molodikh vchenikh «Aktual'ni problemi klinichnoi, eksperimental'noi, profilaktichnoi meditsini, stomatologii ta farmatsii»* [Proceedings of the 73rd International Research-to-Practice Conference of Young Scientists “Topical Problems of Clinical, Experimental, Preventive Medicine, Dentistry and Pharmacy”]. Donetsk; 2011. 125 (in Russian).
5. Krishtop V.V., Pakhrova O.A. Varianty perestroek gemoreologicheskikh pokazateley u bol'nykh revmatoidnym artritom [Reconfiguration options for hemoreological parameters in patients with rheumatoid arthritis]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014; 9: 63–69 (in Russian).

6. Bloxham E., Vagadia V., Scott K. Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? *Postgrad. Med. J.* 2011; 87: 596–600.
7. Nikolaisen C., Figenschau Y., Nossent J.C. The differentiation of anaemia in rheumatoid arthritis: parameters of iron-deficiency in an Indian rheumatoid arthritis population. *Rheumatol. Int.* 2008; 6: 507–511.
8. Santen S., Dongen-Lases E., Vegt F. Hcpidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis & Rheumatisn.* 2011; 63: 3672–3680.
9. Rukavitsyn O.A. Anemiya khronicheskikh zabolovaniy: otdel'nye aspekty patogeneza i puti korrektsii [Anemia of chronic diseases: Certain aspects of pathogenesis and correction]. *Onkogematologiya.* 2016; 1 (11): 37–46 (in Russian).
10. Biddlestone J. The role of hypoxia in inflammatory disease (review). *Int J. Mol. Med.* 2015; 35 (4): 859–869.
11. Karimova L.A., Safuanova G.Sh. Giperbaricheskaya oksigenatsiya v kompleksnom lechenii bol'nykh s diffuznymi zabolovaniyami pecheni [Hyperbaric oxygenation in complex therapy of patients with diffuse liver diseases]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2014; 9 (4): 89–95 (in Russian).
12. Camporesi E.M., Bosco G. Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb. Med.* 2014; 41 (3): 247–252.
13. Mitchell S., Bennett M. Unestablished indications for hyperbaric oxygen therapy. *Diving Hyperb. Med.* 2014; 44 (4): 228–234.
14. Leonov A.N. Adaptatsionno-metabolicheskaya teoriya giperbaricheskoy meditsiny [Adaptive and metabolic theory of hyperbaric medicine]. *Giperbaricheskaya fiziologiya i meditsina.* 2005; 4: 1–32 (in Russian).
15. Shurov A.G. Fiziologicheskie mekhanizmy deystviya giperbaricheskoy oksigenatsii na organizm sportsmenov [Physiological influence of hyperbaric oxygenation on athletes]. *Aktual'nye problemy fizicheskoy i spetsial'noy podgotovki silovykh struktur.* 2012; 3: 54–57 (in Russian).
16. Lukich V.L. Hyperbaric oxygenation in the comprehensive therapy of patients with rheumatoid arthritis (clinico-immunologic study). *Int. J. Mol. Med.* 2015; 35 (4): 859–869.
17. Systematic review: the safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39: 1266–1275.
18. Badokin V.V. Diagnostika i sovremennaya terapiya revmatoidnogo artrita [Diagnosis and modern ways of rheumatoid arthritis therapy]. *Meditsinskiy sovet.* 2010; 7/8: 42–46 (in Russian).
19. Karateev D.E. Novye klassifikatsionnye kriterii revmatoidnogo artrita ACR/EULAR 2010 – shag vpered k ranney diagnostike [New classification criteria for rheumatoid arthritis ACR/EULAR 2010 – a step forward towards early diagnosis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2011; 1: 10–15 (in Russian).
20. Olyunin Yu.A. Bol' pri revmatoidnom artrite. Osobennosti razvitiya i metody korrektsii [Pain on rheumatoid arthritis. Development and corrective methods]. *Sovremennaya revmatologiya.* 2010; 2: 74–80 (in Russian).
21. Sravnitel'noe otkrytoe issledovanie po otsenke effektivnosti i bezopasnosti kombinirovannogo ispol'zovaniya biologicheskii aktivnoy dobavki kapsul «ARTRO-AKTIV» i maslyanogo bal'zama «ARTRO-AKTIV» sogrevayushchego v sravnenii so standartnoy terapiyey nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami pri lechenii osteoartroza kolennogo sustava (issledovanie ARAKT-I) [Comparative open-label study evaluating the efficacy and safety of the combined ARTRO-ACTIVE capsule and warming ARTRO-ACTIV oil balm use in comparison with standard therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee joint osteoarthritis therapy (ARAKT-I study)]. Available at: http://www.diod.ru/pages/specinfo_artro_activ_03 (accessed: 11.11.2019).

Received 01 October 2019; accepted 12 December 2019.

Information about the authors

Golubtsova Tatyana Sergeevna, Teaching Assistant, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: ta.golubcova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4012-7375>.

Peskov Andrey Borisovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Dean, Department of Postgraduate Medical and Pharmaceutical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: abp@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7323-9934>.

Peskova Svetlana Vladimirovna, Teacher of Pediatrics, Medical College, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: swpeskova@gmail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8104-4835>.

Markevich Marina Petrovna, Candidate of Sciences (Pharmacy), Deputy Dean, Department of Postgraduate Medical and Pharmaceutical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: marina.mp@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3721-6281>.

Gnoevykh Valeriy Viktorovich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Internal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: valvik@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>.

Kerova Irina Rinatovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: i_kerova@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-7370>.

Pribylova Svetlana Alekseevna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine; Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: s.pribylova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4180-1499>.

For citation

Golubtsova T.S., Peskov A.B., Peskova S.V., Markevich M.P., Gnoevykh V.V., Kerova I.R., Pribylova S.A. Giperbaricheskaya oksigenatsiya v kompleksnoy terapii revmatoidnogo artrita u patsientov s soputstvuyushchey anemiyei [Hyperbaric oxygenation in complex therapy of rheumatoid arthritis in patients with concomitant anemia]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2020; 1: 42–52. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-42-52 (in Russian).

УДК 616-089-07

DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-53-62

ПРИМЕНЕНИЕ КАРБОКСИ-ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

М.И. Попова^{1, 2}, С.А. Столяров^{1, 3}, В.А. Бадеян^{1, 3}

¹ ЧУООВО «Медицинский университет «Реавиз», г. Самара, Россия;

² ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 10», г. Самара, Россия;

³ Многопрофильная клиника «Реавиз», г. Самара, Россия

До настоящего времени хирургические инфекции мягких тканей остаются той областью хирургии, на которую приходится более половины случаев обращения за специализированной медицинской помощью, а ее лечение представляет порой существенные трудности.

Цель работы – изучить результаты применения карбокси-лимфотропной терапии при лечении пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей.

Материалы и методы. Обследованы 57 пациентов с проявлениями хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей. Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 18 до 75 лет, отсутствие декомпенсации по сопутствующим соматическим заболеваниям, отсутствие системной воспалительной реакции. Критерии исключения: наличие у пациентов сахарного диабета, онкологических заболеваний, декомпенсация по сопутствующим соматическим заболеваниям, иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция, первичный иммунодефицит), инъекционная наркомания, период беременности и лактации.

Все пациенты были разделены на две группы – основную и контрольную. В основную вошли 29 пациентов, лечение которых осуществлялось с применением карбокси-лимфотропной терапии. Лечение 28 пациентов контрольной группы проводилось по стандартной схеме. Подход к обследованию пациентов обеих групп был одинаковым и включал в себя исследование рН раневого отделяемого, бактериологическое исследование раневого отделяемого с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам, цитологическое исследование и исследование микроциркуляции зоны поражения с помощью лазерного анализатора «ЛАКК-М».

Результаты. Применение карбокси-лимфотропной терапии в качестве основного метода лечения позволило сократить время пребывания пациентов на лечении, ускорить смену фаз раневого процесса, что было доказано с помощью ряда лабораторных методов, а также клинически.

Выводы. Карбокси-лимфотропная терапия достоверно улучшает результаты лечения пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей. Для категории больных с нарушением микроциркуляции в зоне поражения данный способ должен являться методом выбора.

Ключевые слова: хирургическая инфекция, мягкие ткани, карбокситерапия, лимфотропная терапия.

Введение. Хирургическая инфекция мягких тканей является наиболее частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью в стационары общехирургического профиля (от 48–62 до 80 % в амбулаторном звене) [1].

Основной задачей лечения заболеваний из группы хирургической инфекции является тщательная санация очага инфекции и полное заживление раны. Кроме того, залогом успешной терапии данной группы заболеваний является дифференцированный подход к выбору тактики лечения. Основу системной фармако-терапии в лечении хирургических инфекций

составляют антибактериальные средства и препараты, направленные на улучшение микроциркуляции пораженного участка [1, 2].

Еще одним важным звеном в лечении хирургической инфекции является физиотерапевтическое лечение. К настоящему времени физиотерапия в хирургии не только получила глубокое научно-теоретическое обоснование, но и подтвердила в повседневной практике свою эффективность [1, 3]. Наряду с методами, давно получившими известность и признание, такими как ультрафиолетовое излучение, постоянные и переменные токи, УВЧ-терапия, в хирургическую практику медленно, но

верно входят современные методы – баротерапия, ультразвук и карбокситерапия. Последняя является инвазивным физиотерапевтическим методом, основанным на подкожном введении углекислого газа, в результате чего в тканях стимулируются репаративные процессы [4].

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 57 пациентов с проявлениями хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей, находившихся на лечении в хирургическом отделении ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 10» и в многопрофильной клинике «Реавиз» (г. Самара). Все пациенты были разделены на две группы: основную (29 чел.), лечение пациентов которой проходило с применением карбокси-лимфотропной терапии, и контрольную (28 чел.), в которой лечение осуществлялось стандартным способом.

Распределение по группам исследования было случайным, при этом основная и контрольная группы были сопоставимы по всем параметрам, влияющим на результаты лечения. У всех пациентов обеих групп на момент начала исследования имелись проявления хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей в виде инфицированной раны, различных форм рожистого воспаления либо в виде послеоперационной раны после вскрытия очага хирургической инфекции.

Критериями включения в исследование стали возраст пациентов от 18 до 75 лет, отсутствие декомпенсации по сопутствующим соматическим заболеваниям, отсутствие системной воспалительной реакции. Критериями исключения – наличие у пациентов сахарного диабета, наличие онкологических заболеваний, декомпенсация по сопутствующим соматическим заболеваниям, иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция, первичный иммунодефицит), инъекционная наркомания, период беременности и лактации.

Распределение пациентов, вошедших в исследование, по полу и возрасту указано в табл. 1.

Распределение пациентов по нозологическим формам хирургической инфекции представлено в табл. 2.

В качестве методов исследования были использованы следующие.

1) Клинический осмотр, включающий подробный сбор анамнеза и объективный осмотр.

2) Бактериологическое исследование.

При поступлении, до выполнения хирургической обработки либо сразу после вскрытия гнойного очага у всех пациентов основной и контрольной групп брали мазок из раны (за исключением пациентов с эритематозной формой рожистого воспаления ввиду отсутствия субстрата для исследования). Забор посевов осуществляли в день поступления, а затем на 3-й и 7-й дни наблюдения. После забора материала посев производили в течение первых 24 ч. Контроль роста проводили ежедневно. При появлении роста изучали морфологию колоний и давали количественную оценку роста. В случае выявления колоний различной морфологии подсчитывали число колоний каждого вида микроорганизмов. Видовую характеристику микроорганизмов проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе методом MALDI-TOF. Для определения чувствительности к антибиотикам использовали диски с соответствующими антибактериальными препаратами. Оценку результатов проводили по специальной таблице, которая прилагается к каждому набору дисков с антибиотиками. Таблица содержит пограничные значения диаметров зон задержки роста для устойчивых, среднечувствительных и чувствительных штаммов, а также значения максимальной предельной концентрации антибиотиков для устойчивых и чувствительных штаммов [5, 11, 12].

3) Цитологическое исследование раневого отделяемого. Проводилось у всех пациентов основной и контрольной групп, за исключением больных с эритематозной формой рожистого воспаления ввиду отсутствия субстрата для взятия мазка, с помощью методики «мазки-отпечатки» в день поступления, на 3-й и 7-й дни исследования.

Для анализа полученных данных выделяли 6 типов цитогамм: некротический, дегенеративно-воспалительный, воспалительный, воспалительно-регенераторный, регенераторно-воспалительный и регенераторный [6, 13, 14].

4) Исследование pH раневого отделяемого. Проводили всем пациентам основной и

контрольной групп наблюдения в 1, 3 и 7-й дни исследования.

Для измерения рН раневого экссудата использовали лакмусовую пробу. Определение

рН проводили с помощью стандартных тест-полосок со шкалой от 1 до 14 [7].

5) Исследование микроциркуляции в зоне поражения.

Таблица 1

Table 1

Распределение пациентов групп исследования по полу и возрасту

Age and gender distribution of patients in study groups

Возраст, лет Age, y.o.	Пол Gender								Итого Total	% от общего числа пациентов % of the total number of patients
	Женщины Females				Мужчины Males					
	Абсолютные цифры Absolute numbers		% от общего числа пациентов % of the total number of patients		Абсолютные цифры Absolute numbers		% от общего числа пациентов % of the total number of patients			
	Конт- рольная группа Control group	Основ- ная группа Main group	Конт- рольная группа Control group	Основ- ная группа Main group	Конт- рольная группа Control group	Основ- ная группа Main group	Конт- рольная группа Control group	Основ- ная группа Main group		
18–29	1	2	1,7	3,5	3	2	5,2	3,5	8	14
30–39	4	3	7	5,2	3	2	5,2	3,5	12	21
40–49	3	2	5,2	3,5	1	4	1,7	7	10	17,6
50–59	4	2	7	3,5	2	3	3,5	5,2	11	19,4
60–69	2	3	3,5	5,2	2	1	3,5	1,7	8	14
70–75	2	3	3,5	5,2	1	2	1,7	3,5	8	14
Всего	16	15	28	26,5	12	14	21	24,5	57	100,0

Примечание. Критическое (табличное) значение $\chi^2=3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f=1$. Статистически значимых различий между группами обнаружено не было ($p \leq 0,05$).

Note. The critical (table) value $\chi^2=3.841$ for the degree of freedom for fourfold contingency table $f=1$. There were no statistically significant differences between the groups ($p \leq 0.05$).

С целью прогнозирования течения раневого процесса при снижении уровня микроциркуляции пациенты обеих групп были обследованы с помощью лазерного анализатора «ЛАКК-М».

По результатам данного обследования были установлены референтные показатели микрокровотока (ПМ, перфузионные единицы – перф. ед.) как критерии риска неэффективности лечения хирургической инфекции (табл. 3).

Таблица 2

Table 2

Нозологические формы хирургической инфекции у пациентов групп сравнения

Nosological surgical infections in patients of comparison groups

Нозологическая форма Nosological form	Контрольная группа Control group		Основная группа Main group		Всего Total	
	Абсолютные цифры Absolute numbers	% от общего числа пациентов % of the total number of patients	Абсолютные цифры Absolute numbers	% от общего числа пациентов % of the total number of patients	Абсолютные цифры Absolute numbers	% от общего числа пациентов % of the total number of patients
Абсцесс Abscess	3	5,3	1	1,7	4	7
Флегмона Phlegmon	4	7	3	5,3	7	12,3
Рожистое воспаление: Erysipelas:						
эритематозная форма erythematous	3	5,3	3	5,3	6	10,5
буллезная форма bullous	2	3,5	3	5,3	5	8,8
некротическая форма necrotic	1	1,7	2	3,5	3	5,1
Фурункул Furuncle	4	7	3	5,3	7	12,3
Нагноившаяся атерома Festered atheroma	4	7	2	3,5	6	10,5
Нагноившаяся гематома Festered hematoma	3	5,3	5	8,8	8	14
Инфицированная рана Infected wound	4	7	7	12,3	11	19,3
Всего Total	28	49,1	29	50,9	57	100,0

Примечание. Критическое (табличное) значение $\chi^2=3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f=1$. Статистически значимых различий между группами обнаружено не было ($p \leq 0,05$).

Note. The critical (table) value $\chi^2=3.841$ for the degree of freedom for fourfold contingency table $f=1$. There were no statistically significant differences between the groups ($p \leq 0.05$).

Таблица 3
Table 3

Таблица экспресс-прогноза эффективности проводимой антибактериальной терапии на основе анализа микрокровотока с помощью многофункционального диагностического прибора «ЛАКК-М»

Express prognosis of antibiotic therapy efficacy based on micro-blood flow analysis with a non-invasive multifunctional laser diagnostic system «LAKK-M»

Интервал значений ПМ, перф. ед. (снижение показателя от нижней границы нормы, %) MI value interval, perf unit (index decrease from the lower limit of normal, %)	Прогноз эффективности проводимого лечения Treatment efficacy forecast
11,5–17,4 (≤ 35)	Прогноз благоприятный. Терапия эффективна Favorable forecast. The therapy is efficient
7,0–11,4 (36–60)	Условно благоприятный прогноз. Требуется коррекция стандартного лечения Relatively favorable forecast. Remodeling of standard treatment is required
<7,0 (>60)	Прогноз неблагоприятный. Стандартное лечение неэффективно Unfavorable forecast. Standard treatment is ineffective

В результате проведенного исследования сделаны выводы, что при снижении среднего показателя перфузии (показателя микрокровотока) более 60 % от нижней границы нормы стандартное лечение пациентов с проявлениями хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей является малоэффективным из-за затруднения доставки препаратов к очагу инфекции. Прогноз для пациента в плане заживления раны в таком случае считается неблагоприятным. Для достижения хорошего клинического эффекта требуется либо менять схему антибактериального лечения, либо переходить на лимфотропное введение антибиотиков, т.е. применять способ, позволяющий осуществлять доставку антибактериальных средств к зоне поражения в условиях сниженного микрокровотока [8, 15].

Пациентам обеих групп исследования в качестве антибактериального препарата был выбран антибиотик широкого спектра действия цефтриаксон (цефалоспорин III поколения). В основной группе его вводили лимфотропно, в контрольной группе – внутривенно или внутримышечно. Количество и техника перевязок в период лечения не отличалась у пациентов обеих групп. Кроме того, пациенты

основной группы получали в качестве физиотерапевтического лечения карбокситерапию на околораневую область. Количество сеансов варьировало от 5 до 10 в зависимости от объема и характера поражения.

Алгоритм карбокси-лимфотропной терапии выглядел следующим образом: пациентам с первого дня лечения (день поступления) назначали антибактериальные препараты путем лимфотропного введения подкожно в первый межпальцевый промежуток на пораженной конечности. В качестве препарата выбора использовался цефтриаксон 1,0, вводимый через 1–2 мин после введения 32 ед. гиалуронидазы, растворенной в 0,5 мл физиологического раствора хлорида натрия, через тот же вкол, не вынимая иглы. Инъекции выполняли один раз в день до стихания явлений воспаления и начала регенерации. Также с первого дня лечения проводили карбокситерапию на околораневую область. Сеанс осуществляли один раз в день минимальным курсом 5 процедур. Иглу вводили подкожно под углом 45° на глубину 2–3 мм вне видимых сосудов на расстоянии 1,5–2,0 см от края видимой зоны гиперемии. Вколы производили по всему периметру раневого дефекта на расстоянии

2 см друг от друга. Скорость потока газа устанавливали в 15 мл/мин, время процедуры – 5–10 мин исходя из размера раневого дефекта. Суммарная доза вводимого за один сеанс углекислого газа зависела от размера раны и времени процедуры, но не превышала максимальную суточную дозу 200 мл [4, 9, 10].

Лечение по предложенному алгоритму проходило согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. Все пациенты были проинформированы о предстоящем лечении, и ими было дано информированное добровольное согласие в соответствии с формами, установленными медицинским учреждением, в котором осуществлялось лечение.

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics

24 PS IMAGO 4.0 (лицензия № 5725-A54) с определением критериев Пирсона и Йейтса. Для оценки значимости различий средних величин применяли t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Изучая и сравнивая эффективность методов лечения больных с проявлениями хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей в контрольной и основной группах, мы исследовали динамику изменения целого комплекса показателей. При этом основными критериями эффективности лечения были два: 1) срок смены фаз раневого процесса, который определялся по бактериологическому (посев) и цитологическому (мазок-отпечаток) показателям, а также по уровню pH раневого отделяемого и клинически; 2) срок госпитализации (койко-день) (табл. 4).

Таблица 4
Table 4

Сравнение критериев эффективности проводимого лечения в контрольной и основной группах

Comparison of criteria for treatment efficacy in control and main groups

Критерии Criteria	Контрольная группа Control group	Основная группа Main group
1. Сроки смены фаз раневого процесса, сут Phase change of the wound healing process, days.		
Показатели: indicators:		
а) бактериологический a) bacteriological	6,0±0,5	3,2±0,3
б) цитологический b) cytological	5,2±0,3	3,1±0,4
в) смена pH среды c) pH medium change	5,8±0,2	3,0
г) клинический d) clinical	6,4±1,8	3,0±0,6
2. Средний срок госпитализации, койко-дней Average duration of hospitalization, bed-day	8,5	6,5

Примечание. Критическое (табличное) значение $\chi^2=3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f=1$. Статистически значимых различий между группами обнаружено не было ($p \leq 0,05$).

Note. The critical (table) value $\chi^2=3.841$ for the degree of freedom for fourfold contingency table $f=1$. There were no statistically significant differences between the groups ($p \leq 0.05$).

Все показатели первого критерия оценивались на 3-и и 7-е сут от начала лечения, так как именно в эти дни брались необходимые повторные (после дня поступления) анализы для исследования.

При оценке бактериологического показателя учитывались результаты посева с отсутствием патогенной микрофлоры.

Определение цитологического показателя основывалось на количестве полиморфно-ядерных нейтрофилов и макрофагов, завершенности или незавершенности фагоцитоза, что соответствовало определенным типам цитогрaмм.

При измерении рН среды учитывался тот факт, что смена фазы раневого процесса с воспаления на регенерацию приводит к защелачиванию среды и, следовательно, повышает рН выше 8,0.

Клиническая оценка производилась также на 3-и и 7-е сут с учетом таких клинически выраженных изменений со стороны раны, как отсутствие гиперемии и местной гипертермии, снижение отека и болевых ощущений при пальпации, а также изменение характера раневого отделяемого.

Оценивая непосредственные результаты лечения пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей, мы рассматривали их как «хороший» (смена как минимум двух из четырех показателей первого критерия к 3-м сут от начала лечения), «удовлетворительный» (смена хотя бы одного показателя первого критерия к 3-м сут от начала лечения) и «неудовлетворительный» (отсутствие эффективности от проводимого лечения к 3-м сут, необходимость вторичной хирургической операции (ВХО), необходимость смены схемы лечения) (табл. 5).

Таблица 5
Table 5

**Непосредственные результаты лечения пациентов
с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей**
**Immediate treatment results of patients
with surgical soft tissues infection of the lower extremities**

Группы исследования Study groups	Непосредственный результат Immediate result					
	хороший good		удовлетворительный satisfactory		неудовлетворительный unsatisfactory	
	абсолютные цифры absolute numbers	% от общего числа пациентов % of the total number of patients	абсолютные цифры absolute numbers	% от общего числа пациентов % of the total number of patients	абсолютные цифры absolute numbers	% от общего числа пациентов % of the total number of patients
Основная (n=29) Main group (n=29)	26	89,8	2	6,8	1	3,4
Контрольная (n=28) Control group (n=28)	21	75	4	14,3	3	10,7

Примечание. Критическое (табличное) значение $\chi^2=3,841$ при числе степеней свободы для четырехпольной таблицы сопряженности $f=1$. Статистически значимых различий между группами обнаружено не было ($p \leq 0,05$).

Note. The critical (table) value $\chi^2=3.841$ for the degree of freedom for fourfold contingency table $f=1$. There were no statistically significant differences between the groups ($p \leq 0.05$).

Заключение. Таким образом, при лечении хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей оптимальной схемой терапии считаем комбинацию лимфотропного пути введения антибактериальных препаратов и карбокситерапии в качестве физиолечения. Подобный комбинированный способ лечения в условиях нарушения микроциркуляции, прояв-

ления которой имеются при всех видах хирургической инфекции, а у пациентов среднего и пожилого возраста – на фоне сопутствующей патологии, способствует доставке лекарственных средств к месту локализации патологического процесса (за счет лимфотропного введения) и улучшает кровоснабжение в пораженном сегменте (за счет карбокситерапии).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Савельев В.С., Кириенко А.И., ред. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 1. 864.
2. Стручков В.И., Гостищев В.К., ред. Хирургическая инфекция. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2013. 560.
3. Гостищев В.К. Оперативная гнойная хирургия. М.: Медицина; 2018. 405.
4. Зеленкова Г. Карбокситерапия. Свидник; 2015. 112.
5. Коротяев А.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. СПб.: СпецЛит; 2018. 767.
6. Столяров Е.А. Хирургическая инфекция: руководство для врачей общей практики. Самара; 2004. 232.
7. Камаев М.Ф. Инфицированная рана и ее лечение. М.; 1970. 68.
8. Попова М.И., Зарубина Е.Г., Столяров С.А., Бадяев В.А. Патент РФ № 2019108813; 2019.
9. Пономаренко Г.Н., Абрамович С.Г., ред. Физиотерапия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2012. 864.
10. Джумбаев Э.С., Мирзаев К.К., Байбеков И.М. Ультроструктурная морфология огнестрельных ран при лимфотропной антибиотикотерапии с региональной лимфостимуляцией. Вестник лимфологии. 2009; 1: 20–25.
11. Бородин Ю.И. Некоторые дискуссионные вопросы теоретической лимфологии. Актуальные вопросы патофизиологии лимфатической системы. Новосибирск; 1995: 3–9.
12. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. М.: Медицина; 2019. 260.
13. Абрамович С.Г., Адилов В.В., Антипенко П.В., Пономаренко Г.Н. (ред.). Национальное руководство по физиотерапии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 854.
14. Нузов Б.К. Стимуляция репаративной регенерации тканей. М.: Медицина; 2016. 165.
15. Илларионов В.Е. Современные методы физиотерапии. М.: Медицина; 2017. 176.

Поступила в редакцию 23.12.2019; принята 04.02.2020.

Авторский коллектив

Попова Мария Ивановна – старший преподаватель кафедры хирургических болезней, ЧУООВО «Медицинский университет «РЕАВИЗ». 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 227; врач-хирург хирургического отделения, ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 10». 443065, Россия, г. Самара, ул. Медицинская, 4; e-mail: popova.mi@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3809-4746>.

Столяров Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней, ЧУООВО «Медицинский университет «РЕАВИЗ». 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 227; советник ректора по хирургии, Многопрофильная клиника «Реавиз». 443011, Россия, г. Самара, ул. Советской Армии, 243; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6446-1792>.

Бадяев Вардгес Ашотович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней, ЧУООВО «Медицинский университет «РЕАВИЗ». 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 227; главный врач, Многопрофильная клиника «Реавиз». 443011, Россия, г. Самара, ул. Советской Армии, 243; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9179-654X>.

Образец цитирования

Попова М.И., Столяров С.А., Бадаян В.А. Применение карбокси-лимфотропной терапии в лечении хирургических инфекций мягких тканей нижних конечностей. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 1: 53–62. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-53-62.

CARBOXY-LYMPHOTROPIC THERAPY IN TREATMENT OF SURGICAL SOFT TISSUE INFECTIONS OF LOWER EXTREMITIES**M.I. Popova^{1,2}, S.A. Stolyarov^{1,3}, V.A. Badeyan^{1,3}**¹ Medical University «Reaviz», Samara, Russia;² Samara City Hospital № 10, Samara, Russia;³ Multidisciplinary clinic «Reaviz», Samara, Russia

Introduction. So far, surgical soft tissue infection accounts for more than half of all cases seeking specialized medical attendance, and its treatment is sometimes rather difficult. The purpose of the work is to study the results of carboxy-lymphotropic therapy while treating patients with surgical soft tissue infection of the lower extremities.

Materials and Methods. The study enrolled 57 patients with manifestations of surgical soft tissue infection of the lower extremities. Criteria for enrollment: patients aged 18 to 75, lack of decompensation for concomitant somatic diseases, and lack of systemic inflammatory response. Withdrawal criteria: patients with diabetes mellitus, cancer, decompensation for concomitant somatic diseases, immunodeficiency states (HIV infection, primary immunodeficiency), injecting drug use, pregnancy and lactation.

All patients were divided into two groups: the main group and the control group. The main group included 29 patients who underwent carboxy-lymphotropic therapy. Patients of the control group (n=28) were treated according to the standard protocol. Patients of both groups were examined identically. The examination included the study of the wound fluid pH, bacteriological examination of the wound fluid with antibiotic sensitivity test, cytological screening and the study of the microcirculation in the affected area with a laser analyzer «LAKK – M».

Results. Carboxy-lymphotropic therapy as the main treatment method allowed to reduce the duration of patients' treatment and to accelerate the phase change in the wound process. It was proven both experimentally and clinically.

Conclusion. Carboxy-lymphotropic therapy significantly improves treatment outcomes in patients with surgical soft tissue infection of the lower extremities. For patients with microcirculation disorders in the affected area, the described method should be mandatory.

Keywords: surgical infection, soft tissues, carboxytherapy, lymphotropic therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Savel'ev V.S., Kirienko A.I., ed. *Klinicheskaya khirurgiya: natsional'noe rukovodstvo*: v 3 t. [Clinical surgery: National Guidelines: in 3 volumes]. Moscow: GEOTAR-Media, 2018; 1. 864 (in Russian).
2. Struchkov V.I., Gostishchev V.K., ed. *Khirurgicheskaya infektsiya* [Surgical infection]. Moscow: GEOTAR – Media; 2013. 560 (in Russian).
3. Gostishchev V.K. *Operativnaya gnoynaya khirurgiya* [Purulent operative surgery]. Moscow: Meditsina; 2018. 405 (in Russian).
4. Zelenkova G. *Karboksiterapiya* [Carboxytherapy]. Svidnik; 2015. 112 (in Russian).
5. Korotyayev A.I. *Meditsinskaya mikrobiologiya, immunologiya i virusologiya* [Medical microbiology, immunology and virology]. St. Petersburg: SpetsLit; 2018. 767 (in Russian).
6. Stolyarov E.A. *Khirurgicheskaya infektsiya: rukovodstvo dlya vrachey obshchey praktiki* [Surgical infection: Manual for general practitioners]. Samara; 2004. 232 (in Russian).
7. Kamaev M.F. *Infitsirovannaya rana i ee lechenie* [Infected wound and its treatment]. Moscow: 1970. 68 (in Russian).
8. Popova M.I., Zarubina E.G., Stolyarov S.A., Badeyan V.A. *Patent RF № 2019108813* [RF patent No. 2019108813]; 2019 (in Russian).

9. Ponomarenko G.N., Abramovich S.G., ed. *Fizioterapiya: natsional'noe rukovodstvo* [Physiotherapy: National guidelines]. Moscow: GEOTAR – Media; 2012. 864 (in Russian).
10. Dzhumbaev E.S., Mirzaev K.K., Baybekov I.M. Ul'trastrukturnaya morfologiya ognestrel'nykh ran pri limfotropnoy antibiotikoterapii s regional'noy limfostimulyatsiyey [Ultrastructural morphology of gunshot wounds under lymphotropic antibiotic therapy with regional lymphostimulation]. *Vestnik limfologii*. 2009; 1: 20–25 (in Russian).
11. Borodin Yu.I. *Nekotorye diskussionnye voprosy teoreticheskoy limfologii. Aktual'nye voprosy patofiziologii limfaticheskoy sistemy* [Controversial issues of theoretical lymphology. Topical problems of lymphatic system pathophysiology]. Novosibirsk: 1995: 3–9 (in Russian).
12. Kuzin M.I., Kostyuchenok B.M. *Rany i ranevaya infektsiya* [Wounds and wound infection]. Moscow: Meditsina; 2019. 260 (in Russian).
13. Abramovich S.G., Adilov V.V., Antipenko P.V., Ponomarenko G.N. (ed.). *Natsional'noe rukovodstvo po fizioterapii* [Physiotherapy: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 854.
14. Nuzov B.K. *Stimulyatsiya reparativnoy regeneratsii tkaney* [Stimulation of reparative tissue regeneration]. Moscow: Meditsina; 2016. 165 (in Russian).
15. Illarionov V.E. *Sovremennyye metody fizioterapii* [Modern physiotherapy techniques]. Moscow: Meditsina; 2017. 176 (in Russian).

Received 23 December 2019; accepted 04 February 2020.

Information about the authors

Popova Mariya Ivanovna, Senior Lecturer, Chair of Surgical Diseases, Medical University «Reaviz». 433001, Russia, Samara, Chapaevskaya Street, 227; Operating Surgeon, Surgical Department of Samara City Hospital № 10. 443065, Russia, Samara, Meditsinskaya Street, 4; e-mail: popova.mi@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3809-4746>.

Stolyarov Sergey Anatol'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Surgical Diseases, Medical University «Reaviz». 433001, Russia, Samara, Chapaevskaya Street, 227; Rector Advisor for Surgery, Multidisciplinary Clinic «Reaviz». 443011, Russia, Samara, Sovetskoy Armii Street, 243; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6446-1792>.

Badeyan Vardges Ashotovich, Candidate of Sciences (Medicine), Assistant Professor, Chair of Surgical Diseases, Medical University «Reaviz». 433001, Russia, Samara, Chapaevskaya Street, 227; Chief Doctor, Multidisciplinary Clinic «Reaviz». 443011, Russia, Samara, Sovetskoy Armii Street, 243; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9179-654X>.

For citation

Popova M.I., Stolyarov S.A., Badeyan V.A. Primenenie karboksi-limfotropnoy terapii v lechenii khirurgicheskikh infektsiy myagkikh tkaney nizhnikh konechnostey [Carboxy-lymphotropic therapy in treatment of surgical soft tissue infections of lower extremities]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2020; 1: 53–62. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-53-62 (in Russian).

УДК 618.32

DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-63-71

РОЛЬ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ И МОРФОИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

И.М. Ордянец¹, О.С. Побединская², С.С. Барабашева¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Москва, Россия;
² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия

Неразвивающаяся беременность (НБ) – не только медицинская, но и социальная проблема. Нет единого предиктора развития НБ, причины и механизмы очень сложны. В последние годы при обсуждении генеза и диагностики большинства акушерских осложнений особое внимание уделяют протеомным и метаболомным факторам, особенно изучению органических кислот, которые являются маркерами энергетического обмена в клетке.

Цель – определить прогностическую значимость органических кислот в патогенезе НБ.

Материалы и методы. Исследовано 30 женщин, которые сформировали 2 группы: I основную группу составили 20 женщин с НБ, II контрольную – женщины с физиологически протекающей беременностью, обратившиеся за искусственным абортom.

Всем женщинам проводили иммуногистохимическое исследование эндометрия и определяли органические кислоты в сыворотке крови и эндометрии методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Анализировали содержание органических кислот в сыворотке крови и эндометрии, связанных с нарушениями обмена жирных кислот, аминокислот, а также являющихся промежуточными метаболитами в цикле Кребса.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета модулей STATISTICA® for Windows, Release 6.0 (StatSoft® Inc., США, 2003, серийный номер AXAR802D898511FA).

Результаты. У женщин с НБ были выявлены повышенные концентрации молочной и сниженные концентрации пировиноградной кислот в сыворотке крови и эндометрии в сравнении с контрольной группой ($p=0,05$). У всех женщин с НБ определялась 4-гидроксибензилуксусная кислота, в то время как в группе контроля данная кислота не определялась. Выявленные изменения значимо коррелировали с иммуногистохимическими изменениями в эндометрии у женщин с НБ, где была установлена высокая экспрессия маркеров хронического эндометрита HLA-DR, CD16 и CD20 в строме эндометрия и снижение экспрессии VEGF и маркера рецептивности LIF в эпителии и строме.

Выводы. Показатели метаболома в сочетании с иммуногистохимическими особенностями (повышенные уровни экспрессии HLA-DR, CD16, CD20, снижение экспрессии VEGF и LIF) могут служить прогностическими критериями профилактики повторных репродуктивных потерь.

Ключевые слова: *неразвивающаяся беременность, органические кислоты, метаболиты, цикл Кребса.*

Введение. Охрана здоровья матери и ребенка считается наиболее приоритетным направлением развития современного здравоохранения. Во всех регионах мира наблюдаются тотальное снижение рождаемости и очевидные неудачи в попытках противодействовать потерям беременности и снизить число преждевременных родов. Для изучения причин нарушения репродуктивной функции че-

ловека и разработки методов, восстанавливающих фертильность, предпринимаются самые широкомасштабные исследования [1].

В последнее время все репродуктивные потери объединяют в синдром потери плода. Неразвивающаяся беременность (НБ) является составной частью этого синдрома и представляет собой один из патогенетических вариантов невынашивания беременности [1–4].

Частота НБ остается стабильно высокой и составляет 20 % среди беременных женщин с угрозой прерывания [5]. Ситуацию осложняет ухудшающееся общее и репродуктивное здоровье женщин фертильного возраста, которые не способны выносить и родить здорового ребенка.

Среди наиболее частых причин НБ – иммунологические, эндокринные, анатомические и генетические факторы. Хромосомные аномалии эмбриона/плода являются наиболее распространенным фактором развития самопроизвольных аборт: на них приходится около 50 % всех потерь беременности на сроке гестации до 15 нед. Однако примерно 50 % НБ рассматриваются как имеющие невыясненный генез, или идиопатические [6].

По мнению В.Е. Радзинского [1], в основе НБ лежит дисфункция эндометрия. Именно способность эндометрия адекватно реагировать на циклические колебания уровня стероидных гормонов крови приводит к формированию в нем необходимых ультраструктурных изменений для возникновения «окна имплантации» и в конечном результате обеспечивает имплантацию оплодотворенной яйцеклетки, наступление и развитие беременности.

Для диагностики нарушений трансформации эндометрия достоверным методом является морфологическая оценка, включающая в себя гистологический и иммуногистохимический методы [7]. Однако несмотря на многообразие подобных исследований, нового универсального маркера, специфичного только для беременности, выявлено не было.

Являясь неотъемлемой частью системной биологии, метаболомика обладает многочисленными преимуществами по сравнению с традиционными лабораторными исследованиями, поскольку метаболиты являются конечными продуктами клеточных биологических процессов, а их уровни в конечном итоге отражают комплексную реакцию биологической системы [8, 9].

Органические кислоты (ОК) представляют собой особую группу метаболитов, которые привлекают все больший научный интерес. Эти органические соединения являются промежуточными метаболитами цикла Кребса, углеводного обмена, метаболизма кетонных тел, β -окисления жирных кислот, обмена

нейротрансмиттеров и белкового обмена. ОК, определяемые в биологических жидкостях и тканях человека, являются продуктами разложения аминокислот, бактерий и нейротрансмиттеров, которые предоставляют информацию о выработке энергии, метаболизме нейротрансмиттеров, дисбактериозе кишечника, углеводах и белках. Показатели содержания ОК отражают метаболические процессы, связанные с функцией митохондрий, а измененные концентрации являются биологическими маркерами нарушений [10]. Поэтому изменение соотношения органических кислот при НБ, очевидно, будет отражаться и на эндометрии, что позволяет рассматривать органические кислоты в качестве возможных маркеров прерывания беременности и прогностических неудач гестации.

Вышеизложенное стало причиной изучения профиля ОК с помощью сложных методов лабораторной диагностики и оценки иммуногистохимических особенностей эндометрия.

Представленные данные являются нашим первым опытом построения нового направления в клинической протеоеномике, позволяющего расширить информацию о взаимодействии биологических систем организма.

Цель исследования. Определить прогностическую значимость органических кислот в патогенезе НБ.

Материалы и методы. Было обследовано 30 женщин, которые сформировали 2 группы: I основную группу составили 20 женщин с НБ, II контрольную – женщины с физиологически протекающей беременностью, обратившиеся за искусственным аборт. Диагноз НБ при поступлении устанавливался на основании результатов ультразвукового исследования (УЗИ).

Критериями включения были репродуктивный возраст, НБ, подтвержденная по УЗИ.

Критериями исключения пациенток из исследования явились наличие онкологических заболеваний, пороки развития органов малого таза, антифосфолипидный синдром (АФС) и системные заболевания.

Всем женщинам проводили морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия. Для морфологической оценки биоптаты фиксировались в 10 % нейтраль-

ном формалине, заливались в парафин по общепринятой методике. Серийные парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином по Ван Гизону. Для иммуногистохимических реакций в парафиновых срезах проводили выявление антигенов иммунопероксидазным методом двойных антител с авидин-биотиновой меткой по общей методике. Определяли органические кислоты в сыворотке крови и эндометрии методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в лаборатории «Хромолаб». Анализировали содержание органических кислот в сыворотке крови и эндометрии, связанных с нарушениями обмена жирных кислот, аминокислот, а также являющихся промежуточными метаболитами в цикле Кребса.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета модулей STATISTICA® for Windows, Release 6.0 (StatSoft® Inc., США, 2003, серийный номер AXAR802D898511FA). Все полученные показатели у наблюдаемых пациенток были обра-

ботаны методами вариационной математической статистики. За критерий достоверности принята величина $p=0,05$.

Результаты. Большая часть обследованных женщин основной группы находилась в активном репродуктивном возрасте: их средний возраст составил $29,8\pm 5,8$ года. Средний возраст женщин контрольной группы был несколько ниже и составил $24,3\pm 3,7$ года. По соматическому и акушерскому анамнезу группы были сопоставимы.

При исследовании сыворотки крови не определялись в обеих группах десять органических кислот: этилмалоновая, мевалоновая, 2-гидроксиизокапроновая, фенилмолочная, 2-метил-3-гидроксиасляная, 3-метилглутаровая, себациновая, сукциновая, N-ацетиласпартамовая и 3-гидрокси-3-метилглутаровая кислоты.

Были выявлены в сыворотке крови, но не имели достоверно значимых различий в исследуемых группах изовалериановая, адипиновая и глутаровая кислоты (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Органические кислоты в сыворотке крови
Organic acids in blood serum

Кислоты Acids	I группа, ммоль/л Group 1, mmol/L	II группа, ммоль/л Group 2, mmol/L	p
Изовалериановая Isovaleric acid	0,18±0,30	0,18±1,20	0,106
Адипиновая Adipic acid	0,1±0,3	0,24±0,50	0,101
Глутаровая Glutaric acid	0,41±0,30	0,03±0,90	0,121

В сравниваемых группах достоверно значимые различия имели молочная, пировиноградная, гиппуровая, гидроксифенилмолочная, 4-гидроксифенилуксусная и 4-гидроксифенилпировиноградная кислоты (табл. 2).

При исследовании аналогичных показателей в эндометрии не определились ни в одной из исследуемых групп девять органических кислот: 3-гидрокси-3-метилглутаровая, этил-

малоновая, 2-гидроксиизокапроновая, фенилмолочная, 2-метил-3-гидроксиасляная, 3-метилглутаровая, себациновая, сукциновая и N-ацетиласпартамовая кислоты.

Не имели достоверных различий глутаровая, адипиновая, изовалериановая, гидроксифенилмолочная, 4-гидроксифенилпировиноградная и мевалоновая кислоты (табл. 3).

Таблица 2
Table 2

Органические кислоты в сыворотке крови
Organic acids in blood serum

Кислоты Acids	I группа, ммоль/л Group 1, mmol/L	II группа, ммоль/л Group 2, mmol/L	P
Молочная Lactic acid	10,01±0,16	8,16±0,24	0,05
Пировиноградная Pyruvic acid	27,71±0,04	34,1±0,4	0,051
Гиппуровая Hippuric acid	0,19±0,80	0,23±0,90	0,052
Гидроксифенилмолочная Hydroxyphenyllactic acid	0,11±0,40	0,17±0,20	0,051
4-гидроксифенилуксусная 4-hydroxyphenyl acetic acid	0,06±0,30	0	0,051
4-гидроксифенилпировиноградная 4-hydroxyphenyl pyruvic acid	0,14±0,70	0,17±0,20	0,002

Таблица 3
Table 3

Органические кислоты в эндометрии
Organic acids in endometrium

Кислоты Acids	I группа, ммоль/л Group 1, mmol/L	II группа, ммоль/л Group 2, mmol/L	P
Глутаровая Glutaric acid	0,41±0,30	0,03±0,90	0,121
Адипиновая Adipic acid	0,15±0,30	0,17±0,50	0,201
Изовалериановая Isovaleric acid	0,12±0,60	0,28±6,20	0,126
Гидроксифенилмолочная Hydroxyphenyllactic acid	0,08±0,40	0,05±0,20	0,122
4-гидроксифенилпировиноградная 4-hydroxyphenyl pyruvic acid	0,04±0,70	0,1±0,2	0,131
Мевалоновая Mevalonic acid	0,005±0,200	0,025±0,200	0,112

Достоверно значимые различия имели молочная, пировиноградная, 4-гидроксифенилуксусная и гиппуровая кислоты (табл. 4).

При иммуногистохимическом исследова-

нии у всех женщин I группы была обнаружена НБ раннего срока с признаками регрессивных изменений 1–2 стадии и хронического эндометрита (рис. 1, 2).

Таблица 4
Table 4Органические кислоты в эндометрии
Organic acids in endometrium

Кислоты Acids	I группа, ммоль/л Group 1, mmol/L	II группа, ммоль/л Group 2, mmol/L	P
Молочная Lactic acid	8,28±0,20	7,57±0,20	0,05
Пировиноградная Pyruvic acid	23,72±0,90	24,6±0,8	0,05
4-гидроксифенилуксусная 4-hydroxyphenyl acetic acid	0,08±0,30	0	0,05
Гиппуровая Hippuric acid	0,19±0,70	0,13±0,90	0,03

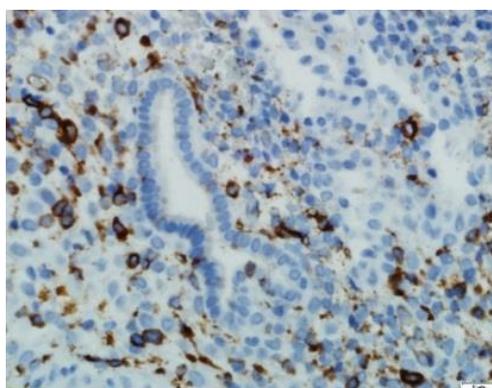


Рис. 1. Регрессивные изменения и признаки хронического эндометрита.
Окраска гематоксилином и эозином (×150)

Fig. 1. Regressive changes and signs of Chronic endometritis. Hematoxylin and eosin stain (×150)

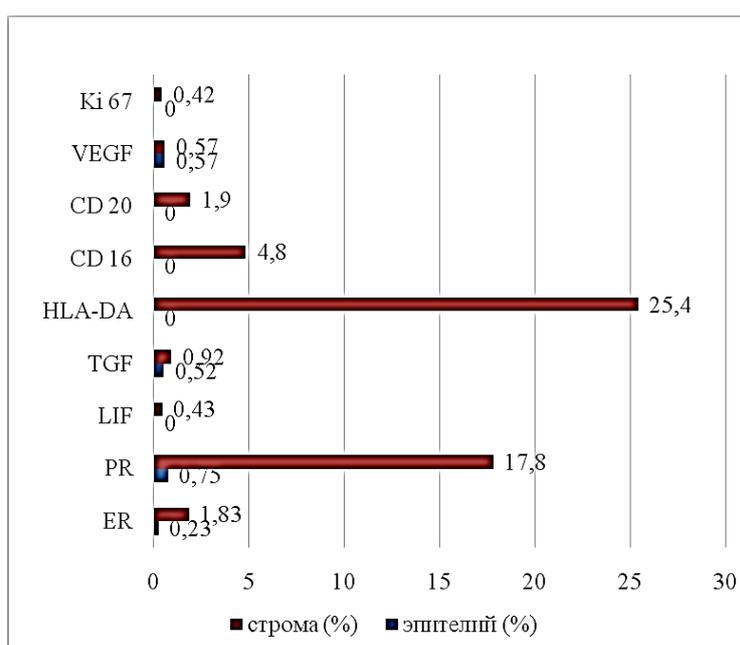


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование эндометрия у женщин I группы

Fig. 2. Immunohistochemical study of endometrium in women (Group 1)

Обсуждение. Мы обнаружили достоверно значимые изменения в профиле органических кислот у женщин с НБ в сравнении с контрольной группой. Увеличение концентрации молочной кислоты может указывать на сниженную оксигенацию тканей, ишемию и повышенную выработку пировиноградной кислоты, являющейся ключевым этапом метаболизма [11, 12].

Соотношение «лактат/пируват» является показателем окислительно-восстановительного равновесия в клетке, и сдвиг может быть следствием окислительного стресса, дефекта пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК). По данным литературы, в крови здоровых людей величина отношения «пируват/лактат» равна в среднем 10 (9,3–14,3), а ее изменение указывает на нарушение нормального метаболизма [13], что мы и увидели у женщин с НБ.

4-гидроксифенилуксусная кислота является промежуточным продуктом распада в организме человека незаменимой ароматической аминокислоты – фенилаланина, который при окислении превращается в тирозин, являющийся заменимой аминокислотой, участвующей в синтезе белка, в образовании гормонов щитовидной железы, катехоламинов, меланина. В результате нарушения превращения фенилаланина в тирозин образуется дефицит тирозина, дефицит катехоламинов, гормонов щитовидной железы, меланина [14]. Большие концентрации фенилаланина ограничивают транспорт тирозина и триптофана через гематоэнцефалический барьер и тормозят синтез нейромедиаторов. На возможное нарушение превращения фенилаланина в тирозин могут указывать достоверно значимые изменения в концентрациях гиппуровой, гидроксифенилмолочной и 4-гидроксифенилпировиноградной кислот, которые также являются их промежуточными соединениями в процессе катаболизма. Обращает на себя внимание то,

что 4-гидроксифенилуксусная кислота определялась только у женщин с НБ.

Выявленные изменения значимо коррелировали с иммуногистохимическими изменениями в эндометрии у женщин с НБ, где была установлена высокая экспрессия маркеров хронического эндометрита HLA-DR, CD16 и CD20 в строме эндометрия и снижение экспрессии VEGF и маркера рецептивности LIF в эпителии и строме.

Нами была выявлена прямая корреляция между экспрессией VEGF и содержанием 4-гидроксифенилуксусной и молочной кислот в эндометрии ($r=0,41$), а также между CD16 и молочной кислотой в эндометрии ($r=0,52$).

Наши результаты совпадают с данными X. Li et al. [14], подтверждающими, что молочная и пировиноградная кислоты, определяемые в сыворотке крови, могут стать новыми биомаркерами прогнозирования НБ.

Особо важным для клинициста должно быть понимание того, что в этих условиях возврат к нормальному метаболизму практически невозможен, что, вероятно, и объясняет отсутствие эффективных способов профилактики гестационных потерь на ранних сроках.

Заключение. Результаты нашего исследования позволили сделать вывод, что показатели метаболома в сочетании с иммуногистохимическими особенностями (повышенные уровни экспрессии HLA-DR, CD16, CD20, снижение экспрессии VEGF и LIF) могут служить прогностическими критериями профилактики повторных репродуктивных потерь.

Полученные результаты имеют большое значение, поскольку точное знание адаптивных изменений метаболомного состава биологических жидкостей при НБ позволяет проводить более успешную диагностику возможных осложнений в акушерстве, дифференцировать физиологическую норму и патологические кислотные сдвиги, проводить целенаправленную коррекцию выявленных дефектов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Радзинский В.Е.* Неразвивающаяся беременность. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 176.
2. *Сидельникова В.М.* Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. М.: МЕДпресс; 2013. 224.
3. *Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю.* Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 200.
4. *Xu J., Lawson M.S., Yeoman R.R., Molskness T.A., Ting A.Y., Stouffer R.L., Zelinski M.B.* Fibrin promotes development and function of macaque primary follicles during encapsulated three-dimensional culture. *Human Reproduction*. 2013; 28 (8): 2187–2200.
5. *Zhao Jun.* Synthesis of (S)-b-hydroxybutanoic acid from L-lactic acid. *Hecheng Huaxue*. 1998; 6 (4): 442–444.
6. *Тепруашивили Н.К., Агаджанова А.А.* Гормональные причины привычного выкидыша, методы коррекции. *Гинекология*. 2012; 3: 47–49.
7. *Xia L., Zhao X., Sun Y., Hong Y., Gao Y., Hu S.* Metabolic profiling of human follicular fluid in patients with repeated failure of in vitro fertilization using gas chromatography / mass spectrometry. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014; 7 (10): 7220–7229.
8. *Qiu C., Enquobahrie D.A., Frederick I.O.* Early pregnancy urinary biomarkers of fatty acid and carbohydrate metabolism in pregnant women complicated by gestational diabetes. *Diabetes. Res. Clin. Practice*. 2014; 104 (3): 393–400.
9. *Emwas A.H., Luchinat C., Turano P.* Standardizing the experimental conditions for using urine in NMR-based metabolomic studies with a particular focus on diagnostic studies: a review. *Metabolomics*. 2015; 11 (4): 872–894.
10. *Albright C.M., Ali T.N., Lopes V.* Lactic acid measurement to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. *Am. J. Perinatol*. 2015; 32 (5): 481–486.
11. *Ilias I., Apollonatos S., Nikitas N.* Microdialysis-Assessed Adipose Tissue Metabolism, Circulating Cytokines and Outcome in Critical Illness. *Metabolites*. 2018; 8 (4): 62.
12. *Huckabee W.E.* Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J. Clin. Invest*. 1958; 37 (2): 244–254.
13. *Song J., Wang X., Guo Y.* Novel high-coverage targeted metabolomics method (SWATHtoMRM) for exploring follicular fluid metabolome alterations in women with recurrent spontaneous abortion undergoing in vitro fertilization. *Sci. Rep*. 2019; 9 (1): 10873.
14. *Li X., Yin M., Gu J., Hou Y., Tian F., Sun F.* Metabolomic Profiling of Plasma Samples from Women with Recurrent Spontaneous Abortion. *Med. Sci. Monit*. 2018; 24: 4038–4045.

Поступила в редакцию 18.09.2019; принята 12.11.2019.

Авторский коллектив

Ордянец Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 127282, Россия, г. Москва, Заревый проезд, 10; e-mail: ordiyanc@mail.ru, ORCIDID: <http://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

Барабашева Софья Сергеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 127282, Россия, г. Москва, Заревый проезд, 10; e-mail: ordiyanc@mail.ru, ORCIDID: <http://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

Побединская Олеся Сергеевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119435, Россия, г. Москва, ул. Еланского, 2, стр. 1; e-mail: pobedinskaya-o@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1538-1219>.

Образец цитирования

Ордянец И.М., Побединская О.С., Барабашева С.С. Роль органических кислот и морфоиммуногистохимических изменений эндометрия в патогенезе неразвивающейся беременности. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020; 1: 63–71. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-63-71.

ROLE OF ORGANIC ACIDS AND MORPHO-IMMUNOHISTOCHEMICAL ENDOMETRIAL CHANGES IN PATHOGENESIS OF NON-DEVELOPING PREGNANCY

I.M. Ordiyants¹, O.S. Pobedinskaya², S.S. Barabasheva¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Non-developing pregnancy (NDP) is not only a medical, but also a social problem. There is no single predictor of NDP development, its causes and mechanisms are very complex. In recent years, when discussing the genesis and diagnosis of most obstetric complications, special attention has been paid to proteomic and metabolomic factors. Moreover, organic acids have been studied thoroughly, as they are considered to be markers of energy cell metabolism.

The objective of the trial was to determine prognostic significance of organic acids in NDP pathogenesis. Material and Methods. We examined 30 women who were divided into 2 groups: Group 1 (main) consisted of 20 women with NDP, Group 2 (control) included women with a physiological pregnancy, seeking for an abortion. All women underwent immunohistochemical study of endometrium. Besides, high performance liquid chromatography (HPLC) was used to identify organic acids in blood serum and endometrium. We analyzed the content of organic acids in blood serum and endometrium, associated with metabolic disorders of fatty acids, amino acids, as well as being intermediate metabolites in the Krebs cycle. STATISTICA® for Windows, Release 6.0 module package from StatSoft® Inc., USA (2003), serial number AXAR802D898511FA, was used for statistical analysis of the obtained data.

Results. Women with NDP demonstrated elevated concentrations of lactic acid and decreased concentrations of pyruvic acid in serum and endometrium if compared with the control group ($p=0.05$). 4-hydroxyphenylacetic acid was found in all women with NDP, while in the control group the very acid was not determined.

The revealed changes significantly correlated with immunohistochemical changes in endometrium in women with NDP. We observed high expression of chronic endometritis markers (HLA-DR, CD16 and CD20) in the endometrial stroma, decreased expression of VEGF and LIF receptor marker in the epithelium and stroma.

Conclusion. Metaboloma indices combined with immunohistochemical characteristics (increased HLA-DR, CD16, CD20 levels, decreased VEGF and LIF expression) can serve as prognostic criteria for prevention of recurrent pregnancy loss.

Keywords: non-developing pregnancy, organic acids, metabolites, Krebs cycle.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Radzinskiy V.E. *Nerazvivayushchayasya beremennost'* [Non-developing pregnancy]. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 176 (in Russian).
2. Sidel'nikova V.M. *Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevnashivaniem* [Preparation and management of pregnancy in women with recurrent miscarriage]. Moscow: MEDpress; 2013. 224 (in Russian).
3. Radzinskiy V.E., Dimitrova V.I., Mayskova I.Yu. *Nerazvivayushchayasya beremennost'* [Non-developing pregnancy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 200 (in Russian).
4. Xu J., Lawson M.S., Yeoman R.R., Molskness T.A., Ting A.Y., Stouffer R.L., Zelinski M.B. Fibrin promotes development and function of macaque primary follicles during encapsulated three-dimensional culture. *Human Reproduction*. 2013; 28 (8): 2187–2200.
5. Zhao Jun. Synthesis of (S)-b-hydroxybutanoic acid from L-lactic acid. *Hecheng Huaxue*. 1998; 6 (4): 442–444.
6. Tetrushvili N.K., Agadzhanova A.A. Gormonal'nye prichiny privychnogo vykidysha, metody korrektsii [Hormonal causes of a habitual abortion, correction methods]. *Ginekologiya*. 2012; 3: 47–49 (in Russian).
7. Xia L., Zhao X., Sun Y., Hong Y., Gao Y., Hu S. Metabolic profiling of human follicular fluid in patients with repeated failure of in vitro fertilization using gas chromatography / mass spectrometry. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014; 7 (10): 7220–7229.

8. Qiu C., Enquobahrie D.A., Frederick I.O. Early pregnancy urinary biomarkers of fatty acid and carbohydrate metabolism in pregnant women complicated by gestational diabetes. *Diabetes. Res. Clin. Practice*. 2014; 104 (3): 393–400.
9. Emwas A.H., Luchinat C., Turano P. Standardizing the experimental conditions for using urine in NMR-based metabolomic studies with a particular focus on diagnostic studies: a review. *Metabolomics*. 2015; 11 (4): 872–894.
10. Albright C.M., Ali T.N., Lopes V. Lactic acid measurement to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. *Am. J. Perinatol.* 2015; 32 (5): 481–486.
11. Ilias I., Apollonatos S., Nikitas N. Microdialysis-Assessed Adipose Tissue Metabolism, Circulating Cytokines and Outcome in Critical Illness. *Metabolites*. 2018; 8 (4): 62.
12. Huckabee W.E. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J. Clin. Invest.* 1958; 37 (2): 244–254.
13. Song J., Wang X., Guo Y. Novel high-coverage targeted metabolomics method (SWATHtoMRM) for exploring follicular fluid metabolome alterations in women with recurrent spontaneous abortion undergoing in vitro fertilization. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 10873.
14. Li X., Yin M., Gu J., Hou Y., Tian F., Sun F. Metabolomic Profiling of Plasma Samples from Women with Recurrent Spontaneous Abortion. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24: 4038–4045.

Received 18 September 2019; accepted 12 November 2019.

Information about the authors

Ordians Iryna Mikhaylovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia. 127282, Russia, Moscow, Zarevyy alley, 10; e-mail: ordiantc@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

Barabasheva Sof'ya Sergeevna, Post-Graduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia. 127282, Russia, Moscow, Zarevyy alley, 10; e-mail: vorkina@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4348-5987>.

Pobedinskaya Olesya Sergeevna, Lecturer, Chair of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). 119435, Russia, Moscow, Elansky Street, 2, building 1; e-mail: pobedinskaya-o@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1538-1219>.

For citation

Ordians I.M., Pobedinskaya O.S., Barabasheva S.S. Rol' organicheskikh kislot i morfoimmunogistokhimicheskikh izmeneniy endometriya v patogeneze nerazvivayushcheysya beremennosti [Role of organic acids and morpho-immunohistochemical endometrial changes in pathogenesis of non-developing pregnancy]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2020; 1: 63–71. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-63-71 (in Russian).

УДК 616.15-07

DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-72-83

ОЦЕНКА РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ АНЕМИИ У ДОНОРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ И РЕГУЛЯРНОСТИ ДОНАЦИИ

И.М. Воротников^{1,2}, В.А. Разин², И.М. Ламзин¹, М.Н. Соколова¹,
М.Э. Хапман¹, В.А. Маликова¹, Д.Ф. Ахметзянова³

¹ГУЗ Ульяновская областная станция переливания крови, г. Ульяновск, Россия;

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

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Россия

Механизмы развития анемий и факторы, их индуцирующие, остаются до конца не изученными. Целью исследования стало изучение риска развития анемии у доноров крови в зависимости от частоты донации и наличия наследственной предрасположенности к развитию анемии.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, выполненное методами случайной выборки и «случай-контроль», в которое вошел 241 донор крови. В зависимости от частоты сдачи доноры были поделены на 2 группы: группу 1 составили 122 чел. (51,5 %), часто сдающие кровь; группу 2 – 119 чел. (48,5 %), редко сдающих кровь. Изучались исходные показатели общего анализа крови и через год от начала донации. Дополнительно проводилось HLA-типирование доноров. Статистический анализ осуществлялся с применением программы Statistica v. 8.0 (Stat Soft Inc., США). Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни и параметрический t-критерий Стьюдента (в зависимости от типа распределения). Для оценки риска возникновения анемии рассчитывалось отношение шансов.

Результаты. Через год с момента первой сдачи крови в группе 1 выявлено 13 чел. (10,6 %) с анемией, в группе 2 – 7 чел. (5,9 %) ($p=0,179$). Наличие HLA-антигенов A11 и B7 не повышало риск развития анемии в группе 1 (ОШ=1,257 (95 % ДИ 0,318–4,973) и ОШ=0,240 (95 % ДИ 0,051–1,134 соответственно). В группе 2 наличие гена A11 также являлось незначимым фактором (ОШ=2,902 (95 % ДИ 0,606–13,889), присутствие гена B7 в 14 раз повышало риск развития анемии (ОШ=14,364 (95 % ДИ 1,664–124,011)).

Выводы. Высокий риск развития анемии у редко сдающих кровь доноров обуславливается генетическими факторами. Высокая распространённость анемии у часто сдающих кровь доноров, вероятно, определяется другими факторами.

Ключевые слова: анемия, доноры крови, HLA-типирование.

Введение. Анемия является одним из наиболее распространённых осложнений, развивающихся при сдаче крови донорами [1–3]. Это состояние приводит к уменьшению резерва потенциальных доноров крови и плазмы, снижая готовность организаций здравоохранения к оказанию специализированной (в т.ч. высокотехнологичной) медицинской помощи населению [4]. По данным различных авторов, частота железодефицитных состояний у доноров крови колеблется от 4,8 до 66,1 % в зависимости от выбранных критериев [5–7].

Известно, что на развитие анемии у доноров влияет множество факторов, в частности частота кроводачи, пол, возраст, масса тела,

наличие менструации у женщин [5, 8, 9]. Тем не менее многие исследователи признают, что механизмы развития анемий и факторы, их индуцирующие, остаются до конца не изученными, что обуславливает необходимость дальнейших научных изысканий в данном направлении [5, 10, 11].

Цель исследования. Изучение риска развития анемии у доноров крови в зависимости от частоты донации и наличия наследственной предрасположенности.

Материалы и методы. Проспективное исследование проведено на базе Ульяновской областной станции переливания крови в период с 2014 по 2019 г. и выполнено методами

случайной выборки и «случай-контроль». В исследование вошел 241 донор, впервые обратившийся для сдачи цельной крови.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, масса тела более 50 кг, отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения, наличие информированного согласия на включение в исследование.

Критерии исключения: носительство ВИЧ, вирусов гепатитов; наличие сифилиса, туберкулеза, бруцеллеза, сыпного тифа, туляремии, лепры, паразитарных заболеваний (эхинококкоз, токсоплазмоз, трипаносомоз, филяриатоз, ришта, лейшманиоз); наличие соматической патологии: злокачественных образований, органической патологии ЦНС, болезней крови, психических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний (гипертоническая болезнь II–III ст., ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, атеросклеротический кардиосклероз, облитерирующий эндоартериит, неспецифический аортоартериит, рецидивирующий тромбофлебит, эндокардит, миокардит, порок сердца), болезней органов дыхания (бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, эмфизема легких, обструктив-

ный бронхит, диффузный пневмосклероз в стадии декомпенсации), болезней органов пищеварения (ахилический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), диффузных заболеваний соединительной ткани, распространенных заболеваний кожи воспалительного и инфекционного характера, заболеваний почек и мочевыводящих путей в стадии декомпенсации (диффузные и очаговые поражения почек, мочекаменная болезнь), заболеваний печени и желчных путей (хронические заболевания печени, в т.ч. токсической природы и неясной этиологии; калькулезный холецистит с повторяющимися приступами и явлениями холангита; цирроз печени); наличие лучевой болезни; внутривенный приём наркотических средств в анамнезе; наличие множества сексуальных партнеров; беременность, период лактации.

У всех пациентов не было никакой серьезной соматической патологии, поскольку она является прямым противопоказанием для донорства крови.

Характеристика и показатели крови доноров, вошедших в исследование, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Table 1

Характеристика и основные показатели эритропоэза у доноров, вошедших в исследование

Characteristics and main indicators of erythropoiesis in donors under study

Показатель Indicator	Значение (n=241) Value	
Возраст, M±SD, лет Age, M±SD, years old	47,6±10,5	
Пол: Gender: - мужчины, чел. (%) - males, number (%) - женщины, чел. (%) - females, number (%)	135 (56,0) 106 (44,0)	
Эритроциты, Me (Q1; Q3), ×10 ¹² /л Erythrocytes, Me (Q1; Q3), ×10 ¹² /l	мужчины males	4,6 (4,1; 5,5)
	женщины females	4,4 (4,0; 5,3)

Показатель Indicator		Значение (n=241) Value
Цветной показатель, Me (Q1; Q3) Color index, Me (Q1; Q3)	мужчины males	0,93 (0,87; 0,98)
	женщины females	0,92 (0,86; 0,97)
Гемоглобин, Me (Q1; Q3), г/л Hemoglobin, Me (Q1; Q3), g/l	мужчины males	145,0 (130,0; 159,0)
	женщины females	124,0 (120,0; 128,0)
Гематокрит, Me (Q1; Q3), % Hematocrit, Me (Q1; Q3), %	мужчины males	42,7 (40,0; 46,0)
	Женщины females	41,0 (36,0; 44,0)
MCV, Me (Q1; Q3), фл MCV, Me (Q1; Q3), fl		82,8 (80,0; 84,0)
MCH, Me (Q1; Q3), пг MCH, Me (Q1; Q3), pg		27,3 (25,0; 29,0)
MCHC, Me (Q1; Q3), г/дл MCHC, Me (Q1; Q3), g/dl		33,4 (31,0; 38,0)
RDW, Me (Q1; Q3), %		15,2 (13,0; 17,0)

В зависимости от частоты кроводачи было выделено 2 группы. Группу 1 составили 122 (51,5 %) чел., часто сдающие кровь: мужчины – минимум 5 донаций в течение года, женщины – минимум 4. В группу 2 вошли 119 (48,5 %) доноров, сдающих кровь редко – не более двух раз в год. Поскольку редкие донации не оказывают существенного влияния на состояние здоровья, группа 2 была принята за контрольную.

Все доноры, обратившиеся на станцию переливания крови, проходили лабораторное обследование, включавшее сдачу общего анализа крови. Изучались исходные показатели крови и через год от начала донации.

В качестве критериев анемии были приняты маркеры, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения для диагностики анемий: у мужчин число эритроцитов <4,0 млн/мкл, Hb<130 г/л, Ht<39 %; у женщин число эритроцитов <3,8 млн/мкл, Hb<120 г/л, Ht<36 % [12].

Для исследования забиралась капиллярная кровь. Клинический анализ крови выполнялся на анализаторе Cell Dyne 3700.

Типирование лимфоцитов проводилось по антигенам системы HLA класса I в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте с помощью гистотипирующих сывороток (ЗАО «Гисанс», г. Санкт-Петербург), которые позволяют идентифицировать 15 антигенов локуса A и 32 антигена локуса B. В исследовании использовались антигены A11 и B7, которые, согласно литературным источникам, ассоциированы с развитием анемии [13].

Статистический анализ проводился с применением программы Statistica v. 8.0 (Stat Soft Inc., США). При описании данных использовались среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) при нормальном распределении, медиана (Me), первый (25 %) и третий (75 %) квартили (Q1; Q3) при распределении, отличающемся от нормального. Проверка на нормальность осуществлялась с использованием теста Шапиро–Уилка. Для сравнения двух независимых выборок использовались непараметрический U-критерий Манна–Уитни и параметрический t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении). Определенные достоверности различий между каче-

ственными показателями сравниваемых групп проводилось с помощью критерия χ^2 с учетом поправки Йетса для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах парных сравнений. Для оценки риска возникновения анемии рассчитывалось отношение шансов (ОШ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Возраст больных составил от 26 до 69 лет (в среднем $47,5 \pm 10,5$ года).

В выборке преобладали мужчины – 56,0 % (135 чел.).

Оценка исходных клинических и лабораторных показателей продемонстрировала гомогенность групп по большинству признаков. Единственным различием был гендерный состав: в группе 1 мужчин было достоверно больше.

Исходные клинические и лабораторные показатели исследуемых групп приведены в табл. 2.

Таблица 2

Table 2

Исходные характеристики и основные показатели эритропоэза доноров, вошедших в исследование

Baseline characteristics and main indicators of erythropoiesis in donors under study

Показатель Indicator	Группа 1 Group 1 (n=122)	Группа 2 Group 2 (n=119)	p	
Возраст, М±SD, лет Age, M±SD, years old	47,9±9,7	47,3±11,1	0,687 (t)	
Пол: Gender: - мужчины, чел. (%) - males, number (%) - женщины, чел. (%) - females, number (%)	76 (62,3) 46 (37,7)	59 (62,3) 60 (37,7)	0,047 (U)	
Эритроциты, Me (Q1; Q3), $\times 10^{12}/л$ Erythrocytes, Me (Q1; Q3), $\times 10^{12}/l$	мужчины males	4,7 (4,0; 5,2)	4,8 (4,1; 5,5)	0,538 (U)
	женщины females	4,5 (4,2; 4,8)	4,6 (4,0; 5,5)	0,877 (U)
Цветной показатель, Me (Q1; Q3) Color index, Me (Q1; Q3)	мужчины males	0,92 (0,86; 0,98)	0,94 (0,88; 0,98)	0,163 (U)
	женщины females	0,92 (0,87; 0,95)	0,92 (0,86; 0,98)	0,754 (U)
Гемоглобин, Me (Q1; Q3), г/л Hemoglobin, Me (Q1; Q3), g/l	мужчины males	146,5 (134,0; 158,0)	144,4 (130,0; 158,0)	0,345 (U)
	женщины females	132,4 (120,0; 140,0)	134,4 (120,0; 141,0)	0,842 (U)
Гематокрит, Me (Q1; Q3), % Hematocrit, Me (Q1; Q3), %	мужчины males	42,3 (40,0; 45,0)	43,0 (40,0; 47,0)	0,161 (U)
	женщины females	40,8 (36,0; 45,0)	41,4 (37,0; 44,0)	0,445 (U)
MCV, Me (Q1; Q3), фл MCV, Me (Q1; Q3), fl	92,4 (85,0; 99,0)	93,2 (87,0; 99,0)	0,302 (U)	
MCH, Me (Q1; Q3), пг MCH, Me (Q1; Q3), pg	28,5 (25,0; 32,0)	28,1 (25,0; 31,0)	0,768 (U)	
MCHC, Me (Q1; Q3), г/дл MCHC, Me (Q1; Q3), g/dl	33,9 (31,0; 36,0)	34,1 (31,2; 37,2)	0,714 (U)	
RDW, Me (Q1; Q3), %	15,5 (13,0; 16,0)	15,9 (13,0; 17,0)	0,443 (U)	

Через год в группе часто сдающих кровь доноров выявлено 13 чел. (10,6 %) с анемией, в контрольной группе – 7 (5,9 %) чел. ($p=0,179$).

Статистически значимые различия между группами были отмечены в содержании эритроцитов. По сравнению с теми донорами, которые сдавали кровь редко, у мужчин – актив-

ных доноров среднее содержание эритроцитов было на 8,3 % ниже ($p=0,017$), у женщин – на 10,9 % ниже ($p=0,001$). Также выявлены статистически значимые различия в среднем уровне гемоглобина: у мужчин разница между группами составила 5,5 % ($p=0,001$), у женщин – 6,1 % ($p=0,002$) (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

Характеристики и основные показатели эритропоэза у доноров через 1 год

Characteristics and main indicators of erythropoiesis in donors in one year

Показатель Indicator		Группа 1 Group 1 (n=122)	Группа 2 Group 2 (n=119)	p
Эритроциты, Me (Q1; Q3), $\times 10^{12}/л$ Erythrocytes, Me (Q1; Q3), $\times 10^{12}/l$	мужчины males	4,4 (4,0; 4,8)	4,8 (4,1; 5,5)	0,017 (U)
	женщины females	4,1 (4,0; 4,8)	4,6 (4,0; 5,5)	0,001 (U)
Цветной показатель, Me (Q1; Q3) Color index, Me (Q1; Q3)	мужчины males	0,92 (0,88; 0,98)	0,93 (0,88; 0,98)	0,266 (U)
	женщины females	0,92 (0,86; 0,96)	0,92 (0,86; 0,98)	0,712 (U)
Гемоглобин, Me (Q1; Q3), г/л Hemoglobin, Me (Q1; Q3), g/l	мужчины males	136,5 (120,0; 152,0)	144,4 (120,0; 165,0)	0,001 (U)
	женщины females	122,4 (110,0; 134,0)	130,4 (120,0; 141,0)	0,002 (U)
Гематокрит, Me (Q1; Q3), % Hematocrit, Me (Q1; Q3), %	мужчины males	42,3 (40,0; 45,0)	43,0 (40,0; 47,0)	0,161 (U)
	женщины females	40,8 (36,0; 45,0)	41,4 (37,0; 44,0)	0,445 (U)
MCV, Me (Q1; Q3), фл MCV, Me (Q1; Q3), fl		82,4 (80,0; 84,0)	83,2 (81,0; 85,0)	0,366 (U)
MCH, Me (Q1; Q3), пг MCH, Me (Q1; Q3), pg		27,5 (25,0; 29,0)	27,1 (25,0; 30,0)	0,645 (U)
MCHC, Me (Q1; Q3), г/дл MCHC, Me (Q1; Q3), g/dl		33,9 (31,0; 38,0)	33,1 (20,0; 37,0)	0,852 (U)
RDW, Me (Q1; Q3), %		14,5 (13,0; 16,0)	15,9 (13,0; 17,0)	0,003 (U)

При оценке встречаемости HLA-антигенов, ассоциированных с развитием анемии, достоверных различий между группами не выявлено (табл. 4).

Отмечено, что наличие HLA-антигенов

A11 и B7 не повышало риск развития анемии в группе часто сдающих кровь доноров (ОШ=1,257 (95 % ДИ 0,318–4,973) и ОШ=0,240 (95 % ДИ 0,051–1,134) соответственно) (табл. 5, 6).

Таблица 4
Table 4**Встречаемость HLA-антигенов, ассоциированных с развитием анемии, в исследуемых группах****HLA-antigen rates associated with anemia development in study groups**

Показатель Indicator	Группа 1 Group 1 (n=122)	Группа 2 Group 2 (n=119)	р
A11, абс. (%) A11, absolute (%)	24 (19,7)	26 (21,9)	0,677
B7, абс. (%) B7, absolute (%)	49 (40,2)	39 (32,8)	0,233

Таблица 5
Table 5**Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов развития анемии у часто сдающих кровь доноров при наличии антигена A11****2×2 contingency table for calculating odds ratio of anemia development in frequent blood donors with antigen-A11**

Показатель Indicator	Есть антиген A11 With antigen-A11	Нет антигена A11 Without antigen-A11	Всего Total	р
Развилась анемия Anemia developed	3	10	13	0,744
Не развилась анемия Anemia did not develop	21	88	109	0,744
Всего Total	24	98	122	

Таблица 6
Table 6**Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов развития анемии у часто сдающих кровь доноров при наличии антигена B7****2×2 contingency table for calculating odds ratio of anemia development in frequent blood donors with antigen-B7**

Показатель Indicator	Есть антиген B7 With antigen-B7	Нет антигена B7 Without antigen-B7	Всего Total	р
Развилась анемия Anemia developed	2	11	13	0,054
Не развилась анемия Anemia did not develop	47	62	109	0,054
Всего Total	49	73	122	

В группе редко сдающих кровь доноров наличие антигена A11 также оказалось значимым фактором (ОШ=2,902 (95 % ДИ 0,606–13,889)) (табл. 7), в то время как присутствие

антигена B7 в 14 раз повышало риск развития анемии (ОШ=14,364 (95 % ДИ 1,664–124,011)) (табл. 8).

Таблица 7
Table 7

Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов развития анемии у редко сдающих кровь доноров при наличии антигена A11

2×2 contingency table for calculating odds ratio of anemia development in rare blood donors with antigen-A11

Показатель Indicator	Есть антиген A11 With antigen-A11	Нет антигена A11 Without antigen-A11	Всего Total	р
Развилась анемия Anemia developed	3	4	7	0,166
Не развилась анемия Anemia did not develop	23	89	112	0,166
Всего Total	26	93	119	

Таблица 8
Table 8

Таблица сопряженности 2×2 для вычисления отношения шансов развития анемии у часто сдающих кровь доноров при наличии антигена B7

2×2 contingency table for calculating odds ratio of anemia development in frequent blood donors with antigen-B7

Показатель Indicator	Есть антиген B7 With antigen-B7	Нет антигена B7 Without antigen-B7	Всего Total	р
Развилась анемия Anemia developed	6	1	7	0,002
Не развилась анемия Anemia did not develop	33	79	112	0,002
Всего Total	39	80	119	

Обсуждение. Одним из основных вопросов в трансфузиологии остается предотвращение развития железодефицитных анемий в ответ на возрастающую потребность в компонентах и препаратах крови.

В исследовании E. Di Angelantonio et al. (2017), включившем в себя более 45 000 доноров крови, увеличение числа донаций не оказывало существенного влияния на качество жизни доноров, их физическую активность и когнитивные функции, но способствовало росту числа симптомов, ассоциированных с кроводачей, отсрочек донаций и росту дефицита железа [14].

Примечательно, что влияние донорской активности на запас железа у доноров крови

превосходит влияние образа жизни, диеты и лекарственных средств [15].

Несмотря на то что проблема развития анемии у доноров крови обозначена давно, эффективных мероприятий по её профилактике на сегодняшний день не найдено [16, 17]. Во многом это обусловлено тем, что механизмы формирования анемии весьма многогранны и до сих пор до конца не изучены.

Мы исследовали риск развития анемии у доноров крови в зависимости от частоты донации и наличия наследственной предрасположенности.

Одним из основных факторов, влияющих на развитие анемии у доноров, признана частота кроводачи. Именно поэтому в основу

исследования легло разделение доноров на 2 группы – часто и редко сдающих кровь. Выявленное нами снижение уровня эритроцитов и гемоглобина согласуется с результатами других авторов, свидетельствующими о повышении частоты анемии с увеличением числа донаций в год [5, 18, 19].

RDW (показатель анизоцитоза) у часто сдающих кровь доноров был на 10 % выше ($p < 0,05$). Это указывает на появление в циркулирующей крови, наряду с нормальными, популяции патологических эритроцитов, что свидетельствует о наличии железодефицитного эритропоэза.

Примечательно, что общая распространённость анемии в двух группах по прошествии года после регулярных кроводач статистически не различалась, в то же время мы можем наблюдать изменения, свидетельствующие о наличии скрытого дефицита железа.

Ограничением данного исследования является отсутствие возможности проанализировать уровни сывороточного трансферрина и ферритина, которые могли бы более детально прояснить картину железодефицитной анемии, поскольку данные исследования не являются рутинными в работе станции переливания крови. В то же время имеющиеся научные работы свидетельствуют о наличии существенных различий в данных показателях в зависимости от частоты донации.

В исследовании Н.Е. Salvin et al. (2014) частоту железодефицита определяли на основании снижения уровня ферритина < 15 мг/л у 3094 доноров крови. У женщин, сдававших кровь по крайней мере однократно в течение

предыдущих 2 лет, частота железодефицита составила 26,4 % и достоверно превышала таковую у первичных доноров (12,0 %). Увеличение частоты кроводач ассоциировалось с повышением частоты железодефицита и снижением среднего сывороточного уровня ферритина, но не гемоглобина [6].

В исследовании М. Goldman (2017) проведено обследование сывороточного уровня ферритина у 12 595 доноров. Данный показатель был снижен (< 12 мг/л) у 23 % женщин и 12 % мужчин. Как и в предыдущих исследованиях, частота железодефицита значительно увеличивалась у кадровых доноров [20].

В литературе нами не встречено работ, посвященных влиянию HLA-антигенов на развитие анемии у доноров. Наличие высокого риска развития анемии у редко сдающих доноров свидетельствует о том, что у них именно генетические предпосылки играют важнейшую роль в формировании патологии. Соответственно, у этой группы доноров необходимо проводить превентивные мероприятия, направленные на снижение вероятности развития анемии. Ограничения исследования обусловлены не очень большим размером выборки. Кроме того, в данной работе изучались доноры цельной крови, и нельзя исключить, что при исследовании доноров плазмы результаты могут отличаться.

Заключение. Таким образом, на развитие анемии у редко сдающих кровь доноров в большей степени оказывает влияние наследственная предрасположенность. У часто сдающих кровь доноров более высокая распространённость анемии, вероятно, обусловлена другими факторами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Bryant B.J., Yau Y.Y., Arceo S.M., Hopkins J.A., Leitman S.F. Ascertainment of iron deficiency and depletion in blood donors through screening questions for pica and restless legs syndrome. *Transfusion*. 2013; 53 (8): 1637–1644.
2. Vuk T., Magnussen K., De Kort W. International forum: An investigation of iron status in blood donors. *Blood Transfus.* 2017; 15: 20–41.
3. Goldman M., Magnussen K., Gorlin J. International Forum regarding practices related to donor haemoglobin and iron. *Vox. Sang.* 2016; 111: 449–455.
4. Рогачевский О.В., Жибурт Е.Б., Чемоданов И.Г., Мусеев С.В. Железодефицитная анемия у доноров крови. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018; 27 (3): 4–9.

5. *Cable R.G., Glynn S.A., Kiss J.E.* Iron deficiency in blood donors: analysis of enrollment data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion*. 2011; 51 (3): 511–522.
6. *Salvin H.E., Marks D., Speedy J.* Iron deficiency in blood donors: a national cross-sectional study. *Transfusion*. 2014; 54 (10): 2434–2444.
7. *Baart A.M., van Noord P.A., Vergouwe Y.* High prevalence of subclinical iron deficiency in whole blood donors not deferred for low hemoglobin. *Transfusion*. 2013; 53 (8): 1670–1677.
8. *Lobier M., Castrén J., Niittymäki P.* The effect of donation activity dwarfs the effect of lifestyle, diet and targeted iron supplementation on blood donor iron stores. *PLoS One*. 2019; 14 (8): e0220862. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6692066/> (дата обращения: 10.12.2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0220862.
9. *Partanen J., Niittymäki P., Nikiforow N.* Fin Donor 10 000 study: A cohort to identify iron depletion and factors affecting it in Finnish blood donors. *Bio RXIV*. Cold Spring Harbor Laboratory. 2018; 507665. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/vox.12856> (дата обращения: 10.12.2019). DOI: 10.1101/507665.
10. *Дерпак Ю.Ю.* Коррекция выявленных нарушений обмена железа у регулярных доноров крови. *Медицинская наука и образование Урала*. 2015; 1: 34–37.
11. *Липницкий Е.М., Гасанов М.Р.* Изучение показателей макрогемодинамики и микроциркуляции у доноров во время сдачи крови. *Сеченовский вестник*. 2017; 1 (27): 26–33.
12. UNICEF, United Nations University, WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001 (WHO/NHD/O1.3). 114. URL: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/ (дата обращения: 10.12.2019).
13. *Сочнев А.М., Алексеев Л.П., Тананов А.Т.* Антигены системы HLA при различных заболеваниях и трансплантации. Рига: Знание; 1987. 167.
14. *Di Angelantonio E., Thompson S.G., Kaptoge S., Moore C., Walker M., Armitage J.* Efficiency and safety of varying the frequency of whole blood donation (INTERVAL): a randomised trial of 45 000 donors. *Lancet*. 2017; 390: 2360–2371.
15. *Lobier M., Castrén J., Niittymäki P., Palokangas E., Partanen J., Arvas M.* The effect of donation activity dwarfs the effect of lifestyle, diet and targeted iron supplementation on blood donor iron stores. *PLoS One*. 2019; 13; 14(8): e0220862. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6692066/> (дата обращения: 10.12.2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0220862.
16. *Rigas A.S., Pedersen O.B., Magnussen K., Erikstrup C., Ullum H.* Iron deficiency among blood donors: Experience from the Danish Blood Donor Study and from the Copenhagen ferritin monitoring scheme. *Transfusion Medicine*. 2019; 29: 23–27.
17. *Gorlin J., Katz L., Elsmore D., Kirbach K., Erickson Y., Hove A.* Prevalence of blood donor iron deficiency and feasibility ferritin-based iron replacement: a blood collection agency-based study. *Vox. Sang.* 2016; 49: 206–208.
18. *Armstrong K.L.* Blood donation and anemia. *Can. Fam. Physician*. 2016; 62 (9): 730–731.
19. *Mast A.E.* Low hemoglobin deferral in blood donors. *Transfus. Med. Rev.* 2014; 28 (1): 18–22.
20. *Goldman M., Uzicanin S., Osmond L.* A large national study of ferritin testing in Canadian blood donors. *Transfusion*. 2017; 57 (3): 564–570.

Поступила в редакцию 10.10.2019; принята 24.01.2020.

Авторский коллектив

Воротников Илья Михайлович – аспирант, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск ул. Л. Толстого, 42; руководитель выездной бригады, ГУЗ Ульяновская областная станция переливания крови. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. III Интернационала, 13/96; e-mail: Batman26121989@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5725-7550>.

Разин Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск ул. Л. Толстого, 42; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

Ламзин Иван Михайлович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением заготовки крови и её компонентов, ГУЗ Ульяновская областная станция переливания крови; 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. III Интернационала, 13/96; e-mail: ivanlamzin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7660-8843>.

Соколова Марина Николаевна – врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, заведующая клинической лабораторией, ГУЗ Ульяновская областная станция переливания крови. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. III Интернационала, 13/96; e-mail: marina.sokol-mare@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3327-7706>.

Хапман Марат Эрикович – кандидат медицинских наук, главный врач, ГУЗ Ульяновская областная станция переливания крови. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. III Интернационала, 13/96; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-1019>.

Маликова Виктория Александровна – заведующая центром организации трансфузиологической помощи, ГУЗ Ульяновская областная станция переливания крови. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. III Интернационала, 13/96; e-mail: Vmalik@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9830-5344>.

Ахметзянова Диля Фандасова – студентка 5-го курса, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет». 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9923-2589>.

Образец цитирования

Воротников И.М., Разин В.А., Ламзин И.М., Соколова М.Н., Хапман М.Э., Маликова В.А., Ахметзянова Д.Ф. Оценка риска возникновения анемии у доноров в зависимости от наследственной предрасположенности и регулярности донации. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 1: 72–83. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-72-83.

RISKS OF ANEMIA DEVELOPMENT IN DONORS ACCORDING TO INHERITED PREDISPOSITION AND REGULARITY OF BLOOD DONATION

**I.M. Vorotnikov^{1,2}, V.A. Razin², I.M. Lamzin¹, M.N. Sokolova¹,
M.E. Khapman¹, V.A. Malikova¹, D.F. Akhmetzyanova³**

¹ Ulyanovsk Regional Blood Transfusion Station, Ulyanovsk, Russia;

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Anemia is one of the most common complications of blood donation. Thus, the objective of the paper was to assess the risks of anemia development in donors according to the regularity of donation and inherited predisposition.

Materials and Methods. The authors carried out a prospective study, which included 241 blood donors, using random sampling and case-control techniques. Depending on blood donation frequency, the donors were divided into 2 groups: Group 1 consisted of 122 people (51.5 %) frequently donating blood; Group 2 included 119 people (48.5 %) rarely donating blood. We studied the initial indicators of a general blood test and the same indicators a year after the first blood donation. Additionally, we performed HLA typing of donors. Statistica v. 8.0 software package (Stat Soft Inc., USA) was used for statistical analysis. To compare two independent samples, we used a nonparametric Mann-Whitney U-test and a parametric Student's t-test (depending on the type of distribution). To assess anemia risks, the odds ratio was calculated.

Results. One year after the first blood donation, anemia was diagnosed in 13 people (10.6 %) in Group 1 and in 7 people (5.9 %) in Group 2 ($p=0.179$). A11 and B7 HLA antigens did not increase anemia risks in group 1 (OS=1.257 (95 % CI 0.318–4.973) and OS=0.240 (95 % CI 0.051–1.134, respectively). HLA-antigens A11 and B7 did not increase anemia risks in Group 1 (OR=1.257 (95 % CI 0.318–4.973) and OR=0.240 (95 % CI 0.051–1.134), respectively). In group 2, antigen-A11 was also an insignificant factor (OS=2.902 (95 % CI 0.606–13.889)) for anemia development. Whereas, antigen-B7 increased anemia risks by 14 times (OS=14.364 (95 % CI 1.644–124.011)).

Conclusion. In rare blood donors, it is the genetic factor that plays the main role in anemia development. High prevalence rates of anemia in frequent blood donors are probably determined by other factors.

Keywords: anemia, blood donors, HLA typing.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Bryant B.J., Yau Y.Y., Arceo S.M., Hopkins J.A., Leitman S.F. Ascertainment of iron deficiency and depletion in blood donors through screening questions for pica and restless legs syndrome. *Transfusion*. 2013; 53 (8): 1637–1644.
2. Vuk T., Magnussen K., De Kort W. International forum: An investigation of iron status in blood donors. *Blood Transfus.* 2017; 15: 20–41.
3. Goldman M., Magnussen K., Gorlin J. International Forum regarding practices related to donor haemoglobin and iron. *Vox. Sang.* 2016; 111: 449–455.
4. Rogachevskiy O.V., Zhiburt E.B., Chemoanov I.G., Moiseev S.V. Zhelezodefitsitnaya anemiya u donorov krovi [Iron-deficiency anemia in blood donors]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018; 27 (3): 4–9 (in Russian).
5. Cable R.G., Glynn S.A., Kiss J.E. Iron deficiency in blood donors: analysis of enrollment data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion*. 2011; 51 (3): 511–522.
6. Salvin H.E., Marks D., Speedy J. Iron deficiency in blood donors: a national cross-sectional study. *Transfusion*. 2014; 54 (10): 2434–2444.
7. Baart A.M., van Noord P.A., Vergouwe Y. High prevalence of subclinical iron deficiency in whole blood donors not deferred for low hemoglobin. *Transfusion*. 2013; 53 (8): 1670–1677.
8. Lobier M., Castrén J., Niittymäki P. The effect of donation activity dwarfs the effect of lifestyle, diet and targeted iron supplementation on blood donor iron stores. *PLoS One*. 2019; 14 (8): e0220862. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6692066/> (accessed: 10.12.2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0220862.
9. Partanen J., Niittymäki P., Nikiforow N. Fin Donor 10 000 study: A cohort to identify iron depletion and factors affecting it in Finnish blood donors. *Bio RXIV. Cold Spring Harbor Laboratory*. 2018; 507665. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1101/vox.12856> (accessed: 10.12.2019). DOI: 10.1101/507665.
10. Derpak Yu.Yu. Korrektsiya vyyavlenykh narusheniy obmena zheleza u regulyarnykh donorov krovi [Correction of iron metabolism disorders in regular blood donors]. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2015; 1: 34–37 (in Russian).
11. Lipnitskiy E.M., Gasanov M.R. Izuchenie pokazateley makrogemodinamiki i mikrotsirkulyatsii u donorov vo vremya sdachi krovi [Macrohemodynamics and microcirculation parameters in donors during blood donation]. *Sechenovskiy vestnik*. 2017; 1 (27): 26–33 (in Russian).
12. UNICEF, United Nations University, WHO. *Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers*. Geneva: World Health Organization; 2001 (WHO/NHD/OI.3). 114. Available at: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/ (accessed: 10.12.2019).
13. Sochnev A.M., Alekseev L.P., Tananov A.T. *Antigeny sistemy HLA pri razlichnykh zabolevaniyakh i transplantatsii* [HLA-antigens in various diseases and transplantation]. Riga: Znanie; 1987. 167 (in Russian).
14. Di Angelantonio E., Thompson S.G., Kaptoge S., Moore C., Walker M., Armitage J. Efficiency and safety of varying the frequency of whole blood donation (INTERVAL): a randomised trial of 45 000 donors. *Lancet*. 2017; 390: 2360–2371.
15. Lobier M., Castrén J., Niittymäki P., Palokangas E., Partanen J., Arvas M. The effect of donation activity dwarfs the effect of lifestyle, diet and targeted iron supplementation on blood donor iron stores. *PLoS One*. 2019; 13; 14 (8): e0220862. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6692066/> (accessed: 10.12.2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0220862.
16. Rigas A.S., Pedersen O.B., Magnussen K., Erikstrup C., Ullum H. Iron deficiency among blood donors: Experience from the Danish Blood Donor Study and from the Copenhagen ferritin monitoring scheme. *Transfusion Medicine*. 2019; 29: 23–27.
17. Gorlin J., Katz L., Elsmore D., Kirbach K., Erickson Y., Hove A. Prevalence of blood donor iron deficiency and feasibility ferritin-based iron replacement: a blood collection agency-based study. *Vox. Sang.* 2016; 49: 206–208.

18. Armstrong K.L. Blood donation and anemia. *Can. Fam. Physician.* 2016; 62 (9): 730–731.
19. Mast A.E. Low hemoglobin deferral in blood donors. *Transfus. Med. Rev.* 2014; 28 (1): 18–22.
20. Goldman M., Uzicanin S., Osmond L. A large national study of ferritin testing in Canadian blood donors. *Transfusion.* 2017; 57 (3): 564–570.

Received 10 October 2019; accepted 24 January 2020.

Information about the authors

Vorotnikov Ilya Mikhaylovich, Postgraduate Student, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; Head of the Mobile Team, Ulyanovsk Regional Blood Transfusion Station. 432017, Russia, Ulyanovsk, III International Street, 13/96; e-mail: Batman26121989@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5725-7550>.

Razin Vladimir Aleksandrovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Intermediate Level Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

Lamzin Ivan Mikhaylovich, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Blood Banking and its Components, Ulyanovsk Regional Blood Transfusion Station. 432017, Russia, Ulyanovsk, III International Street, 13/96; e-mail: ivanlamzin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7660-8843>.

Sokolova Marina Nikolaevna, First-Class Pathologist, Head of the Clinical Laboratory, Ulyanovsk Regional Blood Transfusion Station. 432017, Russia, Ulyanovsk, III International Street, 13/96; e-mail: marina.sokolmare@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3327-7706>.

Khapman Marat Erikovich, Candidate of Sciences (Medicine), Chief Doctor, Ulyanovsk Regional Blood Transfusion Station. 432017, Russia, Ulyanovsk, III International Street, 13/96; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-1019>.

Malikova Viktoriya Aleksandrovna, Head of the Transfusiological Care Center, Ulyanovsk Regional Blood Transfusion Station. 432017, Russia, Ulyanovsk, III International Street, 13/96; e-mail: Vmalik@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9830-5344>.

Akhmetzyanova Dilya Fandasova, 5th year student, Kazan State Medical University. 420012, Russia, Kazan, Butlerov Street, 49; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9923-2589>.

For citation

Vorotnikov I.M., Razin V.A., Lamzin I.M., Sokolova M.N., Khapman M.E., Malikova V.A., Akhmetzyanova D.F. Otsenka riska vzniknoveniya anemii u donorov v zavisimosti ot nasledstvennoy predispozitsionnosti i regulyarnosti donatsii [Risks of anemia development in donors according to inherited predisposition and regularity of blood donation]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal.* 2020; 1: 72–83. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-72-83 (in Russian).

УДК 613.3+614.77

DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-84-95

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВЫБРОСОВ ПРЕДПРИЯТИЙ НЕФТЕХИМИИ И НЕФТЕПЕРЕРАБОТКИ НА ОНКОЛОГИЧЕСКУЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ЦЕНТРА

З.Б. Бактыбаева¹, Р.А. Сулейманов¹, Т.К. Валеев¹, Е.Г. Степанов^{2,3},
Н.Х. Давлетнуров², Н.Р. Рахматуллин¹

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

² Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по Республике Башкортостан, г. Уфа, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», г. Уфа, Россия

В Уфе предприятия нефтехимии и нефтепереработки формируют до 80 % выбросов от всех стационарных источников. Загрязнение воздушного бассейна токсичными веществами может представлять опасность для здоровья населения мегаполиса.

Цель исследования. Гигиеническая оценка влияния выбросов предприятий нефтехимии и нефтепереработки на онкологическую заболеваемость населения г. Уфы.

Материалы и методы. Проанализированы данные о содержании в атмосферном воздухе г. Уфы химических веществ, обладающих канцерогенным действием, а также показатели общей смертности населения, первичной онкологической заболеваемости, контингента больных злокачественными новообразованиями и смертности от онкологических заболеваний за 2007–2017 гг. Рассчитаны коэффициенты корреляции Пирсона и уровни канцерогенного риска.

Результаты. Содержание бензола, бензина, этилбензола и этилбензола в отдельные периоды времени превышало предельно допустимую концентрацию в 5 и более раз; формальдегида, бенз(а)пирена и углерода (сажи) – в 2 раза. Уровень впервые выявленной онкологической заболеваемости за 2007–2017 гг. повысился на 6,0 %, уровень контингента онкобольных – на 6,9 %. Смертность от онкологических заболеваний за последние 4 года достигла максимума за весь рассматриваемый период – 200,1 на 100 тыс. населения (средний показатель за 2007–2017 гг. – 165,6±15,6). Выявлена тесная корреляционная связь между контингентом больных злокачественными новообразованиями и выбросами углерода ($r=0,74$), этилбензола ($r=0,63$). Содержание трихлорметана тесно коррелирует с показателями первичной онкологической заболеваемости ($r=0,82$) и смертности от онкологии ($r=0,78$). Уровень суммарного канцерогенного риска, обусловленного загрязнением атмосферного воздуха, составляет $9,0 \times 10^{-4}$, что классифицируется как неприемлемый. Уровень популяционного аэрогенного канцерогенного риска составляет 1000 дополнительных (к фоновому) случаев злокачественных новообразований.

Выводы. При сохранении существующих уровней загрязнения атмосферного воздуха г. Уфы возможно дальнейшее обострение экологических проблем, связанных с канцерогенными рисками, и сокращение продолжительности жизни жителей мегаполиса.

Ключевые слова: загрязнение атмосферного воздуха, канцерогены, онкологическая заболеваемость и смертность, риски здоровью населения.

Введение. Последние десятилетия характеризуются нарастающим негативным влиянием факторов природной среды на здоровье населения, которое приводит к ухудшению медико-демографических показателей [1]. Проблема «окружающая среда – здоровье человека» стала одной из самых актуальных и в связи с увеличением показателей онкологической заболеваемости населения, проживаю-

щего в экологически неблагоприятных регионах [2–8]. На сегодняшний день в Российской Федерации смертность населения от злокачественных новообразований устойчиво ассоциирована с загрязнением атмосферного воздуха канцерогенами на территории 11 субъектов [9]. В 2017 г. в Российской Федерации выявлено 617,2 тыс. случаев злокачественных новообразований. Прирост данного показателя

по сравнению с 2016 г. составил 3 %. При этом около 40 % впервые выявленных злокачественных новообразований имеют III–IV стадию заболевания, что обуславливает достаточно высокий показатель одногодичной летальности (22,5 %). В стране онкологические заболевания занимают второе место среди причин смерти населения. Так, в 2017 г. от злокачественных новообразований умерло 290,7 тыс. больных, что составляет 15,9 % в общей структуре смертности [5, 10]. Ожидается, что рак станет основной причиной смерти и единственным наиболее важным препятствием для увеличения продолжительности жизни в каждой стране [11]. Уровень онкозаболеваемости, являясь одним из критериев оценки качества среды обитания, рекомендуется для использования при оценке санитарно-эпидемиологического неблагополучия населения техногенных территорий.

Проведенные исследования показывают, что неблагополучная экологическая обстановка часто складывается в регионах размещения объектов топливно-энергетического комплекса. При этом для населения особую опасность представляет загрязнение атмосферного воздуха токсичными, в т.ч. канцерогенными, веществами, содержащимися в выбросах нефтехимических и нефтеперерабатывающих предприятий [12–16]. В РФ функционируют около 40 крупных нефтеперерабатывающих заводов (НПЗ) с объемами переработки более 1 млн т в год и значительное количество малых НПЗ. Большинство отечественных НПЗ было введено в эксплуатацию в период с конца 1940-х до середины 1960-х гг. и не отвечает современным экологическим требованиям [17, 18]. В г. Уфе, столице Республики Башкортостан (РБ), объекты нефтехимии и нефтепереработки формируют до 80 % выбросов от всех стационарных источников [19]. Такие крупные предприятия, как ПАО «Уфаоргсинтез», «Башнефть-Уфанефтехим», «Башнефть-Новоил», «Башнефть-Уфимский нефтеперерабатывающий завод», а также сеть автозаправочных станций наряду с другими промышленными объектами обуславливают неблагоприятную экологическую обстановку в мегаполисе.

Эколого-гигиеническое обоснование безопасности среды обитания с учетом факторов

риска и состояния здоровья населения является важной социальной и медико-экологической проблемой.

Цель исследования. Гигиеническая оценка влияния выбросов предприятий нефтехимии и нефтепереработки на онкологическую заболеваемость населения г. Уфы.

Материалы и методы. Источниками информации являлись:

– данные мониторинга содержания загрязняющих веществ в атмосферном воздухе в 2007–2016 гг., предоставленные Управлением Роспотребнадзора по РБ, а также результаты собственных измерений;

– данные Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по РБ, органов статистики Министерства здравоохранения РБ за 2007–2017 гг. (показатели общей смертности населения, первичной онкологической заболеваемости населения, сведения о контингентах больных злокачественными новообразованиями, показатели смертности от онкологических заболеваний).

Исходя из данных мониторинга атмосферного воздуха г. Уфы для статистической обработки были выбраны валовые выбросы от стационарных источников (т/г.), а также показатели среднегодовых концентраций токсикантов (мг/м^3), обладающих канцерогенным действием: формальдегида, бенз(а)пирена, бензола, бензина, тетрахлорметана, трихлорметана, углерода (сажи), этилбензола и этилбензола. Фактические концентрации загрязняющих веществ сравнивали с предельно допустимыми концентрациями (ПДК) согласно ГН 2.1.6.3492-17 «Предельно-допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений» (постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22.12.2017 № 165 с изменениями на 31.05.2018).

Статистическую обработку осуществляли с использованием программы Microsoft Excel версии 2010.

На первом этапе были построены графики двумерного рассеивания между медико-демографическими показателями и количеством выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух. Затем были рассчитаны коэффициенты корреляции Пирсона (r). При этом

влияние вышеперечисленных аэрополлютантов оценивали с учетом временного лага в 3 года и 5 лет. При коэффициенте корреляции $r < 0,30$ связь оценивали как слабую, $r = 0,30 \dots 0,69$ – среднюю, $r \geq 0,70$ – сильную. В качестве критического был принят уровень значимости (p) 0,05. При выявлении зависимости медико-демографических показателей от выбросов токсикантов проводили моделирование и прогнозирование показателей с использованием метода линейной парной регрессии. Качество уравнения регрессии оценивали по значению коэффициента детерминации (R^2). При $R^2 < 0,50$ модель оценивали как слабую, $R^2 = 0,50 \dots 0,79$ – модель приемлемого качества, $R^2 \geq 0,80$ – модель хорошего качества.

Расчеты и анализ уровней канцерогенного риска для здоровья населения проводили в соответствии с Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду (Р 2.1.10.1920-04) [20].

Результаты и обсуждение. Анализ данных по выбросам загрязняющих веществ от стационарных источников г. Уфы показал, что максимальный валовый объем приходился на 2007 г. – 154,1 тыс. т. В 2010–2012 гг. наблюдалось снижение показателя до 132,2–134,4 тыс. т. Однако в дальнейшем общий объем выбросов увеличился и в 2016 г. достиг 153,0 тыс. т загрязняющих веществ. Наибольший вклад (до 60 %) в объемы валовых выбросов вносили такие предприятия, как «Башнефть-Навойл» и «Башнефть-Уфанефтехим». Доля выбросов от «Башнефть-Уфимский нефтеперерабатывающий завод» составляла 14–23 %, «Уфаоргсинтез» – 2–3 %. Рост объема выбросов за рассматриваемый период наблюдался по нефтеперерабатывающему заводу «Башнефть-Навойл» – с 43,66 тыс. до 49,77 тыс. т в год. В течение последних 3 лет произошло увеличение количества выбросов нефтехимического предприятия «Уфаоргсинтез» – с 3,83 тыс. до 4,76 тыс. т в год. На таких предприятиях, как «Башнефть-Уфимский нефтеперерабатывающий завод» и «Башнефть-Уфанефтехим», объемы валовых выбросов в течение 10 лет варьировали в пределах 21,13–32,42 тыс. и 38,99–43,69 тыс. т в год соответственно.

Данные многолетних исследований качества атмосферного воздуха позволили устано-

вить уровни среднегодовых концентраций аэрополлютантов. Среди токсикантов, обладающих канцерогенным действием, в наибольших количествах в воздушном бассейне г. Уфы регистрировались бензин (средняя многолетняя концентрация составила 1,90 мг/м³) и углерод (0,043 мг/м³). В отдельные годы наблюдалось увеличение доли формальдегида (до 0,08 мг/м³) и бензола (до 0,03 мг/м³). Превышения до 5 ПДК и выше регистрировались по бензину, бензолу, этилбензолу и этилбензолу; до 2 ПДК – по формальдегиду, бенз(а)пирену и углероду (саже). В 2016 г. удельный вес исследований атмосферного воздуха с превышением ПДК в целом по республике составил 0,42 %, по Уфе – 0,52 %. При этом в столице республики загрязнение этилбензолом выше гигиенических нормативов выявлено в 3,75 % всех проб, этилбензолом – в 2,06 %, формальдегидом – в 0,05 %.

Численность населения г. Уфы на 1 января 2017 г. составляла 1126 тыс. чел. (27,7 % от населения республики). Уровень впервые выявленной онкологической заболеваемости в Уфе за рассматриваемый период повысился на 6,0 % и в 2017 г. достиг 360,1 на 100 тыс. населения. Средний показатель за 2007–2017 гг. составил $341,0 \pm 15,0$, что существенно выше среднереспубликанского ($296,4 \pm 23,6$). Средний многолетний показатель контингента онкобольных по Уфе составил $2305,6 \pm 63,9$ на 100 тыс. населения, в то время как аналогичный показатель по РБ – $1801,2 \pm 1263,9$. С 2007 г. контингент онкобольных по г. Уфе повысился на 6,9 %.

Данные общей смертности (на 1000 населения) и смертности от онкологических заболеваний (на 100 тыс. населения) по Уфе и РБ за 2007–2017 гг. показаны на рис. 1 и 2. Средний показатель общей смертности населения мегаполиса за последние 11 лет составил $11,6 \pm 0,5$, что несколько ниже среднереспубликанского ($13,2 \pm 0,4$). Как видно, наблюдалось снижение данного показателя как по г. Уфе (на 13,6 %), так и по республике в целом (на 8,8 %). Прогностический полиномиальный тренд показал ожидаемое незначительное снижение уровня общей смертности населения Уфы в ближайшие три года (коэффициент аппроксимации 0,82).

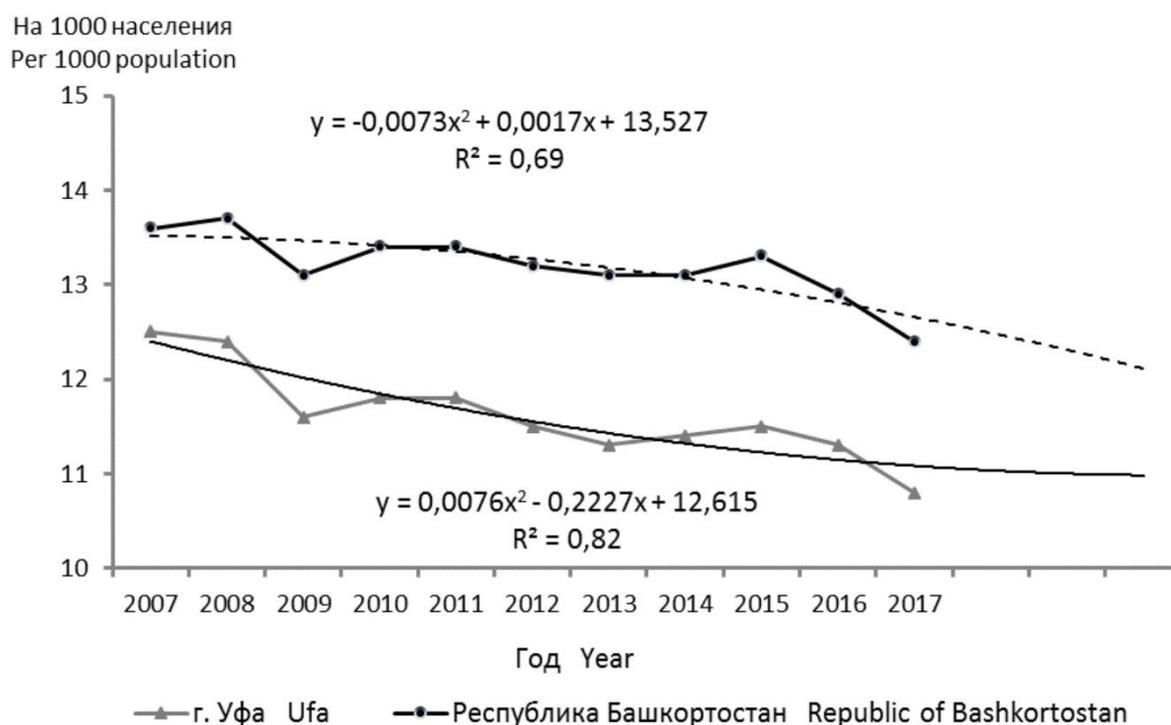


Рис. 1. Динамика общей смертности населения в период 2007–2017 гг. (на 1000 населения) и прогноз до 2020 г.

Fig. 1. Dynamics of total population mortality between 2007 and 2017 (per 1000 population) and forecast until 2020

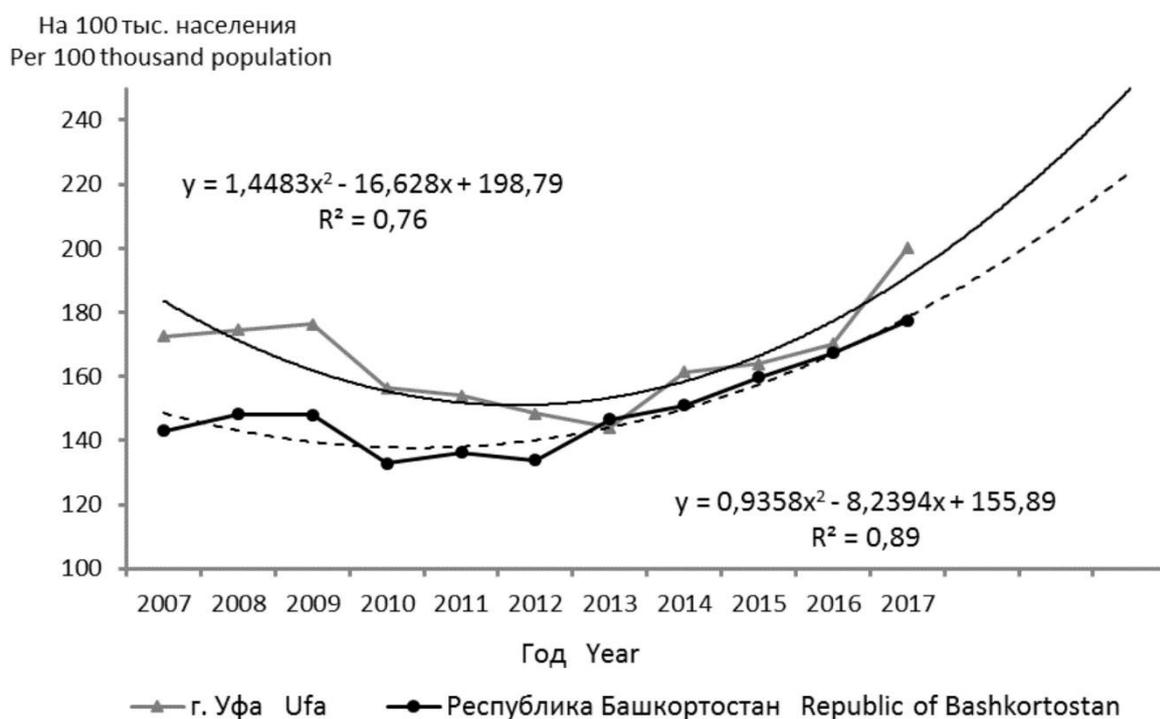


Рис. 2. Динамика смертности населения от онкологических заболеваний в период 2007–2017 гг. (на 100 тыс. населения) и прогноз до 2020 г.

Fig. 2. Dynamics of mortality from cancer between 2007 and 2017 (per 100 000 population) and forecast until 2020

Несмотря на то что в г. Уфе с 2010 по 2013 г. наблюдалось снижение уровня смертности от онкологических заболеваний с 176,3 до 144,1 на 100 тыс. населения, за последние 4 года показатель повысился и достиг максимума за весь рассматриваемый период – 200,1. Средний показатель за 2007–2017 гг. составил $165,6 \pm 15,6$. Среднемноголетний показатель смертности от онкологических заболеваний в целом по РБ был ниже, чем в Уфе, – $149,5 \pm 14,0$. Прогностический полиномиальный тренд показал ожидаемый рост смертности от злокачественных новообразований как по г. Уфе (коэффициент аппроксимации $R^2=0,76$), так и в целом по республике ($R^2=0,89$).

Для получения информации по негативному воздействию вредных химических веществ на здоровье населения и дальнейшего принятия управленческих решений необходимо выявление приоритетных аэрополлютантов. Корреляционный анализ показал зави-

симость некоторых медико-демографических показателей от содержания в атмосферном воздухе токсикантов, обладающих канцерогенным действием. Так, при временном лаге в 3 года тесная положительная связь выявлена между контингентом больных злокачественными новообразованиями и выбросами углерода (табл. 1), а также выбросами этилбензола. Количество выбросов формальдегида коррелирует с уровнем первичной онкологической заболеваемости и смертностью от онкологии. Остальные пары показателей не коррелируют между собой или же коррелируют весьма слабо. Построенные уравнения регрессии позволяют вычислить ожидаемый уровень медико-демографических показателей в зависимости от объема выбросов токсикантов. Коэффициент детерминации в данных моделях показывает, в какой степени уровень загрязняющего вещества может влиять на медико-демографический показатель.

Таблица 1

Table 1

Результаты корреляционно-регрессионного анализа с учетом временного лага в 3 года

Results of correlation and regression analysis based on a 3-year time lag

Уравнение регрессии Regression equation	Коэффициент парной корреляции r Pair correlation coefficient r	Коэффициент детерминации R ² Coefficient of determination R ²
Первичная онкологическая заболеваемость Primary cancer morbidity		
$y=4078,4 \times \text{формальдегид} + 305,58$ $y=4078,4 \times \text{formaldehyde} + 305,58$	0,30	0,09
Контингент больных злокачественными новообразованиями Cohort of patients with malignant neoplasms		
$y=7652,3 \times \text{углерод (сажа)} + 2027,8$ $y=7652,3 \times \text{carbon (soot)} + 2027,8$	0,74	0,55
$y=6990,4 \times \text{этилбензол} + 2255,2$ $y=6990,4 \times \text{ethylbenzene} + 2255,2$	0,63	0,39
Смертность от онкологических заболеваний Cancer mortality		
$y=3750,6 \times \text{формальдегид} + 125,69$ $y=3750,6 \times \text{formaldehyde} + 125,69$	0,53	0,28

Результаты корреляционно-регрессионного анализа с учетом временного лага в 5 лет показаны в табл. 2. Достаточно сильная корреляционная связь выявлена между содержа-

нием в атмосферном воздухе трихлорметана и показателями первичной онкологической заболеваемости, а также смертности от онкологии. В несколько меньшей степени данные ме-

дико-демографические показатели коррелируют с уровнем этилбензола. Средняя положительная связь выявлена между контингентом больных злокачественными новообразованиями и выбросами формальдегида, тетра-

лорметана, бензина и этилбензола. С точки зрения индекса детерминации приемлемыми являются две построенные модели, а остальные оцениваются как статистически незначимые.

Таблица 2

Table 2

Результаты корреляционно-регрессионного анализа с учетом временного лага в 5 лет

Results of correlation and regression analysis based on a 5-year time lag

Уравнение регрессии Regression equation	Коэффициент парной корреляции r Pair correlation coefficient r	Коэффициент детерминации R ² Coefficient of determination R ²
Первичная онкологическая заболеваемость Primary cancer morbidity		
y=15455×трихлорметан+194,40 y=15455×trichloromethane+194.40	0,82	0,67
y=1489,7×этилбензол+328,05 y=1489.7×ethylbenzene+328.05	0,47	0,23
Контингент больных злокачественными новообразованиями Cohort of patients with malignant neoplasms		
y=28070×формальдегид+2095,2 y=28070×formaldehyde+2095.2	0,49	0,24
y=31913×тетрахлорметан+1992,0 y=31913×carbon tetrachloride+1992.0	0,48	0,23
y=13,305×бензин+2285,5 y=13.305×gasoline+2285.5	0,36	0,13
y=7441,0×этилбензол+2280,0 y=7441.0×ethenylbenzene+2280.0	0,36	0,13
Смертность от онкологических заболеваний Cancer mortality		
y=8723,7×трихлорметан+72,98 y=8723.7×trichloromethane+72.98	0,78	0,61
y=672,34×этилбензол+150,26 y=672.34×ethylbenzene+150.26	0,36	0,13

Прогнозирование показателей с использованием регрессионного анализа желательно сочетать с расчетами оценки риска для здоровья населения. Согласно нашим расчетам (табл. 3) уровень суммарного канцерогенного риска, обусловленного загрязнением атмосферного воздуха, для населения г. Уфы составил $9,0 \times 10^{-4}$, что классифицируется как не-

приемлемый. Наиболее высокие значения индивидуального канцерогенного риска были получены по этилбензолу, углероду (саже), тетрахлорметану и формальдегиду. Уровень популяционного аэрогенного канцерогенного риска для населения города составил 1000 дополнительных (к фоновому) случаев злокачественных новообразований.

Таблица 3
Table 3

**Уровни канцерогенного риска здоровью населения г. Уфы,
обусловленного загрязнением атмосферного воздуха**
Levels of carcinogenic public health risks due to air pollution in Ufa

Наименование веществ, обладающих канцерогенным действием List of carcinogen	Уровень индивидуального канцерогенного риска (ICR) Individual carcinogenic risk (ICR) level
Формальдегид Formaldehyde	$1,10 \times 10^{-4}$
Бенз(а)пирен Benzo(a)pyrene	$2,00 \times 10^{-6}$
Бензол Benzene	$8,40 \times 10^{-5}$
Тетрахлорметан Tetrachloromethane	$1,80 \times 10^{-4}$
Трихлорметан Trichloromethane	$1,90 \times 10^{-5}$
Углерод (сажа) Carbon (Soot)	$2,40 \times 10^{-4}$
Этилбензол Ethylbenzene	$9,20 \times 10^{-6}$
Этенилбензол Ethenylbenzene	$2,60 \times 10^{-4}$
Суммарный индивидуальный канцерогенный риск Total individual carcinogenic risk	$9,0 \times 10^{-4}$
Популяционный канцерогенный риск (число дополнительных случаев) Population carcinogenic risk (number of additional cases)	1000*

Примечание. * – при численности населения в г. Уфе 1 105 667 чел.

Note. * – population of Ufa being 1 105 667.

Закключение. Таким образом, территория г. Уфы на протяжении десятилетий является очагом эколого-гигиенического неблагополучия, что негативно отражается на состоянии здоровья населения. Загрязнение атмосферного воздуха является одним из основных экологических факторов риска по онкозаболеваемости. При этом до 80 % выбросов от всех стационарных источников формируется на объектах нефтехимии и нефтепереработки. По ряду канцерогенов в атмосферном воздухе обнаруживается их присутствие выше ПДК в отдельные периоды времени. Корреляционный анализ показал зависимость некоторых медико-де-

мографических показателей от содержания в выбросах токсикантов, обладающих канцерогенным действием. При сохранении существующих уровней загрязнения атмосферного воздуха г. Уфы возможно дальнейшее обострение экологических проблем, связанных с канцерогенными рисками, и сокращение продолжительности жизни жителей столицы РБ. Выявленные приоритетные факторы внешнесредового канцерогенного риска целесообразно учитывать при планировании программ натуральных исследований качества среды обитания для задач социально-гигиенического мониторинга. По результатам исследования был разработан

комплекс санитарно-гигиенических мероприятий, направленный на осуществление эффективного контроля за состоянием объектов

окружающей среды, снижение канцерогенных рисков здоровью и улучшение медико-демографических показателей населения РБ.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. 96.
2. Гичев Ю.П. К вопросу классификации экологически обусловленных заболеваний человека для целей изучения влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения. Сибирский медицинский журнал. 1996; 6 (1): 36–41.
3. Веремчук Л.В., Кику П.Ф., Жерновой М.В., Юдин С.В. Экологическая зависимость распространения онкологических заболеваний в Приморском крае. Сибирский онкологический журнал. 2012; 1: 19–25.
4. Голивец Т.П., Коваленко Б.С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке. Научный результат. Сер. Медицина и фармация. 2015; 1 (4): 79–86. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250.
6. Чимитдоржиева Т.Н., Ляхова Н.П., Чимитдоржиева Г.Д. Заболеваемость населения Республики Бурятия злокачественными новообразованиями и анализ экологического состояния её территории. Российский онкологический журнал. 2018; 23 (1): 35–42.
7. Howe G.M. (eds.). Global geocancerology. Edinburg: Churchill Livingstone; 2006. 350.
8. Kulhanova I., Znaor A., Shield K.D., Arnold M., Vignat J., Charafeddine M., Fadhil I., Fouad H., Al-Omari A., Saeed Al-Zahrani A., El-Basmy A., Shamseddine A., Bray F.I., Soerjomataram I. Proportion of cancers attributable to major lifestyle and environmental risk factors in the Eastern Mediterranean region. International Journal of Cancer. 2019; 18 March. DOI: 10.1002/ijc.32284.
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019. 254.
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 236.
11. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
12. Ревич Б.А. К оценке влияния деятельности ТЭК на качество окружающей среды и здоровье населения. Проблемы прогнозирования. 2010; 4: 87–99.
13. Май И.В., Вековишина С.А., Клейн С.В., Балашиов С.Ю., Евдошенко В.С. Сравнительный анализ экологической безопасности производств крупного нефтеперерабатывающего предприятия по критериям риска для здоровья населения. Медицина труда и промышленная экология. 2011; 11: 11–16.
14. Бобылев С.Н., Григорьев Л.М., ред. Доклад о человеческом развитии в Российской Федерации за 2017 год. Экологические приоритеты для России. М.: Аналитический центр при Правительстве Российской Федерации; 2017. 292.
15. Yang C.Y., Cheng B.H., Hsu T.Y., Tsai S.S., Hung C.F., Wu T.N. Female lung cancer mortality and sex ratios at birth near a petroleum refinery plant. Environmental Research. 2000; 83: 33–40. DOI: 10.1006/enrs.2000.4038.

16. Vega E., Sánchez-Reyna G., Mora-Perdomo V., Iglesias G.S., Arriaga J.L., Limón-Sánchez T., Escalona-Segura S., Gonzalez-Avalos E. Air quality assessment in a highly industrialized area of Mexico: Concentrations and sources of volatile organic compounds. *Fuel*. 2011; 90: 3509–3520. DOI: 10.1016/j.fuel.2011.03.050.
17. Эдер Л.В., Филимонова И.В., Немов В.Ю., Проворная И.В., Мишенин М.В., Комарова А.В., Ельцов И.Н., Эпов М.И., Буриштейн Л.М., Сенников Н.В., Ершов С.В., Моисеев С.А., Казаненков В.А., Малев-Ланецкий Д.В., Юркевич Н.В. Нефтегазовый комплекс России. Часть 1. Нефтяная промышленность: долгосрочные тенденции и современное состояние. Новосибирск: ИНГТ СО РАН; 2017. 71.
18. Фейгин В.И., Брагинский О.Б., Заболотский С.А., Кукушкин И.Г., Маевский А.В., Масленников Н.И., Рыков Ю.Г. Исследование состояния и перспектив направлений переработки нефти и газа, нефте- и газохимии в РФ. М.: Экон-информ; 2011. 806.
19. Доклад об экологической ситуации на территории Республики Башкортостан в 2016 г. Уфа: Министерство природопользования и экологии Республики Башкортостан; 2016. 187.
20. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду: Р 2.1.10.1920-04. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004. 143.

Поступила в редакцию 17.10.2019; принята 12.11.2019.

Авторский коллектив

Бактыбаева Зульфия Булатовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела медицинской экологии, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. С. Кувыкина, 94; e-mail: baktybaeva@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1249-7328>.

Сулейманов Рафаил Анварович – доктор медицинских наук, заведующий отделом медицинской экологии, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. С. Кувыкина, 94; e-mail: rafs52@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4134-5828>.

Валеев Тимур Камилевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела медицинской экологии, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. С. Кувыкина, 94; e-mail: valeevtk2011@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7801-2675>.

Степанов Евгений Георгиевич – кандидат медицинских наук, доцент, руководитель, главный государственный санитарный врач по Республике Башкортостан, Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Башкортостан. 450054, Россия, Уфа, ул. Р. Зорге, 58; профессор кафедры охраны окружающей среды и рационального использования природных ресурсов, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет». 450062, Россия, Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: Stepanov_EG@02.rospotrebnadzor.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1917-8998>.

Давлетнуров Наил Хамзинович – начальник отдела социально-гигиенического мониторинга и информационного обеспечения, Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Башкортостан. 450054, Россия, Уфа, ул. Р. Зорге, 58; e-mail: Davletnurov_NKh@02.rospotrebnadzor.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9534-0240>.

Рахматуллин Наиль Равилович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела медицинской экологии, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». 450106, Россия, г. Уфа, ул. С. Кувыкина, 94; e-mail: nailnii@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3091-8029>.

Образец цитирования

Бактыбаева З.Б., Сулейманов Р.А., Валеев Т.К., Степанов Е.Г., Давлетнуров Н.Х., Рахматуллин Н.Р. Гигиеническая оценка влияния выбросов предприятий нефтехимии и нефтепереработки на онкологическую заболеваемость населения крупного промышленного центра. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 1: 84–95. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-84-95.

HYGIENIC IMPACT ASSESSMENT OF EMISSIONS OF PETROCHEMICAL PLANTS AND PETROLEUM REFINERIES ON CANCER MORBIDITY IN A LARGE INDUSTRIAL CENTER

Z.B. Baktybaeva¹, R.A. Suleymanov¹, T.K. Valeev¹,
E.G. Stepanov^{2,3}, N.Kh. Davletnurov², N.R. Rakhmatullin¹

¹ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia;

² Department of Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia;

³ Ufa State Petroleum Technological University, Ufa, Russia

Introduction. Petrochemical and refinery enterprises generate up to 80 % of emissions from all stationary sources in Ufa. Air toxic pollution can threaten public health.

The purpose of the study is to conduct hygienic impact assessment of emissions from petrochemical and refinery enterprises on cancer morbidity in Ufa.

Materials and Methods. The authors examined the data on air carcinogen concentrations and indicators of general mortality, primary cancer morbidity, patient cohorts with malignant neoplasms and cancer mortality rate in Ufa between 2007 and 2017. They also calculated Pearson correlation coefficients and carcinogenic risks.

Results. At some instants, benzene, gasoline, ethylbenzene and ethenylbenzene concentrations exceeded the maximum permissible concentration 5 times or more; concentrations of formaldehyde, benzo(a)pyrene and carbon (soot) were 2 times higher than the norm. In 2007–2017, the rate of newly diagnosed cancer morbidity increased by 6.0 %, the number of cancer patients – by 6.9 %. Over the last 4 years, cancer mortality rate reached its maximum during the given period, namely 200.1 per 100 000 people (mean value between 2007 and 2017 was 165.6±15.6). The authors revealed a close correlation between the patient cohort with malignant neoplasms and carbon ($r=0.74$) or ethylbenzene ($r=0.63$) emissions. The trichloromethane concentration was closely correlated with indicators of primary cancer morbidity ($r=0.82$) and mortality ($r=0.78$). The rate of carcinogenic risks due to air pollution was 9.0×10^{-4} , i.e. unacceptably high. The rate of population aerogenic carcinogenic risks resulted in 1000 additional cases of malignant neoplasms.

Conclusion. If there are no changes in the existing levels of air pollution in Ufa, further environmental aggravation associated with carcinogenic risks and reduction in life expectancy among Ufa residents can be possible.

Keywords: air pollution, carcinogens, cancer morbidity and mortality, public health risks.

This work was supported by a grant from Russian Foundation for Humanities No. 17-16-02010-OGN “Ecological and hygienic proof of carcinogenic risks from environmental pollution to the public health in the Republic of Bashkortostan”.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. *World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals.* Geneva: World Health Organization; 2018. 96.
2. Gichev Yu.P. K voprosu klassifikatsii ekologicheskoi obuslovlennykh zabolevaniy cheloveka dlya tseley izucheniya vliyaniya zagryazneniya okruzhayushchey sredy na zdorov'e naseleniya [Classification of environmentally caused human diseases aimed to studying the environmental pollution effects on public health]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 1996; 6 (1): 36–41 (in Russian).
3. Veremchuk L.V., Kiku P.F., Zhernovoy M.V., Yudin S.V. Ekologicheskaya zavisimost' rasprostraneniya onkologicheskikh zabolevaniy v Primorskom krae [Ecological dependence of cancer prevalence in Primorsky kraj]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2012; 1: 19–25 (in Russian).
4. Golivets T.P., Kovalenko B.S. Analiz mirovykh i rossiyskikh tendentsiy onkologicheskoy zabolevaemosti v XXI veke [Analysis of global cancer morbidity in the 21st century]. *Nauchnyy rezul'tat. Ser. Meditsina i farmatsiya.* 2015; 1 (4): 79–86. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86 (in Russian).

5. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smernost')* [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii; 2018. 250 (in Russian).
6. Chimitdorzhieva T.N., Lyakhova N.P., Chimitdorzhieva G.D. Zabolevaemost' naseleniya Respubliki Buryatii zlokachestvennymi novoobrazovaniyami i analiz ekologicheskogo sostoyaniya ee territorii [Malignant tumor morbidity and ecological situation in the Republic of Buryatia]. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2018; 23 (1): 35–42 (in Russian).
7. Howe G.M. (eds.). *Global geocancerology*. Edinburg: Churchill Livingstone; 2006. 350.
8. Kulhanova I., Znaor A., Shield K.D., Arnold M., Vignat J., Charafeddine M., Fadhil I., Fouad H., Al-Omari A., Saeed Al-Zahrani A., El-Basmy A., Shamseddine A., Bray F.I., Soerjomataram I. Proportion of cancers attributable to major lifestyle and environmental risk factors in the Eastern Mediterranean region. *International Journal of Cancer*. 2019; 18 March. DOI: 10.1002/ijc.32284.
9. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 godu: gosudarstvennyy doklad* [Public health in the Russian Federation in 2018]. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2019. 254 (in Russian).
10. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu* [Cancer care in Russia in 2017]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. 236 (in Russian).
11. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
12. Revich B.A. K otsenke vliyaniya deyatel'nosti TEK na kachestvo okruzhayushchey sredy i zdorov'e naseleniya [Assessment of the effect produced by fuel and energy complex on the environment and health]. *Problemy prognozirovaniya*. 2010; 4: 87–99 (in Russian).
13. May I.V., Vekovshina S.A., Kleyn S.V., Balashov S.Yu., Evdoshenko V.S. Sravnitel'nyy analiz ekologicheskoy bezopasnosti proizvodstv krupnogo neftepererabatyvayushchego predpriyatiya po kriteriyam riska dlya zdorov'ya naseleniya [Comparative analysis of ecological safety at an oil refinery due to public health risk criterion]. *Medsitsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2011; 11: 11–16 (in Russian).
14. Bobylev S.N., Grigor'ev L.M., eds. *Doklad o chelovecheskom razvitii v Rossiyskoy Federatsii za 2017 god. Ekologicheskie priority dlya Rossii*. [Report on human development in the Russian Federation in 2017. Ecological priorities in Russia]. Moscow: Analiticheskiy tsentr pri Pravitel'stve Rossiyskoy Federatsii; 2017. 292 (in Russian).
15. Yang C.Y., Cheng B.H., Hsu T.Y., Tsai S.S., Hung C.F., Wu T.N. Female lung cancer mortality and sex ratios at birth near a petroleum refinery plant. *Environmental Research*. 2000; 83: 33–40. DOI: 10.1006/enrs.2000.4038.
16. Vega E., Sánchez-Reyna G., Mora-Perdomo V., Iglesias G.S., Arriaga J.L., Limón-Sánchez T., Escalona-Segura S., Gonzalez-Avalos E. Air quality assessment in a highly industrialized area of Mexico: Concentrations and sources of volatile organic compounds. *Fuel*. 2011; 90: 3509–3520. DOI: 10.1016/j.fuel.2011.03.050.
17. Eder L.V., Filimonova I.V., Nемов V.Yu., Provornaya I.V., Mishenin M.V., Komarova A.V., El'tsov I.N., Epov M.I., Burshteyn L.M., Sennikov N.V., Ershov S.V., Moiseev S.A., Kazanekov V.A., Malev-Lanetskiy D.V., Yurkevich N.V. Neftegazovyy kompleks Rossii. Chast' 1. *Neftyanaya promyshlennost': dolgosrochnye tendentsii i sovremennoe sostoyanie* [Oil and gas complex in Russia. Part 1. Oil industry: Long-term trends and actual status]. Novosibirsk: INGG SO RAN; 2017. 71 (in Russian).
18. Feygin V.I., Braginskiy O.B., Zabolotskiy S.A., Kukushkin I.G., Maevskiy A.V., Maslennikov N.I., Rykov Yu.G. *Issledovanie sostoyaniya i perspektiv napravleniy pererabotki nefti i gaza, nefte- i gazokhimii v RF* [Study of actual oil and gas processing, petrochemistry and chemical utilization of natural gas in Russia and future prospects]. Moscow: Ekon-inform; 2011. 806 (in Russian).
19. *Doklad ob ekologicheskoy situatsii na territorii Respubliki Bashkortostan v 2016 g.* [Report on ecological situation in the Republic of Bashkortostan in 2016]. Ufa: Ministerstvo prirodopol'zovaniya i ekologii Respubliki Bashkortostan; 2016. 187 (in Russian).

20. *Rukovodstvo po otsenke riska dlya zdorov'ya naseleniya pri vozdeystvii khimicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchikh okruzhayushchuyu sredu: R 2.1.10.1920-04* [Manual on assessing public health risks under chemical agents, polluting the environment: R 2.1.10.1920-04]. Moscow: Federal'nyy tsentr Gos-sanepidnadzora Minzdrava Rossii; 2004. 143 (in Russian).

Received 17 October 2019; accepted 12 November 2019.

Information about the authors

Baktybaeva Zulfiya Bulatovna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Department of Medical Ecology, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, S. Kuvykin Street, 94; e-mail: baktybaeva@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1249-7328>.

Suleymanov Rafail Anvarovich, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Department of Medical Ecology, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, S. Kuvykin Street, 94; e-mail: rafs52@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4134-5828>.

Valeev Timur Kamilevich, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Department of Medical Ecology, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, S. Kuvykin Street, 94; e-mail: valeevtk2011@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7801-2675>.

Stepanov Evgeniy Georgievich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in the Republic of Bashkortostan, Chief State Sanitary Doctor in the Republic of Bashkortostan. 450054, Russia, Ufa, R. Sorge Street, 58; Professor, Chair of Environmental Protection and Rational Use of Natural Resources, Ufa State Petroleum Technological University. 450062, Russia, Ufa, Cosmonauts Street, 1; e-mail: Stepanov_EG@02.rospotrebnadzor.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1917-8998>.

Davletnurov Nail Khamzinovich, Head of the Department of Social and Hygienic Monitoring and Information Support, Department of Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in the Republic of Bashkortostan. 450054, Russia, Ufa, R. Sorge Street, 58; e-mail: Davletnurov_NKh@02.rospotrebnadzor.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9534-0240>.

Rakhmatullin Nail Ravilovich, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher, Department of Medical Ecology, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. 450106, Russia, Ufa, S. Kuvykin Street, 94; e-mail: nailnii@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3091-8029>.

For citation

Baktybaeva Z.B., Suleymanov R.A., Valeev T.K., Stepanov E.G., Davletnurov N.Kh., Rakhmatullin N.R. Gigienicheskaya otsenka vliyaniya vybrosov predpriyatij neftekhimii i neftepererabotki na onkologicheskuyu zaboлеваemost' naseleniya krupnogo promyshlennogo tsentra [Hygienic impact assessment of emissions of petrochemical plants and petroleum refineries on cancer morbidity in a large industrial center. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2020; 1: 84–95. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-84-95 (in Russian).

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.23:796:575.164

DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-96-107

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *BDKRB2* и *ACE* С АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬЮ ЭРИТРОЦИТОВ У ЮНОШЕЙ С РАЗНОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

А.З. Даутова¹, Е.А. Хажиева², В.Г. Шамратова³, Л.З. Садыкова³

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный университет физической культуры», г. Уфа, Россия;

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия

Цель работы – изучить ассоциацию полиморфных вариантов rs4646994 (I/D) гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE) и rs5810761 (+9/-9) гена рецептора брадикинина 2 типа (BDKRB2) с адренореактивностью эритроцитов (АРЭ) у спортсменов и юношей, ведущих физически малоактивный образ жизни.

Материалы и методы. В исследовании принял участие 61 юноша с разным уровнем двигательной активности (ДА) в возрасте 21–23 лет. Оценку АРЭ проводили по изменению скорости оседания эритроцитов (СОЭ) под действием адреналина *in vitro* в конечных концентрациях 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-11} , 10^{-13} г/мл венозной крови. По характеру наблюдаемого эффекта в соответствии с направленностью сдвигов СОЭ в присутствии адреналина мы выделили 3 типа АРЭ: антиагрегационный (АнАг), ареактивный (Ар) и агрегационный (Аг).

Результаты. По результатам сравнительного и корреляционного анализа установлено, что юноши-спортсмены с генотипом +9/-9 (BDKRB2) характеризуются более высокой агрегативной устойчивостью эритроцитов к воздействию как физиологических (10^{-9} г/мл и ниже), так и повышенных (стрессовых) доз (выше 10^{-8} г/мл крови) адреналина, а также преобладанием АнАг- и Ар-типов АРЭ. У представителей разных генотипов полиморфизма I/D гена ACE реакция эритроцитов на адреналин не имела статистически значимых различий в группе спортсменов, тогда как в группе малоактивных студентов у лиц с генотипом D/D максимальное отклонение СОЭ при ФКА было меньше, чем при генотипе I/D.

Выводы. Спортсменов, имеющих в своём генотипе аллель *-9 (+9/-9 генотип), можно считать более стрессоустойчивыми, что обеспечивается оптимальными адаптивно-компенсаторными механизмами организма, существенная роль в обеспечении которых, по-видимому, принадлежит устойчивости клеток к действию адреналина. Что касается полиморфизма гена ACE, то его влияние на суспензионные характеристики эритроцитов выражено слабее не только у физически малоактивных юношей, но и у спортсменов.

Ключевые слова: адренореактивность эритроцитов (АРЭ), стрессоустойчивость, ген рецептора брадикинина $\beta 2$ (BDKRB2), ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE), двигательная активность.

Введение. В настоящее время приобретает большую актуальность изучение генетических маркеров, определяющих динамику и закономерности функционирования организма и его отдельных систем в различных условиях жизнедеятельности [1–3]. К числу генов, влияющих на деятельность кардиореспираторной системы организма, специфиче-

скую работоспособность, а также определяющих успешность в спортивной практике, можно отнести ген, кодирующий ангиотензинпревращающий фермент (ACE), и ген рецептора брадикинина $\beta 2$ (BDKRB2) [4]. В проведенных нами ранее исследованиях было установлено, что фенотипическое проявление действия этих генов зависит от уровня повсе-

дневной двигательной активности. Так, у спортсменов при разных вариантах полиморфного варианта *rs4646994 (I/D)* гена *ACE* и *rs5810761 (+9/-9)* гена *BDKRB2* выявлены отличия параметров газотранспортной системы крови, количественных и качественных характеристик эритроцитов от соответствующих значений у физически малоактивных юношей [5].

Вместе с тем необходимо учитывать, что спортивная деятельность сопряжена не только с большим физическим, но и с высоким психоэмоциональным напряжением организма. В связи с этим представляет интерес поиск показателей, позволяющих судить о реакции организма при систематическом совместном действии таких нагрузок. К их числу относится адренореактивность эритроцитов (АРЭ), которая, как известно, отражает основные принципы адренореактивности разных клеток и дает адекватное представление о системных реакциях организма на изменение его функциональной активности [6–9]. Поэтому изучение особенностей связей АРЭ с полиморфизмами генов *ACE* и *BDKRB2* у спортсменов может иметь не только теоретическое, но и прикладное значение.

Цель исследования. Изучить ассоциацию полиморфных вариантов *rs4646994 (I/D)* гена *ACE* и *rs5810761 (+9/-9)* гена *BDKRB2* с АРЭ у спортсменов и юношей, ведущих физически малоактивный образ жизни.

Материалы и методы. В исследовании принял участие 61 юноша с разным уровнем двигательной активности (ДА) в возрасте 21–23 лет. Первую группу составил 41 практически здоровый юноша, не занимающийся спортом, с традиционным регламентированным двигательным режимом, предусмотренным в высшем учебном заведении (2 ч физической культуры в неделю). Во вторую группу вошли 20 юношей-спортсменов (ациклические виды спорта: кикбоксинг, тяжелая атлетика, бокс), не имеющих спортивных разрядов, со спортивным стажем 3–4 года. Исследование проводилось в подготовительном периоде годичного цикла тренировки.

Обследование проходило с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и директивах Европейского сообщ-

ества (8/609 ЕС). Все испытуемые дали письменное согласие на участие в эксперименте. Протокол эксперимента одобрен локальным этическим комитетом ИБГ УНЦ РАН (заключение от 18.10.2017).

Для исследования венозная кровь отбиралась в пробирку с ЭДТА2, которая подходит для определения адренореактивности эритроцитов и использования метода генотипирования.

Оценку адренореактивности эритроцитов проводили по изменению скорости оседания эритроцитов (СОЭ) под действием адреналина *in vitro* в конечных концентрациях 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-11} , 10^{-13} г/мл венозной крови [10]. В соответствии с направленностью сдвигов СОЭ в присутствии адреналина мы выделили 3 типа АРЭ, обозначенные как: 1) антиагрегационный (АнАг) – средние отклонения СОЭ от исходного уровня имели положительный знак, т.е. после внесения адреналина значения СОЭ были ниже, чем в исходной пробе (позитивный эффект); 2) агрегационный (Аг) – средние отклонения СОЭ от уровня исходной пробы при различной концентрации адреналина имели отрицательный знак, т.е. после внесения адреналина значения СОЭ были выше, чем в контроле (негативный эффект); 3) ареактивный (Ар) – отсутствие заметного отклонения СОЭ при внесении адреналина в различной концентрации. Известно, что действие адреналина на клетки определяется его концентрацией [7, 11]. Физиологическая концентрация адреналина в крови составляет 10^{-9} г/мл и ниже, при стрессовых ситуациях содержание адреналина превышает 10^{-8} г/мл. Учитывая этот факт, мы оценивали эффекты адреналина отдельно для его физиологических (10^{-9} , 10^{-11} , 10^{-13} г/мл) (ФКА) и стрессовых (10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} г/мл) концентраций (СКА). Помимо регистрации направленности сдвигов, в эксперименте определялись и количественные показатели АРЭ: средние значения при воздействии на кровь физиологических (АРЭ ср. ФКА) и стрессовых доз адреналина (АРЭ ср. СКА), а также максимальное (АРЭ макс.) отклонение СОЭ от исходного уровня при воздействии на кровь испытанных доз адреналина.

Для генетического анализа использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов крови мето-

дом фенольно-хлороформной экстракции [12]. Метод определения полиморфизмов генов *ACE* и *BDKRB2* заключался в амплификации специфических фрагментов ДНК (полимеразная цепная реакция (ПЦР)) с помощью специфических олигонуклеотидов

(ген *ACE*:

прямой праймер –

5'-CTGGAGACCACTCCCATCSTTTCT-3',

обратный праймер –

5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3';

ген *BDKRB2*:

прямой праймер –

5'-TCTGGCTTCTGGGCTCCGAG-3',

обратный праймер –

5'-AGCGGCATGGGCACTTCAGT-3' («Синтол», Россия)). ПЦР проводилась на термоциклере «Терцик» (ООО «ДНК технология», г. Москва). Результаты амплификации оценивались путем проведения вертикального электрофореза в 7 % полиакриламидном геле (ПААГ).

Статистический анализ данных производился с помощью пакета программ Microsoft Office Excel и Statistics Version 10.0. Значимость различий в частоте аллелей и генотипов между сравниваемыми выборками определялась с помощью критерия χ^2 (с поправкой Йетса на непрерывность). В случае статистически значимых различий сила ассоциаций оценивалась в значениях показателя отношения

шансов (Odds Ratio, OR). Для оценки достоверности показателей использовались непараметрические критерии: при сравнении двух независимых выборок применялся U-критерий Манна–Уитни. Количественные данные представлены в виде медианы значений (Me) и интерквартильного размаха с описанием значений 25-го и 75-го перцентилей: Me (25 %; 75 %). При проведении корреляционного анализа использовался критерий Спирмена. Критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Изучение распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта I/D гена *ACE* между группами спортсменов и нетренированных юношей не выявило статистически значимых различий. Как в группе юношей, не занимающихся спортом, так и в группе с высоким уровнем физической активности наблюдалось преобладание генотипа I/D (0,43 и 0,45 соответственно), тогда как генотипы I/I и D/D встречались реже в обеих группах (табл. 1). Согласно данным литературы, у спортсменов, специализирующихся в видах спорта на выносливость (велосипедисты, легкоатлеты, гребцы и т.д.), преобладает генотип I/I, тогда как у атлетов, которым требуются силовые и скоростные качества (бег на короткие дистанции, тяжелая атлетика), – генотип D/D [13, 14].

Таблица 1

Table 1

Распределение аллелей и генотипов в группе нетренированных юношей и спортсменов

Distribution of alleles and genotypes in groups of untrained young men and in athletes

	Нетренированные юноши Untrained young men					Спортсмены Athletes				
	I/I (n=8)	I/D (n=18)	D/D (n=15)	D (n=48)	I (n=34)	I/I (n=5)	I/D (n=9)	D/D (n=6)	D (n=21)	I (n=19)
<i>ACE</i> <i>rs4646994</i>										
%	19,5	43,9	36,5	58,5	41,4	25,0	45,0	30,0	52,5	47,5
<i>BDKRB2</i> <i>rs5810761</i>	-9/-9 (n=5)	+9/-9 (n=21)	+9/+9 (n=15)	-9 (n=31)	+9 (n=51)	-9/-9 (n=1)	+9/-9 (n=15)	+9/+9 (n=4)	-9 (n=17)	+9 (n=23)
%	12,1	51,2*	36,5	37,8	62,2	5,0	75,0*	20,0	42,5	57,5

Примечание. * – достоверные различия между нетренированными юношами и спортсменами при генотипе +9/-9, $p=0,03$.

Note. * – the differences between untrained young men and athletes with +9/-9 genotype are significant, $p=0.03$.

При анализе частоты встречаемости генотипов гена *BDKRB2* установлено преобладание гетерозиготного генотипа +9/-9 в группе спортсменов по сравнению с группой нетренированных юношей ($\chi^2=3,14$, $p=0,03$, $OR=0,3$ [0,1–1,14]). Генотип -9/-9 как в группе спортсменов, так и у юношей с малоактивным образом жизни встречался реже (0,05 и 0,12 соответственно) (табл. 1). В связи с этим в дальнейшем приводятся данные только для двух генотипов гена *BDKRB2*. Полученные результаты согласуются с литературными данными, согласно которым частота встречаемости генотипа -9/-9 в группе мужчин была ниже (7,4 %), чем у женщин (26,1 %) [15]. Генотип -9/-9 ассоциирован с высокой активностью пептида брадикинина, что ведет к снижению

сосудистого тонуса, вазодилатации сосудов, улучшению кровоснабжения мышечной ткани, а также активации диапедеза лейкоцитов и возникновению болевого эффекта [16, 17].

Оценка адренореактивности эритроцитов по направленности сдвигов СОЭ под действием *in vitro* адреналина в зависимости от носительства различных генотипов полиморфизма гена *BDKRB2* позволила установить, что спортсменам с генотипом +9/-9 свойственен главным образом ареактивный тип АРЭ (70–80 % испытуемых). В этой же группе встречался антиагрегационный тип при воздействии как ФКА, так и СКА, а реакция, проявляющаяся в возрастании агрегации эритроцитов, отмечалась лишь в присутствии высоких доз адреналина (рис. 1).

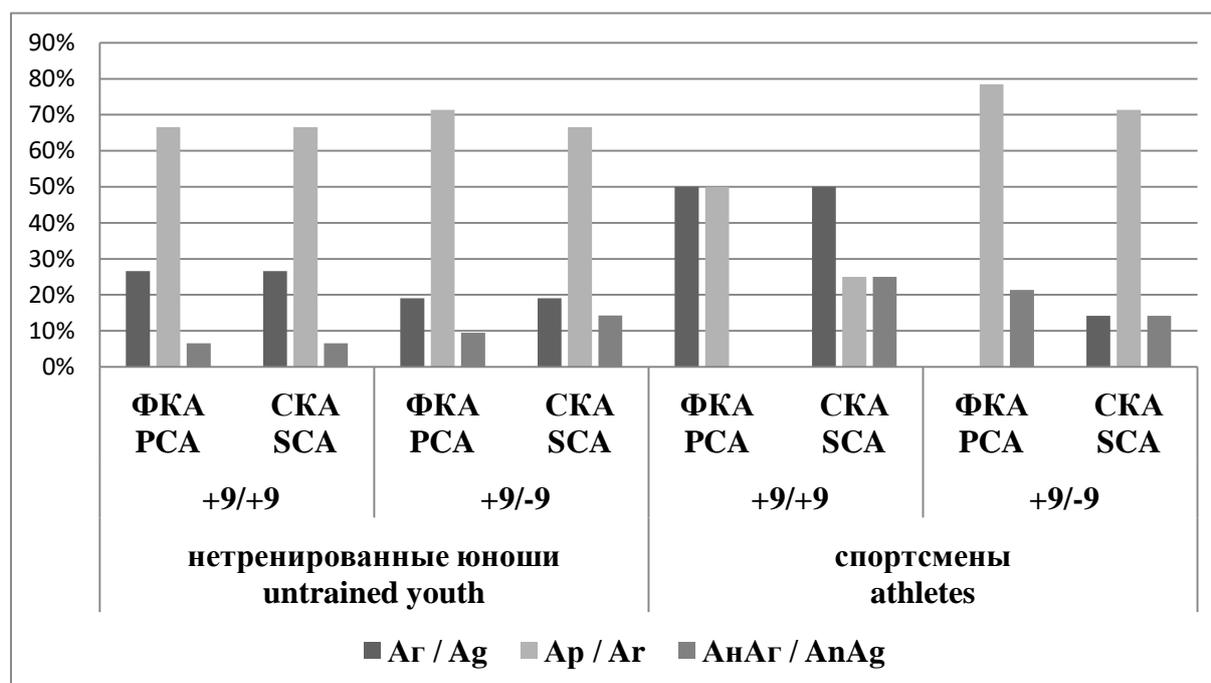


Рис. 1. Частота встречаемости типов АРЭ в зависимости от полиморфизма +9/-9 гена *BDKRB2*

Fig. 1. Frequency of ARE types in individuals depending on *BDKRB2* gene +9/-9 polymorphism

Иная картина наблюдалась у представителей генотипа +9/+9: при физиологических дозах с равной частотой встречались агрегационный и ареактивный типы, а при воздействии стрессовых доз адреналина агрегационный тип АРЭ являлся преобладающим. Распределение разных типов АРЭ у нетренированных юношей в зависимости от генотипов гена

BDKRB2 характеризовалось преобладанием Ар-типа в обоих генотипах, а агрегационное поведение чаще встречалось при генотипе +9/+9. Однако это генотипическое различие было выражено значительно слабее, чем у спортсменов. Таким образом, можно говорить о том, что лица с генотипом +9/-9 обладают более высокой стрессоустойчивостью и боль-

шим резервом компенсаторно-приспособительных механизмов, чем носители варианта +9/+9. При этом у спортсменов эта тенденция проявляется отчетливей, чем у неактивных юношей, т.е. физические нагрузки способствуют оптимизации реологических свойств эритроцитов при генотипе +9/-9 и их ослаблению – при +9/+9.

Оценка частоты встречаемости разных типов АРЭ у юношей в зависимости от генотипов гена *ACE* показала, что нетренированные юноши только с генотипом D/D как при ФКА, так и при СКА имели АnАг-тип АРЭ. При генотипе I/I существенно преобладало ареактивное поведение. В группе спортсменов генотипические особенности реакции мем-

бран эритроцитов на действие адреналина проявляются отчетливей: при генотипе I/I встречается только Аp-тип, при генотипе I/D – все три типа АРЭ, при генотипе D/D при воздействии физиологических доз адреналина Аg-тип не обнаруживается. Из приведенных диаграмм видно, что лицам с генотипом I/I присуще главным образом отсутствие реакции на адреналин, Аg-тип преобладает и у нетренированных юношей, и у спортсменов. При генотипе D/D в обеих группах часто встречается АnАг-эффект. Что касается гетерозиготного генотипа, то здесь у спортсменов реологические характеристики эритроцитов отличаются большей стабильностью, чем у физически малоактивных юношей (рис. 2).

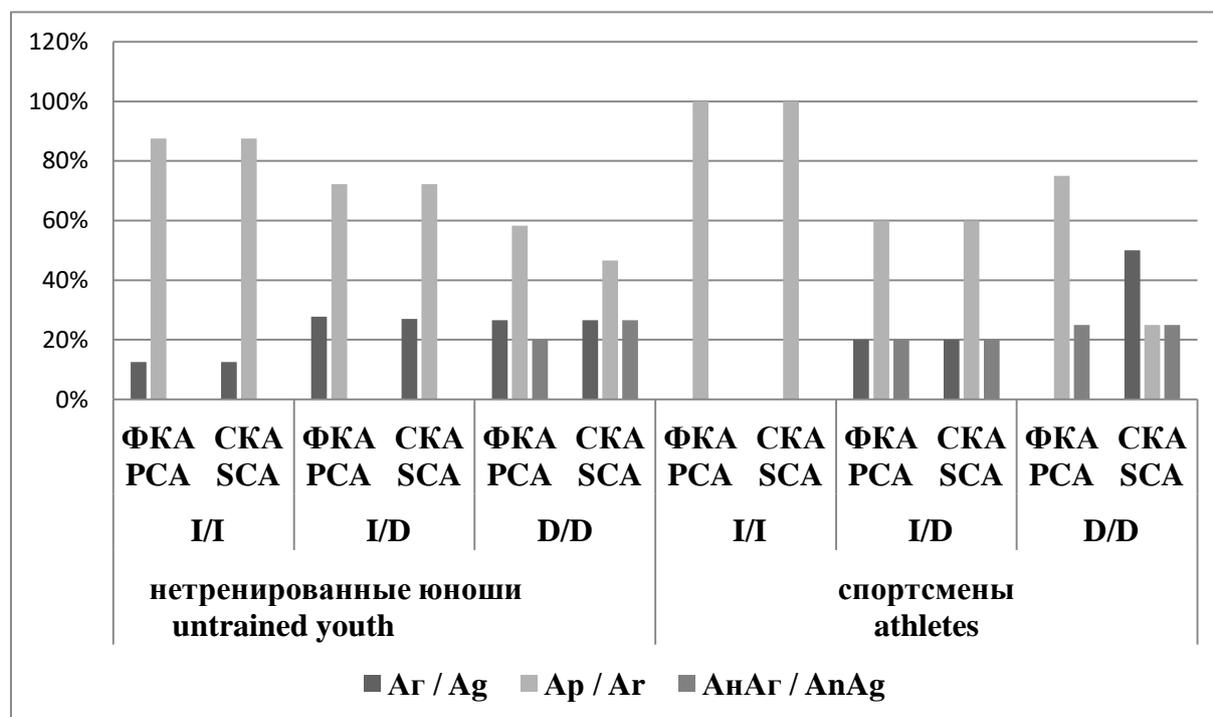


Рис. 2. Частота встречаемости типов АРЭ в зависимости от полиморфизма I/D гена *ACE*

Fig. 2. Frequency of ARE types in individuals depending on *ACE* gene I/D polymorphism

Сравнительный анализ среднегрупповых значений АРЭ в зависимости от полиморфизма гена *BDKRB2* представлен в табл. 2. Из таблицы видно, что у нетренированных юношей средняя и максимальная величины АРЭ в зависимости от полиморфизма гена *BDKRB2* статистически значимо не меняются, тогда как у спортсменов наблюдаются ярко выра-

женные генотипические различия. При этом отклонения СОЭ от исходного уровня у лиц с гомозиготным генотипом направлены в сторону возрастания агрегации клеток. Следовательно, у юношей с генотипом +9/+9 эритроциты обладают меньшей стойкостью к воздействию как физиологических, так и стрессовых доз адреналина, чем у обладателей генотипа

+9/-9 ($p < 0,05$). Кроме того, выявлены межгрупповые различия АРЭ в зависимости от уровня ДА. Так, если при генотипе +9/-9 увеличение уровня физической активности способствует

возрастанию устойчивости к действию адреналина, то у лиц с генотипом +9/+9 наблюдается обратная реакция: в группе спортсменов значения АРЭ понижаются (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Адренореактивность эритроцитов в группе спортсменов и у нетренированных юношей в зависимости от полиморфизмов генов *BDKRB2* и *ACE*, Me (25 %; 75 %)

Erythrocytes adrenoactivity in athletes and untrained young men depending on *BDKRB2* and *ACE* genes polymorphisms, Me (25 %; 75 %)

		Генотипы Genotypes	АРЭ ср. ФКА, мм/ч ARE mean PAC, mm/h	АРЭ ср. СКА, мм/ч ARE mean SAC, mm/h	АРЭ макс. ФКА, мм/ч ARE max. PAC, mm/h	АРЭ макс. СКА, мм/ч ARE max. SAC, mm/h
Нетренированные юноши Untrained young men	Ген <i>BDKRB2</i> <i>BDKRB2</i> gene	+9/-9 (n=21)	0 (-1; 0) ²	0 (-1,2; 0,0)	0 (-2; 0)	0 (-1; 0)
		+9/+9 (n=15)	-1 (-2; 0)	-1 (-2; 0) ¹	0 (-2; 0)	-2 (-2; 0)
	Ген <i>ACE</i> <i>ACE</i> gene	I/I (n=8)	0 (-1; 0)	0 (-1; 0)	0 (-1; 0) [^]	0 (-1; 0) [^]
		I/D (n=18)	-1 (-2; 0)	-1 (-2; 0)	-2 (-2; -1) ^{*^}	-2 (-2; -1) [^]
		D/D (n=15)	0 (-2; 2)	0 (-1,5; 2,0)	0 (-3; 2) [*]	0 (-3; 2)
Спортсмены Athletes	Ген <i>BDKRB2</i> <i>BDKRB2</i> gene	+9/-9 (n=15)	0,25 (0; 1) ^{▲2}	0 (-0,5; 0,5) [▲]	0,5 (-1; 2)	0 (0; 2) [▲]
		+9/+9 (n=4)	-1,3 (-2,1; -0,6) [▲]	-2 (-2,50; -1,25) ^{▲1}	-2 (-2,5; -1,5)	-2 (-3,5; -0,5) [▲]
	Ген <i>ACE</i> <i>ACE</i> gene	I/I (n=5)	0 (-0,15; 0)	0 (-0,5; 0,0)	-1 (-2,0; 1,5)	-1 (-2,5; 0,5)
		I/D (n=9)	0,25 (-1; 1)	0,25 (-1,5; 0,5)	0,5 (-2; 2)	0 (-1; 2)
		D/D (n=6)	0,5 (-0,3; 2,5)	-1,25 (-2,0; 1,5)	-1,5 (-2,5; 2,0)	0 (-1,5; 2,5)

Примечания: 1. ▲ – значимые различия у лиц в группе спортсменов между генотипами +9/-9 и +9/+9; * – значимые различия в группе нетренированных юношей между генотипами I/D и D/D; ^ – значимые различия в группе нетренированных юношей между генотипами I/D и I/I. 2. ¹ – значимые различия между нетренированными юношами и спортсменами при сравнении генотипа +9/+9; ² – значимые различия между нетренированными юношами и спортсменами при сравнении генотипа +9/-9, $p < 0,05$.

Note: 1. ▲ – differences are significant in athletes between +9/-9 and +9/+9 genotypes; * – differences are significant in untrained young men between I/D and D/D genotypes; ^ – differences are significant in untrained young men between I/D and I/I genotypes. 2. ¹ – differences are significant between untrained young men and athletes, if +9/+9 genotype is compared; ² – differences are significant between untrained young men and athletes, if +9/-9 genotype is compared, $p < 0,05$.

У представителей разных генотипов гена *ACE* реакция эритроцитов на адреналин не имела статистически значимых различий в

группе спортсменов, тогда как в группе малоактивных студентов у лиц с генотипом D/D максимальное отклонение СОЭ при ФКА

(АРЭ макс. ФКА) было меньше, чем при генотипе I/D ($p < 0,05$) (табл. 2).

При корреляционном анализе у спортсменов обнаружены связи между параметрами, характеризующими адренореактивность эритроцитов, и полиморфным вариантом гена *BDKRB2*. Так, наблюдаются прямые линейные корреляции полиморфного варианта +9/-9 гена *BDKRB2* со средними значениями АРЭ и максимальными отклонениями СОЭ при воздействии СКА, т.е. по мере появления в генотипе аллеля *-9 у его представителей наблюдались более высокие значения АРЭ (позитивный эффект). У юношей с генотипом +9/-9 АРЭ ср.

ФКА составило $0,75 \pm 0,33$ мм/ч, тогда как при генотипе +9/+9 – $-1,37 \pm 0,48$ мм/ч ($r = 0,70$, $p = 0,0009$); АРЭ ср. СКА +9/-9 – $0,17 \pm 0,35$ мм/ч, +9/+9 – $-1,87 \pm 0,37$ ($r = 0,62$, $p = 0,005$); АРЭ макс. СКА +9/-9 – $0,43 \pm 0,6$ мм/ч; +9/+9 – $-2,0 \pm 0,9$ мм/ч ($r = 0,48$, $p = 0,04$). Корреляционный анализ подтвердил также наличие взаимосвязи типов АРЭ с генотипами полиморфного варианта гена *BDKRB2*. Так, у представителей генотипа +9/-9 наблюдается преобладание Ар-и АнаГ-типов АРЭ в группе спортсменов при воздействии как физиологических ($r = 0,55$, $p = 0,016$), так и стрессовых ($r = 0,53$, $p = 0,022$) доз адреналина (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r) между показателями АРЭ и полиморфизмами генов ACE и BDKRB2

Spearman's rank correlation coefficients (r) between ARE indices and ACE and BDKRB2 gene polymorphisms

Показатели Parameters	Нетренированные юноши Physically inactive young men		Спортсмены Athletes	
	<i>BDKRB2</i>	<i>ACE</i>	<i>BDKRB2</i>	<i>ACE</i>
АРЭ ср. ФКА, мм/ч ARE mean PAC, mm/h	-0,16	-0,02	+0,70*	-0,02
АРЭ ср. СКА, мм/ч ARE mean SAC, mm/h	-0,19	-0,05	+0,62*	+0,08
АРЭ макс. ФКА, мм/ч ARE max. PAC, mm/h	-0,00	-0,04	+0,40	+0,03
АРЭ макс. СКА, мм/ч ARE max. SAC, mm/h	-0,14	+0,04	+0,48*	-0,14
Типы АРЭ при ФКА ARE types under PAC	-0,16	-0,10	+0,55*	-0,16
Типы АРЭ при СКА ARE types under SAC	-0,17	-0,16	+0,53*	+0,17

Примечание. * – значимые корреляционные зависимости ($p < 0,05$).

Note. * – significant correlation dependencies ($p < 0.05$).

По гену *ACE* статистически значимых корреляций как в группе спортсменов, так и контрольной группе не обнаружено.

Таким образом, результаты корреляционного анализа подтвердили наличие ассоциации полиморфного варианта +9/-9 гена *BDKRB2* с АРЭ в группе спортсменов. Судя по частоте распределения разных типов АРЭ, величине средних и максимальных отклонений СОЭ, а

также корреляций, при повышенных физических нагрузках носители генотипа +9/-9 имеют наиболее адекватную активность симпатико-адреналовой системы, что обеспечивает лучшую адаптацию организма к высоким физическим и психоэмоциональным нагрузкам. Полученные данные согласуются с исследованиями, свидетельствующими о протективной роли генотипа +9/-9 гена *BDKRB2* [18–20].

Заключение. В результате настоящего исследования установлены генотипические особенности адренореактивности эритроцитов, выражающиеся в наличии у носителей изученных полиморфизмов генов *BDKRB2* и *ACE* различий как по направленности, так и по величине сдвигов СОЭ под влиянием *in vitro* адреналина. При этом выяснилось, что зависимость эффектов адреналина от наследственного фактора у спортсменов, организм которых постоянно испытывает напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов, проявляется в большей степени, чем у физически малоактивных студентов. Исследование продемонстрировало у тренированных юношей, имеющих в своём генотипе аллель *-9 (+9/-9-генотип), значительно менее выраженные сдвиги СОЭ, чем у лиц с генотипом +9/+9. Исходя из этого можно допустить, что одна из причин выявленных генетических особенностей кроется в различиях чувствительности к адреналину мембранных рецепто-

ров у лиц, несущих аллели *-9 и *+9, т.е. наблюдается явление десенситизации адренорецепторов эритроцитов у юношей с генотипом +9/-9 гена *BDKRB2*. Вместе с тем сравнение эффектов адреналина у юношей, различающихся по уровню двигательной активности, указывает на весомый вклад высоких физических и психоэмоциональных нагрузок в фенотипическое проявление признака.

Поскольку адренореактивность эритроцитов отражает общие принципы поведения мембран кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток [6, 8], можно говорить о более высокой стрессоустойчивости спортсменов-обладателей гетерозиготного генотипа по сравнению с носителями генотипа +9/+9. Что касается полиморфного варианта *rs4646994* гена *ACE*, то его влияние на суспензионные характеристики эритроцитов выражены слабее не только у физически малоактивных юношей, но и у спортсменов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ahmetov I.I., Egorova E.S., Gabdrakhmanova L.J., Fedotovskaya O.N. Genes and Athletic Performance: An Update. *Genetics and Sports*. 2016; 61: 41–54.
2. Peplonska B., Adamczyk J.G., Siewierski M., Safranow K., Maruszak A., Sozanski H., Gajewski A.K., Zekanowski C. Genetic variants associated with physical and mental characteristics of the elite athletes in the Polish population. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2017; 27 (8): 788–800.
3. Puthuchery Z., Skipworth J.R., Rawal J. Genetic influences in sport and physical performance. *Sports medicine*. 2011; 10 (41): 845–859.
4. Papadimitriou L.D., Lucia A., Pitsiladis Y.P., Pushkarev V.P. *ACTN3* R577X and *ACE* I/D gene variants influence performance in elite sprinters: a multi-cohort study. *BMC Genomics*. 2016; 17: 285–293.
5. Даутова А.З., Шамратова В.Г., Воробьева Е.В. Ассоциация полиморфизмов генов *ACE*, *СМА1* и *BDKRB2* с состоянием кислородтранспортной системы организма у юношей с разным уровнем двигательной активности. *Журн. мед.-биол. исследований*. 2019; 3 (7): 251–260.
6. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина; 2003. 160.
7. Циркин В.И., Громова М.А., Колгина Д.А., Михайлова В.И., Пленусова Я.К. Оценка адренореактивности эритроцитов, основанная на способности адреналина повышать скорость агглютинации эритроцитов. *Фундаментальные исследования*. 2008; 7: 59–60.
8. Ефремова Р.И., Воронина Г.А. Адренореактивность как критерий оценки функционального состояния организма. *Вестник НГУ. Сер. Биология, клиническая медицина*. 2010; 1 (8): 138–141.
9. Хазипова И.Р., Шамратова В.Г. Связи адренореактивности эритроцитов с состоянием кислородтранспортной системы организма и физической выносливостью студентов. *Вестник Челябинского государственного педагогического университета*. 2012; 12: 235–242.
10. Хазипова И.Р., Шамратова В.Г. Способ оценки адренореактивности эритроцитов: патент РФ № 2011122065/15; 2012.

11. *Коротаева К.Н., Вязников В.А., Циркин В.И., Костяев А.А.* Влияние сыворотки крови человека на сократимость и β -адренореактивность изолированного миокарда человека. Физиология человека. 2011; 3 (37): 83–91.
12. *Mathew C.C., Walker J.M., ed.* Methods in Molecular Biology. 1984; 2: 31–34.
13. *Рогозкин В.А.* Гены-маркеры предрасположенности к скоростно-силовым видам спорта. Теория и практика физической культуры. 2005; 1: 2–4.
14. *Thompson W.R.* Association of genetic factors with selected measures of physical performance. Phys. Ther. 2006; 86: 585–591.
15. *Масленникова Ю.Л., Михайлов П.В.* Сравнительный анализ полиморфизма гена рецептора брадикинина (BDKRB2) у женщин и мужчин с разным уровнем неспецифической работоспособности. Ярославский педагогический вестник. 2011; 4: 113.
16. *Kayashima Y., Smithies O., Kakoki M.* Kinins – the kallikrein-kinin system and oxidative stress. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2012; 21: 92–97.
17. *Gu W.* Association of the bradykinin receptors genes variants with hypertension: a case-control study and meta-analysis. Clinical and Experimental Hypertension. 2016; 38: 100–106.
18. *Williams A.G., Dhamrait S.S., Wootton P.T.* Bradykinin receptor gene variant and human physical performance. J. Appl. Physiol. 2004; 96 (3): 938–942.
19. *Zmijewski P., Grenda A., Leonska-Duniec A., Ahmetov I. I., Orysiak J., Cieszczyk P.* Effect of BDKRB2 Gene -9/+9 Polymorphism on Training Improvements in Competitive Swimmers. Journal of strength and conditioning research. 2016; 30 (3): 665–671.
20. *Saunders C.J., Xenophontos S.L., Cariolou M.A., Anastassiades L.C., Noakes T.D., Collins M.* The bradykinin beta 2 receptor (BDKRB2) and endothelial nitric oxide synthase 3 (NOS3) genes and endurance performance during Ironman Triathlons. Hum. Mol. Genet. 2006; 15 (6): 979–987.

Поступила в редакцию 17.05.2019; принята 11.11.2019.

Авторский коллектив

Даутова Альбина Зуфаровна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры физиологии и спортивной медицины, Башкирский институт физической культуры (филиал) ФГБОУ ВО «Уральский государственный университет физической культуры». 450077, Россия, г. Уфа, ул. Коммунистическая, 67; e-mail: dautova.az@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3069-2178>.

Хажиева Евгения Александровна – аспирант кафедры физиологии и общей биологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет». 450076, Россия, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32; e-mail: maxi-d@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3964-8934>.

Шамратова Валентина Гусмановна – доктор биологических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3; e-mail: shamratovav@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7633-4264>.

Садыкова Лилия Зуфаровна – студентка 6 курса, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3; e-mail: iiliya-sz@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8790-6857>.

Образец цитирования

Даутова А.З., Хажиева Е.А., Шамратова В.Г., Садыкова Л.З. Ассоциация полиморфизмов генов BDKRB2 и ACE с адренореактивностью эритроцитов у юношей с разной двигательной активностью. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 1: 96–107. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-96-107.

ASSOCIATION OF *BDKRB2* AND *ACE* GENE POLYMORPHISM WITH ERYTHROCYTE ADRENOREACTIVITY IN YOUNG MEN WITH DIFFERENT MOTOR ACTIVITY

A.Z. Dautova¹, E.A. Khazhieva², V.G. Shamratova³, L.Z. Sadykova³

¹ Ural State University of Physical Culture, Ufa, Russia;

² Bashkir State University, Ufa, Russia;

³ Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia

The aim of the paper was to study the association of polymorphic variants of rs4646994 (I/D) of the angiotensin converting enzyme gene (ACE) and rs5810761 (+9/-9) of the bradykinin B2 receptor gene (BDKRB2) with erythrocyte adrenoreactivity (ARE) in athletes and untrained young men.

Materials and Methods. The study involved 61 young men (aged 21–23) with different levels of motor activity (MA). ARE was evaluated according to the erythrocyte sedimentation rate (ESR) change under adrenaline in vitro at final concentrations 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁹, 10⁻¹¹, 10⁻¹³ g/ml of venous blood. According to the effect observed and ESR shifts under adrenaline, we distinguished 3 ARE types: antiaggregative (AnAg), areactive (Ar) and aggregative (Ar).

Results. The results of comparative and correlation analyses demonstrated that young athletes with +9/-9 (BDKRB2) genotype were characterized by a higher aggregative resistance of erythrocytes to the effects of both physiological (<10⁻⁹ g/ml) (physiological adrenaline concentration, PAC) and stressful doses (>10⁻⁹ g/ml) of adrenaline (stress adrenaline concentration, SAC), as well as by predominance of AnAg and Ar ARE types. In athletes, among the representatives of different genotypes of ACE gene I/D polymorphism, the erythrocyte response to adrenaline did not have any statistically significant differences. In physically inactive students, namely individuals with the D/D genotype, maximal ESR deviation under PAC was less than in those with I/D genotype.

*Conclusion. Athletes with *-9 allele (+9/-9 genotype) in their genotype can be considered more stress-resistant, which is provided by optimal adaptive and compensatory body mechanisms. Apparently, resistance of cells to the adrenaline contributes much to the work of these mechanisms. As for the ACE gene polymorphism, its effect on the suspension characteristics of erythrocytes is less pronounced not only in physically inactive young men, but in athletes as well.*

Keywords: erythrocyte adrenoreactivity (ARE), stress tolerance, β 2 bradykinin receptor gene (*BDKRB2*), angiotensin converting enzyme (*ACE*) gene, motor activity.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Ahmetov I.I., Egorova E.S., Gabdrakhmanova L.J., Fedotovskaya O.N. Genes and Athletic Performance: An Update. *Genetics and Sports*. 2016; 61: 41–54.
2. Peplonska B., Adamczyk J.G., Siewierski M., Safranow K., Maruszak A., Sozanski H., Gajewski A.K., Zekanowski C. Genetic variants associated with physical and mental characteristics of the elite athletes in the Polish population. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2017; 27 (8): 788–800.
3. Puthuchery Z., Skipworth J.R., Rawal J. Genetic influences in sport and physical performance. *Sports medicine*. 2011; 10 (41): 845–859.
4. Papadimitriou L.D., Lucia A., Pitsiladis Y.P., Pushkarev V.P. *ACTN3* R577X and *ACE* I/D gene variants influence performance in elite sprinters: a multi-cohort study. *BMC Genomics*. 2016; 17: 285–293.
5. Dautova A.Z., Shamratova V.G., Vorob'eva E.V. Assotsiatsiya polimorfizmov genov ASE, SMA1 i BDKRB2 s sostoyaniem kislородtransportnoy sistemy organizma u yunoshey s raznym urovnem dvigatel'noy aktivnosti [Association of ACE, CMA1 and BDKRB2 gene polymorphisms with oxygen transport system in young men with different levels of motor activity]. *Zhurn. med.-biol. issledovaniy*. 2019; 3 (7): 251–260 (in Russian).
6. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. *Adrenoreaktivnost' i serdechno-sosudistaya sistema* [Adrenoreactivity and cardiovascular system]. Moscow: Meditsina; 2003. 160 (in Russian).

7. Tsirkin V.I., Gromova M.A., Kolgina D.A., Mikhaylova V.I., Plenusova Ya.K. Otsenka adrenoreaktivnosti eritrotsitov, osnovannaya na sposobnosti adrenalina povyshat' skorost' agglyutinatsii eritrotsitov [Assessment of red blood cell adrenoreactivity based on adrenaline ability to increase hemagglutination]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2008; 7: 59–60 (in Russian).
8. Efremova R.I., Voronina G.A. Adrenoreaktivnost' kak kriteriy otsenki funktsional'nogo sostoyaniya organizma [Adrenoreactivity as a criterion for assessing functional state of the body]. *Vestnik NGU. Ser. Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2010; 1 (8): 138–141 (in Russian).
9. Khazipova I.R., Shamratova V.G. Svyazi adrenoreaktivnosti eritrotsitov s sostoyaniem kislorodtransportnoy sistemy organizma i fizicheskoy vynoslivost'yu studentov [Relationship of red blood cell adrenoreactivity with oxygen transport system and students' physical endurance]. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2012; 12: 235–242 (in Russian).
10. Khazipova I.R., Shamratova V.G. *Sposob otsenki adrenoreaktivnosti eritrotsitov* [Method for erythrocyte adrenoreactivity assessment]: patent RF № 2011122065/15; 2012 (in Russian).
11. Korotaeva K.N., Vyaznikov V.A., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A. Vliyanie syvorotki krovi cheloveka na sokratimost' i β -adrenoreaktivnost' izolirovannogo miokarda cheloveka. [Effect of human serum on contractility and β -adrenoreactivity of isolated human myocardium]. *Fiziologiya cheloveka*. 2011; 3 (37): 83–91 (in Russian).
12. Mathew C.C., Walker J.M., ed. *Methods in Molecular Biology*. 1984; 2: 31–34.
13. Rogozkin V.A. Geny-markery predispolozhennosti k skorostno-silovym vidam sporta [Genetic markers predisposing to high-speed power sports]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2005; 1: 2–4 (in Russian).
14. Thompson W.R. Association of genetic factors with selected measures of physical performance. *Phys. Ther.* 2006; 86: 585–591.
15. Maslennikova Yu.L., Mikhaylov P.V. Sravnitel'nyy analiz polimorfizma gena retseptora bradikinina (BDKRB2) u zhenshchin i muzhchin s raznym urovnem nespetsificheskoy rabotosposobnosti [Comparative analysis of bradykinin receptor gene (BDKRB2) polymorphism in females and males with different levels of non-specific working capacity]. *Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik*. 2011; 4: 113 (in Russian).
16. Kayashima Y., Smithies O., Kakoki M. Kinins – the kallikrein-kinin system and oxidative stress. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2012; 21: 92–97.
17. Gu W. Association of the bradykinin receptors genes variants with hypertension: a case–control study and meta-analysis. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2016; 38: 100–106.
18. Williams A.G., Dhamrait S.S., Wootton P.T. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance. *J. Appl. Physiol.* 2004; 96 (3): 938–942.
19. Zmijewski P., Grenda A., Leonska-Duniec A., Ahmetov I. I., Orysiak J., Cieszczyk P. Effect of BDKRB2 Gene -9/+9 Polymorphism on Training Improvements in Competitive Swimmers. *Journal of strength and conditioning research*. 2016; 30 (3): 665–671.
20. Saunders C.J., Xenophontos S.L., Cariolou M.A., Anastassiades L.C., Noakes T.D., Collins M. The bradykinin beta 2 receptor (BDKRB2) and endothelial nitric oxide synthase 3 (NOS3) genes and endurance performance during Ironman Triathlons. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15 (6): 979–987.

Received 17 May 2019; accepted 11 November 2019.

Information about the authors

Dautova Al'bina Zufarovna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Lecturer, Chair of Physiology and Sports Medicine, Bashkir Institute of Physical Culture, Ural State University of Physical Culture. 450077, Russia, Ufa, Kommunisticheskaya Street, 67; e-mail: dautova.az@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3069-2178>.

Khazhieva Evgeniya Aleksandrovna, Postgraduate Student, Chair of Physiology and General Biology, Bashkir State University. 450076, Russia, Ufa, Zaki Validi Street, 32; e-mail: maxi-d@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3964-8934>.

Shamratova Valentina Gusmanovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 450008, Russia, Ufa, Lenin Street, 3; e-mail: shamratovav@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7633-4264>.

Sadykova Liliya Zufarovna, 6th-year student, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 450008, Russia, Ufa, Lenin Street, 3; e-mail: iiliya-sz@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8790-6857>.

For citation

Dautova A.Z., Khazhieva E.A., Shamratova V.G., Sadykova L.Z. Assotsiatsiya polimorfizmov genov BDKRB2 i ASE s adrenoreaktivnost'yu eritrotsitov u yunoshey s raznoy dvigatel'noy aktivnost'yu [Association of BDKRB2 and ACE gene polymorphism with erythrocyte adrenoreactivity in young men with different motor activity]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2020; 1: 96–107. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-96-107 (in Russian).

УДК 612.014.464:612.015.348
DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-108-117

ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПИЩЕВОГО СТАТУСА

А.А. Черных¹, Н.Н. Потолицына¹, Э.А. Бурых², Е.Р. Бойко¹

¹ Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр»

Уральского отделения Российской академии наук, г. Сыктывкар, Россия;

² ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: изучить воздействие острой нормобарической гипоксии на метаболизм свободных аминокислот (АК) плазмы крови у добровольцев, участвовавших в исследовании натоцзак и после лёгкого завтрака.

Материалы и методы. Первая группа добровольцев (22–32 года, n=13) участвовала в исследовании утром натоцзак, вторая группа (22–32 года, n=9) – через 2–3 ч после лёгкого безжирового завтрака. Гипоксия создавалась путём подачи через маску дыхательной смеси, содержащей 9 % O₂ и 91 % N₂. В соответствии с протоколом проводился периодический забор крови из локтевой вены для анализа. Оценка уровней свободных АК плазмы крови производилась с помощью аминокислотного анализатора Atacis.

Результаты. До начала гипоксии, на 5-й и 20-й мин гипоксии уровни свободных АК в первой и второй группах значимо не различались (p>0,05). На 10-й мин гипоксии между первой и второй группами наблюдались статистически значимые различия уровней четырёх АК: глутамина, серина, треонина и гистидина (p<0,05).

Это, вероятно, было обусловлено изменениями в работе «гармонизирующих» мембранных транспортеров (ASCT1 (SLC1A4), ASCT2 (SLC1A5) и LAT1 (SC7A5)), для которых эти АК являются обменными субстратами. Можно предположить, что данные изменения были опосредованы пока неясными механизмами быстрой регуляции активности этих транспортеров, зависящими от питания.

Выводы. Мы полагаем, что полученные результаты могут иметь значение для обеспечения адаптации организма человека к острой гипоксии и эффективной коррекции последствий гипоксического воздействия.

Ключевые слова: острая нормобарическая гипоксия, свободные аминокислоты плазмы крови, человек.

Введение. Гипоксия – снижение парциального давления кислорода в тканях – один из наиболее универсальных патологических факторов, воздействующих на живые организмы. Целый ряд профессий сопряжён с повышенным риском развития острой гипоксии: экипажи самолётов, персонал горноспасательных команд, горнолыжных курортов, работники высокогорных рудников, пожарные [1]. Адаптация к гипоксии обеспечивается одновременной активацией сложных, координированных и взаимосвязанных процессов, охватывающих множество различных анатомиче-

ских и функциональных систем [2–4]. Эти изменения в гомеостазе нацелены на поддержание жизненно важных функций в условиях дефицита кислорода.

Адаптивные процессы в тканях при гипоксии включают изменения множества метаболических путей, в т.ч. метаболизма белков и аминокислот [5]. Аминокислоты (АК) являются субстратами для синтеза функциональных и структурных белков организма, для энергетического метаболизма. Помимо этого, было показано, что свободные АК участвуют в поддержании работы и регуляции ключевых

метаболических путей, которые обеспечивают жизнедеятельность, рост, развитие, иммунитет и размножение организмов [6], регулируют экспрессию генов, метилирование ДНК, активацию mTOR [7].

С одной стороны, полагают, что системный гомеостаз АК у человека жёстко регулируется, даже в условиях недостаточного поступления белка [8–10]. С другой стороны, в организме человека отсутствует истинное депо АК, поэтому пул свободных АК плазмы крови (рис. 1) играет очень важную роль в обмене и межорганном транспорте АК [11]. Ранее было показано, что пул АК плазмы реагирует на гипоксию: у морских пехотинцев США было обнаружено значимое снижение уровня свободного триптофана плазмы после подъёма на высоту 2130 м и тренировок на высотах от 2400 до 3000 м над уровнем моря [12]. В другой работе было показано, что во время пребывания на высоте 5300 м над уровнем моря в плазме крови повышались уровни свободных пролина, аланина, гидроксипролина и метионина и снижались уровни свободного валина [13].

Вместе с тем единого взгляда на метаболизм свободных АК при гипоксических состояниях до настоящего времени нет, особенно в ситуации острой гипоксии. Также не выяснено, каким образом может отразиться прием пищи на метаболизме свободных АК при острой гипоксии.

Цель исследования. Изучить воздействие острой нормобарической гипоксии на метаболизм свободных аминокислот плазмы крови у добровольцев, участвовавших в исследовании натошак и после лёгкого завтрака.

Материалы и методы. Дизайн исследования и протокол гипоксического воздействия соответствовали положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [14] и были одобрены комитетом по этике Института физиологии Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар). Участники – здоровые молодые мужчины (22–32 года) – получили всю необходимую информацию о протоколе исследования, используемых процедурах, возможном риске и дискомфорте, связанных с воздействием гипоксии. Они также были проин-

формированы, что могут отказаться от участия в исследовании в любой момент без каких-либо последствий. После полного инструктажа все добровольцы-участники дали письменное информированное согласие.

Подробно процедура исследования была описана нами ранее [15]. Все исследования проводились в лаборатории отдела экологической и медицинской физиологии Института физиологии Коми НЦ УрО РАН в апреле, в первую половину дня, при температуре 20 °С. Добровольцы из первой группы (n=13) участвовали в исследовании утром натошак (после 12 часов без приёма пищи), добровольцы из второй группы (n=9) – через 2–3 ч после лёгкого безжирового завтрака. Для проведения исследования участники размещались в медицинском кресле «КМ» («Диакос», Россия). Для отбора образцов крови на анализ в локтевую вену устанавливался периферический катетер (TROGE MEDICAL GmbH, Германия). В промежутках между заборами крови по катетеру осуществлялась медленная инфузия физиологического раствора хлорида натрия для обеспечения проходимости катетера и восполнения потерь объема циркулирующей крови. Гипоксия создавалась путём подачи через маску дыхательной смеси, содержащей 9 % O₂ и 91 % N₂ (ГГС-9). Схема гипоксического воздействия и забора крови приведена на рис. 1.

Забор крови осуществлялся до начала гипоксии (фон), на 5-й, 10-й и 20-й мин гипоксии. В каждой точке отбиралось 2–3 мл крови из локтевой вены. После забора образцы крови центрифугировались при 3000 об/мин для отделения форменных элементов. Плазма отбиралась, расфасовывалась в пробирки-эппендорфы и замораживалась для дальнейшего анализа.

Оценка уровней свободных АК в плазме крови участников производилась с помощью классического метода ионообменной градиентной жидкостной хроматографии с постколоночной дериватизацией нингидрином на специализированном аминокислотном анализаторе Aracus (MembraPure GmbH, Германия). Для учёта полученных хроматограмм использовалась программа AminoPeak (MembraPure GmbH, Германия).

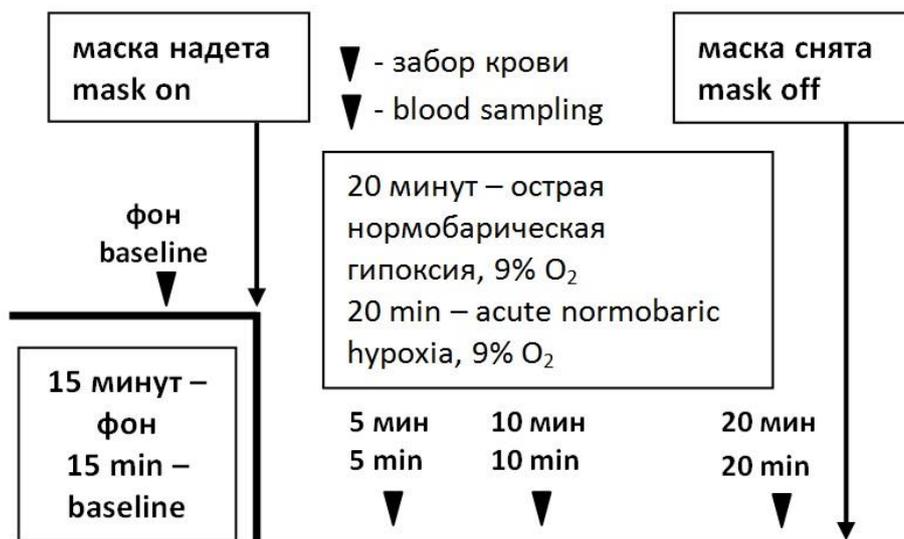


Рис. 1. Схема эксперимента и протокол забора образцов крови

Fig. 1. Experimental and blood sampling protocols

Статистическая обработка результатов производилась с применением статистической программы R (v.3.6.0, R Development Core Team, 2018) с помощью пакетов WRS2 (v.1.0-0, Mair P., Wilcox R.R., 2019), PMCMRplus (v.1.4.2, Pohlert T., 2018). Графики создавались с помощью пакета ggplot2 (v. 3.2.1, Wickham H., 2016). Значимость различий между первой и второй группами оценивалась по критерию Баумгартнера–Вайса–Шиндлера. Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й перцентили: Me (25 %; 75 %).

Результаты. До начала гипоксического воздействия и на 5-й мин гипоксии уровни свободных АК в первой и второй группах значимо не различались ($p > 0,05$, табл. 1). На 10-й мин гипоксии между первой и второй группами наблюдались статистически значимые различия уровней четырёх АК: глутамина, серина, треонина и гистидина. На 20-й мин гипоксии различия по уровням АК нивелировались ($p > 0,05$, табл. 1).

Обсуждение. Данные литературы свидетельствуют, что системный гомеостаз АК в организме человека достаточно жёстко регулируется, даже в условиях недостаточного поступления белка [8, 9]. Это подтверждается тем, что кратковременное голодание не ведёт к снижению уровней отдельных АК в плазме,

и даже длительное голодание вызывает достаточно умеренные изменения профиля АК плазмы [10]. Вместе с тем нет единого мнения относительно влияния приема пищи на содержание свободных АК плазмы крови у человека; ряд исследователей считают, что только при высокобелковой диете обнаруживается их значимое постпрандиальное повышение [16].

В ряде работ было продемонстрировано изменение уровней отдельных свободных АК плазмы крови при различных воздействиях, в т.ч. гипоксических [12, 13, 17]. Так, в частности, нами ранее было показано, что острое гипоксическое воздействие (ГГС-9, 20 мин) приводит к значимым изменениям уровней ряда АК плазмы у добровольцев в динамике гипоксического воздействия и восстановительного периода после него.

Таким образом, можно говорить о высокой эффективности гомеостаза АК в человеческом организме. Такой контроль требует наличия взаимосвязанных и взаимозависимых процессов, включающих всасывание поступивших извне АК в ЖКТ, синтез АК *de novo* в тканях организма, высвобождение АК при деградации внутри- и внеклеточных белков, обмен АК между цитоплазмой и межклеточной жидкостью, плазмой крови с помощью специфических белков-переносчиков.

Таблица 1
Table 1

Уровни свободных глутамина, серина, треонина и гистидина плазмы крови у добровольцев в динамике гипоксического эксперимента, мкмоль/л

Plasma levels of free glutamine, serine, threonine, and histidine in volunteers during a hypoxic experiment, $\mu\text{mol/l}$

Группа Group	Фон Baseline	Гипоксия Hypoxia		
		5-я мин гипоксии 5 th minute of hypoxia	10-я мин гипоксии 10 th minute of hypoxia	20-я мин гипоксии 20 th minute of hypoxia
Глутамин Glutamine				
Первая группа Group 1	416,1 (326,0; 533,9)	432,3 (356,5; 504,5)	478,1 (429,0; 526,8)*	442,3 (385,6; 508,9)
Вторая группа Group 2	439,0 (369,2; 460,0)	425,1 (401,6; 471,4)	437,2 (380,7; 440,1)*	397,2 (359,4; 451,7)
Серин Serine				
Первая группа Group 1	76,9 (67,9; 92,5)	81,9 (67,0; 92,0)	86,2 (75,4; 97,9)*	77,3 (73,1; 91,7)
Вторая группа Group 2	82,2 (60,7; 88,6)	77,5 (71,8; 83,5)	73,5 (54,3; 87,6)*	67,4 (57,7; 78,2)
Треонин Threonine				
Первая группа Group 1	138,5 (113,4; 150,6)	131,6 (125,8; 147,5)	148,7 (129,3; 160,6)*	132,9 (118,5; 150,4)
Вторая группа Group 2	132,2 (92,4; 135,1)	110,4 (104,1; 144,8)	127,2 (83,9; 142,8)*	107,63 (95,9; 131,0)
Гистидин Histidine				
Первая группа Group 1	58,1 (53,9; 69,7)	62,3 (48,8; 67,8)	63,9 (59,8; 70,7)*	56,7 (55,1; 71,5)
Вторая группа Group 2	54,4 (51,3; 58,7)	55,2 (52,5; 59,5)	57,2 (51,0; 62,1)*	51,8 (48,7; 61,7)

Примечание. * – различия между первой и второй группами достоверны при $p < 0,05$.

Note. * – the differences between Group 1 and Group 2 are significant at $p \leq 0.05$.

В проведённом исследовании две группы добровольцев подвергались гипоксическому воздействию либо с утра натощак (первая группа), либо после лёгкого безжирового завтрака (вторая группа). Известно, что при ограничении поступления АК в организм внутриклеточная концентрация незаменимых АК, особенно метионина, АК с разветвлённой цепью, увеличивается [18]. Такие изменения объясняют двумя механизмами: активацией

высвобождения этих АК из внутриклеточных белков в результате аутофагии и увеличением их транспорта в клетки извне [19].

Согласно полученным результатам, между группами не наблюдалось различий по показателям большинства АК, включая большую часть незаменимых АК, ни до гипоксии, ни в течение 20 мин гипоксического воздействия. Это говорит о том, что регуляторные механизмы в целом эффективно справляются

с поддержанием гомеостаза АК даже на фоне острой гипоксии, несмотря на различия между первой и второй группами. Статистически значимые различия были выявлены только для четырёх АК: глутамина, серина, треонина и гистидина – и только на 10-й мин гипоксии (рис. 2). При этом изменения были сходны: уровни этих свободных АК плазмы были зна-

чимо выше в первой группе по сравнению со второй. Такая избирательность в отношении отдельных АК свидетельствует о наличии специфического механизма. Предположительно, наблюдаемая картина объясняется различиями работы транспортных систем АК, осуществляющих перенос молекул АК через клеточную мембрану.

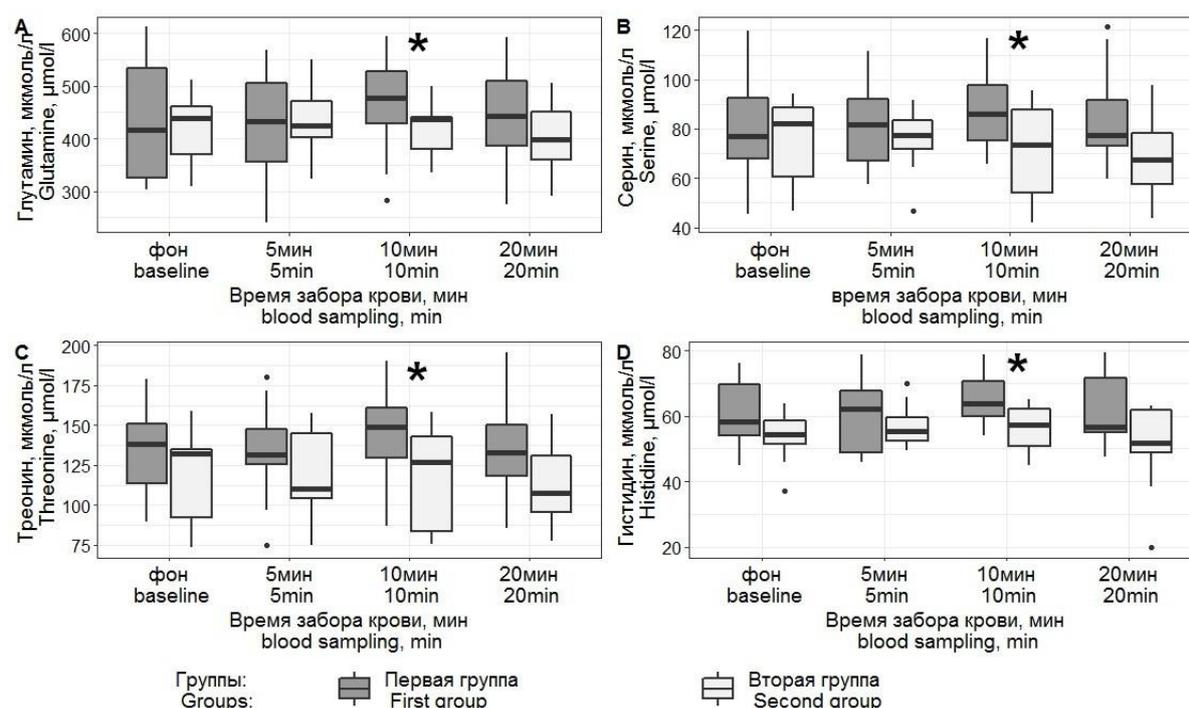


Рис. 2. Уровни свободных глутамина, серина, треонина и гистидина плазмы крови у добровольцев в динамике гипоксического эксперимента, $\mu\text{mol/l}$ (* – различия между первой и второй группами достоверны при $p < 0,05$)

Fig. 2. Plasma levels of free glutamine, serine, threonine, and histidine in volunteers during a hypoxic experiment, $\mu\text{mol/l}$ (* – the differences between Group 1 and Group 2 are significant at $p < 0.05$)

У человека имеется множество типов мембранных транспортёров АК, обладающих специфичностью в отношении переносимых АК [20]. Важную роль в системном гомеостазе АК играют универсально встречающиеся «гармонизирующие» транспортёры, ключевая функция которых – компенсация дисбалансов АК, возникающих в клетке при активном потреблении и недостаточном поступлении различных АК [8]. Эти транспортные системы работают по принципу антипорта, т.е. переносят молекулы определённых АК из внеклеточного

пространства в цитоплазму в обмен на молекулы других АК, которые таким образом выводятся из клетки («обменные субстраты») [20]. Движущей силой этих антипортов являются градиенты концентрации АК-обменных субстратов, существующие между цитоплазмой и межклеточной жидкостью (уровни АК в цитоплазме значительно превышают уровни в плазме) [21].

Четыре АК, уровни которых продемонстрировали значимые различия между группами, являются такими обменными субстра-

тами для важных «гармонизирующих» транспортёров: ASCT1 (SLC1A4), ASCT2 (SLC1A5) и LAT1 (SC7A5).

Известно, что ASCT1 (SLC1A4) и ASCT2 (SLC1A5) транспортируют небольшие нейтральные АК и могут использовать в качестве обменных субстратов заменимый серин и незаменимый треонин [8]. Другой важный транспортёр – LAT1 (SC7A5) – обеспечивает перенос большей части незаменимых АК – триптофана, фенилаланина, гистидина, лейцина, изолейцина, валина, метионина (а также тирозина) – внутрь клетки также по механизму антипорта [20]. При этом гистидин является одним из основных обменных субстратов для LAT1, и считается, что именно градиент по гистидину между цитоплазмой и межклеточной жидкостью движет переносом других АК через мембрану при участии LAT1. Глутамин – это АК, «объединяющая» транспортёры ASCT2 (SLC1A5) и LAT1 (SC7A5) и способная выступать обменным субстратом в обеих системах. Таким образом, эта АК может обмениваться на незаменимые АК из межклеточной среды, если клетка испытывает потребность в них [22].

Можно предположить, что причиной наблюдавшихся различий уровней четырёх АК на 10-й мин гипоксии послужили различия в активности упомянутых переносчиков АК между двумя группами.

В литературе внимание преимущественно уделяется регуляции экспрессии генов этих транспортных белков – ключевому регуляторному механизму, не способному, однако, обеспечить кратковременное изменение активности. В то же время имеются свидетельства наличия быстрой регуляции: для транспортёров семейства А был продемонстриро-

ван рекрутинг транспортёров в мембраны [23], в т.ч. под действием таких гормонов, как инсулин [24]. Для ASCT1, в частности, было показано быстрое изменение активности под действием лейкотриена D4 [25]. Ещё большие пробелы остаются в понимании регуляции активности LAT1 [20], но было показано, что изменение содержания холестерина в мембране влияет на работу этого переносчика [25].

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительном поддержании гомеостаза АК у двух групп добровольцев, подвергавшихся воздействию острой нормобарической гипоксии натошак и после лёгкого завтрака. Выявленные на 10-й мин острой гипоксии значимые различия между группами в уровнях ряда свободных АК плазмы крови могли быть обусловлены изменениями в работе «гармонизирующих» мембранных транспортёров, для которых эти АК – глутамин, серин, треонин и гистидин – являются обменными субстратами. Известно, что на работу переносчиков АК оказывают влияние быстрые механизмы изменения их активности, в т.ч. и опосредованные питанием. Можно заключить, что острая нормобарическая гипоксия у добровольцев-мужчин при различном статусе питания (натошак и после лёгкого завтрака) оказывает разнонаправленное влияние на уровни отдельных свободных АК плазмы крови. Наблюдаемые изменения уровней свободных АК при гипоксии, вероятно, отражают срочные адаптивные перестройки обмена АК в ответ на воздействие экстремального раздражителя. Мы полагаем, что это может иметь значение для обеспечения адаптации организма человека к острой гипоксии и эффективной коррекции последствий гипоксического воздействия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Küpper T., Milledge J.S., Hillebrandt D., Kubalová J., Hefti U., Basnyat B. Work in hypoxic conditions-consensus statement of the Medical Commission of the Union Internationale des Associations d'Alpinisme (UIAA MedCom). *Ann. Occup. Hyg.* 2011; 55 (4): 369–386.
2. Сороко С.И., Бурых Э.А., Бекшаев С.С., Сергеева Е.Г. Комплексное многопараметрическое исследование системных реакций организма человека при дозированном гипоксическом воздействии. *Физиология человека.* 2005; 31 (5): 88–109.

3. Балыкин М.В., Сагидова С.А., Айзатулова Е.Д., Антипов И.В., Жарков А.В. Гипоксия: системные, органические, молекулярно-клеточные механизмы компенсации и адаптации. Ульяновский медико-биологический журнал. 2016; 4: 12–14.
4. Vemou A.H. Взаимодействие кислородчувствительных механизмов в клетке. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 3: 52–62.
5. Solberg R., Enot D., Deigner H.P., Koal T., Scholl-Burgi S., Saugstad O.D. Metabolomic Analyses of Plasma Reveals New Insights into Asphyxia and Resuscitation in Pigs. *Plos One*. 2010; 5 (3): e9606.
6. Wu G. Functional amino acids in nutrition and health. *Amino Acids*. 2013; 45 (3): 407–411.
7. Dillon E.L. Nutritionally essential amino acids and metabolic signaling in aging. *Amino Acids*. 2012; 45 (3): 431–441.
8. Bröer S., Bröer A. Amino acid homeostasis and signalling in mammalian cells and organisms. *Biochemical Journal*. 2017; 474 (12): 1935–1963.
9. Cynober L.A. Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: characteristics, regulation, and metabolic significance. *Nutrition*. 2002; 18 (9): 761–766.
10. Felig P., Owen O.E., Wahren J., Cahill G.F.Jr. Amino acid metabolism during prolonged starvation. *The Journal of clinical investigation*. 1969; 48 (3): 584–594.
11. Brosnan J.T. Interorgan amino acid transport and its regulation. *Journal of Nutrition*. 2003; 133 (6): 2068S–2072S.
12. Castell L.M., Thake C.D., Ensign W. Biochemical markers of possible immunodepression in military training in harsh environments. *Military medicine*. 2010; 175 (3): 158–165.
13. Liao W.T., Liu B., Chen J., Cui J.H., Gao Y.X., Liu F.Y. Metabolite Modulation in Human Plasma in the Early Phase of Acclimatization to Hypobaric Hypoxia. *Scientific reports*. 2016; 6: 22589.
14. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bull World Health Organ*. 2001; 79 (4): 373–374.
15. Бойко Е.Р., Людина А.Ю., Бурых Э.А., Потолицына Н.Н., Канева А.М., Пономарев М.Б., Шадрина В.Д., Паршукова О.И., Иржак Л.И., Сороко С.И. Изменение пула жирных кислот в плазме крови у человека при воздействии острой нормобарической гипоксии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сечернова*. 2010; 96 (5): 441–454.
16. Milsom J.P., Morgan M.Y., Sherlock S. Factors affecting plasma amino acid concentrations in control subjects. *Metabolism*. 1979; 28 (4): 313–319.
17. Bailey D.M., Castell L.M., Newsholme E.A., Davies B. Continuous and intermittent exposure to the hypoxia of altitude: implications for glutamine metabolism and exercise performance. *British Journal of Sports Medicine*. 2000; 34 (3): 210–212.
18. Millward D.J., Nnanyelugo D.O., James W.P.T., Garlick P.J. Protein metabolism in skeletal muscle: the effect of feeding and fasting on muscle RNA, free amino acids and plasma insulin concentrations. *British Journal of Nutrition*. 1974; 32 (1): 127–142.
19. Mizushima N. The role of the Atg1/ULK1 complex in autophagy regulation. *Current Opinion in Cell Biology*. 2010; 22 (2): 132–139.
20. Scalise M., Galluccio M., Console L., Pochini L., Indiveri C. The Human SLC7A5 (LAT1): The Intriguing Histidine/Large Neutral Amino Acid Transporter and Its Relevance to Human Health. *Frontiers in Chemistry*. 2018; 6 (243).
21. Bergstrom J., Furst P., Noree L.O., Vinnars E. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *J. Appl. Physiol*. 1974; 36 (6): 693–697.
22. Bhutia Y.D., Ganapathy V. Glutamine transporters in mammalian cells and their functions in physiology and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1863 (10): 2531–2539.
23. Ling R., Bridges C.C., Sugawara M., Fujita T., Leibach F.H., Prasad P.D. Involvement of transporter recruitment as well as gene expression in the substrate-induced adaptive regulation of amino acid transport system A. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2001; 1512 (1): 15–21.
24. Hyde R., Peyrollier K., Hundal H.S. Insulin promotes the cell surface recruitment of the SAT2/ATA2 system A amino acid transporter from an endosomal compartment in skeletal muscle cells. *The Journal of biological chemistry*. 2002; 277 (16): 13628–13634.
25. Dickens D., Chiduzza G.N., Wright G.S.A., Pirmohamed M., Antonyuk S.V., Hasnain S.S. Modulation of LAT1 (SLC7A5) transporter activity and stability by membrane cholesterol. *Scientific reports*. 2017; 7: 43580.

Поступила в редакцию 19.12.2019; принята 15.01.2020.

Авторский коллектив

Черных Алексей Анатольевич – младший научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии, Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр» Уральского отделения Российской академии наук. 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: chernykh.al.an@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1574-5588>.

Потолицына Наталья Николаевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии, Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр» Уральского отделения Российской академии наук. 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: potol_nata@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4804-6908>.

Бурых Эдуард Анатольевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории сравнительных эколого-физиологических исследований, ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук. 194223, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44; e-mail: edwb@newmail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0407-8000>.

Бойко Евгений Рафаилович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом экологической и медицинской физиологии, Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр» Уральского отделения Российской академии наук. 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: boiko60@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8027-898X>.

Образец цитирования

Черных А.А., Потолицына Н.Н., Бурых Э.А., Бойко Е.Р. Показатели свободных аминокислот плазмы крови человека при нормобарической гипоксии в зависимости от пищевого статуса. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 1: 108–117. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-108-117.

LEVELS OF FREE PLASMA AMINO ACIDS UNDER ACUTE NORMOBARIC HYPOXIA IN VOLUNTEERS IN FASTED AND POSTPRANDIAL STATES

A.A. Chernykh¹, N.N. Potolitsyna¹, E.A. Burykh², E.R. Boyko¹

¹Institute of Physiology, Komi Science Centre of the Russian Academy of Sciences, Ural Branch, Syktывkar, Komi Republic, Russia;

²Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

The aim of the study was to assess the effect of acute normobaric hypoxia on free plasma amino acids (AA) in volunteers after overnight fasting and in the fed state.

Materials and Methods. Group 1 (n=13, aged 22–32) participated in the study in the morning after overnight fasting. Group 2 (n=9, aged 22–32) took part in the study after a light fat-free breakfast. Acute normobaric hypoxia was achieved by breathing a hypoxic gas mixture (9 % O₂ and 91 % N₂) through a mask. According to the experimental protocol, blood sampling from the cubital vein was performed for analysis. Free plasma amino acids were analyzed using the Aracus amino acid analyzer.

Results. Prior to the hypoxia onset, at the 5th and 20th minutes of hypoxia, no statistically significant differences in free AA levels were observed in the groups (p>0.05). At the 10th minute of hypoxia the levels of four AAs (serine, threonine, glutamine, and histidine) were significantly higher in Group 1 than in Group 2 (p<0.05).

This was probably due to differences in functioning of several key “harmonizing” AA transporters (ASCT1 (SLC1A4), ASCT2 (SLC1A5) and LAT1 (SC7A5)), for which the AAs were metabolic substrates. It can be assumed, that such changes were caused by currently unclear mechanisms of fast regulation of AA transporter activity, associated with nutritional status.

Conclusion. We believe that our findings may be important for providing better adaptation to hypoxia, and for more efficient correction of hypoxic negative effects.

Keywords: acute normobaric hypoxia, free plasma amino acids, human.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Küpper T., Milledge J.S., Hillebrandt D., Kubalová J., Hefti U., Basnyat B. Work in hypoxic conditions—consensus statement of the Medical Commission of the Union Internationale des Associations d'Alpinisme (UIAA MedCom). *Ann. Occup. Hyg.* 2011; 55 (4): 369–386.
2. Soroko S.I., Burykh E.A., Bekshaev S.S., Sergeeva E.G. Kompleksnoe mnogoparametricheskoe issledovanie sistemnykh reaktsiy organizma cheloveka pri dozirovannom gipoksicheskom vozdeystvii [Comprehensive multi-parameter study of human systemic reactions under dosed hypoxic exposure]. *Fiziologiya cheloveka.* 2005; 31 (5): 88–109 (in Russian).
3. Balykin M.V., Sagidova S.A., Azyyatulova E.D., Antipov I.V., Zharkov A.V. Gipoksiya: sistemnye, organnye, molekulyarno-kletochnye mekhanizmy kompensatsii i adaptatsii [Hypoxia: systemic, organic and molecular-cellular mechanisms of compensation and adaptation]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2016; 4: 12–14 (in Russian).
4. Vetosh A.N. Vzaimodeystvie kislorodchuvstvitel'nykh mekhanizmov v kletke [Interaction of oxygen-sensing mechanisms in cells]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2019; 3: 52–62 (in Russian).
5. Solberg R., Enot D., Deigner H.P., Koal T., Scholl-Burgi S., Saugstad O.D. Metabolomic Analyses of Plasma Reveals New Insights into Asphyxia and Resuscitation in Pigs. *Plos One.* 2010; 5 (3): e9606.
6. Wu G. Functional amino acids in nutrition and health. *Amino Acids.* 2013; 45 (3): 407–411.
7. Dillon E.L. Nutritionally essential amino acids and metabolic signaling in aging. *Amino Acids.* 2012; 45 (3): 431–441.
8. Bröer S., Bröer A. Amino acid homeostasis and signalling in mammalian cells and organisms. *Biochemical Journal.* 2017; 474 (12): 1935–1963.
9. Cynober L.A. Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: characteristics, regulation, and metabolic significance. *Nutrition.* 2002; 18 (9): 761–766.
10. Felig P., Owen O.E., Wahren J., Cahill G.F.Jr. Amino acid metabolism during prolonged starvation. *The Journal of clinical investigation.* 1969; 48 (3): 584–594.
11. Brosnan J.T. Interorgan amino acid transport and its regulation. *Journal of Nutrition.* 2003; 133 (6): 2068S–2072S.
12. Castell L.M., Thake C.D., Ensign W. Biochemical markers of possible immunodepression in military training in harsh environments. *Military medicine.* 2010; 175 (3): 158–165.
13. Liao W.T., Liu B., Chen J., Cui J.H., Gao Y.X., Liu F.Y. Metabolite Modulation in Human Plasma in the Early Phase of Acclimatization to Hypobaric Hypoxia. *Scientific reports.* 2016; 6: 22589.
14. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bull World Health Organ.* 2001; 79 (4): 373–374.
15. Boyko E.R., Lyudinina A.Yu., Burykh E.A., Potolitsyna N.N., Kaneva A.M., Ponomarev M.B., Shadrina V.D., Parshukova O.I., Irzhak L.I., Soroko S.I. Izmenenie pula zhirnykh kislot v plazme krovi u cheloveka pri vozdeystvii ostroy normobaricheskoy gipoksii. [Fatty acid of human plasma under the influence of acute strong normobaric hypoxia]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechernova.* 2010; 96 (5): 441–454 (in Russian).
16. Milsom J.P., Morgan M.Y., Sherlock S. Factors affecting plasma amino acid concentrations in control subjects. *Metabolism.* 1979; 28 (4): 313–319.
17. Bailey D.M., Castell L.M., Newsholme E.A., Davies B. Continuous and intermittent exposure to the hypoxia of altitude: implications for glutamine metabolism and exercise performance. *British Journal of Sports Medicine.* 2000; 34 (3): 210–212.
18. Millward D.J., Nnanyelugo D.O., James W.P.T., Garlick P.J. Protein metabolism in skeletal muscle: the effect of feeding and fasting on muscle RNA, free amino acids and plasma insulin concentrations. *British Journal of Nutrition.* 1974; 32 (1): 127–142.
19. Mizushima N. The role of the Atg1/ULK1 complex in autophagy regulation. *Current Opinion in Cell Biology.* 2010; 22 (2): 132–139.
20. Scalise M., Galluccio M., Console L., Pochini L., Indiveri C. The Human SLC7A5 (LAT1): The Intriguing Histidine/Large Neutral Amino Acid Transporter and Its Relevance to Human Health. *Frontiers in Chemistry.* 2018; 6 (243).
21. Bergstrom J., Furst P., Noree L.O., Vinnars E. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *J. Appl. Physiol.* 1974; 36 (6): 693–697.

22. Bhutia Y.D., Ganapathy V. Glutamine transporters in mammalian cells and their functions in physiology and cancer. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1863 (10): 2531–2539.
23. Ling R., Bridges C.C., Sugawara M., Fujita T., Leibach F.H., Prasad P.D. Involvement of transporter recruitment as well as gene expression in the substrate-induced adaptive regulation of amino acid transport system A. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2001; 1512 (1): 15–21.
24. Hyde R., Peyrollier K., Hundal H.S. Insulin promotes the cell surface recruitment of the SAT2/ATA2 system A amino acid transporter from an endosomal compartment in skeletal muscle cells. *The Journal of biological chemistry*. 2002; 277 (16): 13628–13634.
25. Dickens D., Chiduzza G.N., Wright G.S.A., Pirmohamed M., Antonyuk S.V., Hasnain S.S. Modulation of LAT1 (SLC7A5) transporter activity and stability by membrane cholesterol. *Scientific reports*. 2017; 7: 43580.

Received 19 December 2019; accepted 15 January 2020.

Information about the authors

Chernykh Aleksey Anatol'evich, Junior Researcher, Department of Environmental and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Science Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya Street, 50; e-mail: chernykh.al.an@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1574-5588>.

Potolitsyna Natalya Nikolaevna, Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Department of Environmental and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Science Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya Street, 50; e-mail: potol_nata@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4804-6908>.

Burykh Eduard Anatol'evich, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Comparative Ecological and Physiological Studies, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences. 194223, Russia, Saint-Petersburg, Torez ave., 44; e-mail: edwb66@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0407-8000>.

Boyko Evgeniy Rafailovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Department of Environmental and Medical Physiology, Institute of Physiology, Komi Science Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomayskaya Street, 50; e-mail: boiko60@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8027-898X>.

For citation

Chernykh A.A., Potolitsyna N.N., Burykh E.A., Boyko E.R. Pokazateli svobodnykh aminokislot plazmy krovi cheloveka pri normobaricheskoy gipoksii v zavisimosti ot pishchevogo statusa [Levels of free plasma amino acids under acute normobaric hypoxia in volunteers in fasted and postprandial states]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2020; 1: 108–117. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-108-117 (in Russian).

УДК 612.15(575.2)

DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-118-126

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ И АДАПТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ У ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ

А.М. Сатаркулова^{1,2}

¹ Институт горной физиологии и медицины Национальной академии наук
Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

² Международная высшая школа медицины, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Оценка состояния студентов и динамический контроль за ним является важной задачей, поскольку позволяет своевременно выявлять у студентов донологические состояния, предшествующие патологии, и способствовать сохранению здоровья.

Цель. Оценка адаптивных возможностей организма, анализ изменений показателей variability сердечного ритма у студентов с различными типами вегетативной регуляции, выявление донологических состояний и ранних признаков патологии.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 302 студента в возрасте 21,54±1,43 года из Индии. Регистрировались основные параметры ВСР в течение 5 мин с использованием программно-аппаратного комплекса «Психофизиолог». Состояние и уровень здоровья оценивались по индексу функциональных изменений и шкале функциональных состояний.

Результаты. По способу, предложенному Н.И. Шлык, выделены группы студентов с различными типами вегетативной регуляции: I (53 %) и II типы (5 %) – с умеренным и выраженным преобладанием центрального контура регуляции соответственно, III (35 %) и IV типы (7 %) – с умеренным и выраженным преобладанием автономного контура регуляции соответственно. У каждого из студентов определены основные параметры ВСР и адаптационного потенциала, характеризующие функциональное состояние и уровень здоровья.

Выводы. Показано, что для 82 % обследуемых с I типом, 53 % со II типом, 94 % с III типом и 95 % с IV типом регуляции характерно состояние удовлетворительной адаптации, физиологические процессы сохраняются на оптимальном уровне. В группе студентов I типа у 18 % студентов адаптивные возможности организма снижены, выявлено состояние умеренного напряжения. У 47 % обследуемых II типа также зафиксировано состояние резко выраженного напряжения, индикатором которого является чрезмерно высокое значение SI, низкие величины SDNN и TP, повышенное значение индекса функциональных изменений. В группе студентов с IV типом у 5 % учащихся в регуляции ритма сердца выявлены дисфункциональные признаки, характерные для патологии.

Ключевые слова: иностранные студенты, variability сердечного ритма, типы вегетативной регуляции, адаптационный потенциал, функциональное состояние.

Введение. Учебная деятельность студентов в вузе сопровождается существенными изменениями функционального состояния организма, значительным напряжением регуляторных систем и в первую очередь вегетативной [1–4]. При длительном либо чрезмерном действии стресса могут проявляться временное рассогласование функций, снижение адаптационных возможностей, возникать дисфункциональные расстройства, психосоматические заболевания [5, 6]. Еще в большей степени подвергаются стрессовым воздействиям иностранные студенты [7, 8]. Иноязычная среда, изменение образа жизни, взаимоотно-

шения в коллективе, новые формы учебы, различного рода физические, интеллектуальные и психоэмоциональные нагрузки – все это может создавать угрозы для здоровья и влиять на появление патологических нарушений.

В связи с этим вопросы оценки и динамического контроля за функциональным состоянием студентов, в т.ч. иностранных, весьма актуальны и по-прежнему остаются в поле зрения ученых. Надежным и эффективным методом, позволяющим не только оценивать характер напряжения регуляторных систем, но и определять тип вегетативной регуляции, является анализ variability сердечного

ритма (BCP). Данный метод в сочетании с измерением адаптационного потенциала (АП) – одного из индикаторов донозологической диагностики – может стать действенным инструментом выявления состояний, предшествующих развитию патологии.

Цель исследования. Оценка адаптивных возможностей организма, анализ изменений показателей вариабельности сердечного ритма у студентов с различными типами вегетативной регуляции, выявление донозологических состояний и ранних признаков патологии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 302 практически здоровых студента из Индии в возрасте $21,54 \pm 1,43$ года, обучающихся на 1, 3 и 5 курсах в Международной высшей школе медицины. Исследование было одобрено этическим комитетом при МВШМ (протокол заседания № 4 от 09.11.2016) и соответствует принципам, обозначенным в Хельсинкской декларации. Перед проведением исследования получено информированное согласие всех участников.

Функциональное состояние организма студентов в период учебной деятельности изучали на основе анализа вариабельности сердечного ритма с использованием программно-аппаратного комплекса УПФТ-1/30 – «Психофизиолог» («Медиком МТД», Россия). Регистрацию проводили в положении сидя в течение 5 мин в соответствии с международным стандартом [9]. Определяли временные и частотные параметры ритма сердца: SDNN, мс – среднеквадратичное отклонение динамического ряда R-R-интервалов; Mo, мс – наиболее часто встречающееся значение длительности кардиоинтервалов; AMo, % – амплитуда моды, число значений интервалов, равных Mo, в процентах к общему числу зарегистрированных кардиоциклов; MxDMn, мс – разница наибольшего и наименьшего значений динамического ряда R-R-интервалов, вариационный размах; SI, усл. ед. – индекс напряжения регуляторных систем (Stress Index); TP, $мс^2$ – суммарная мощность спектра с высокочастотными (HF, $мс^2$), низкочастотными (LF, $мс^2$) и очень низкочастотными (VLF, $мс^2$) компонентами. При спектральном анализе вычисляли относительное значение в процентах от суммарной мощности во всех диапазонах (HF%, LF%, VLF%).

В соответствии с рекомендациями Н.И. Шлык [10] проводили разделение студентов на группы с различным типом вегетативной регуляции: I тип – умеренное преобладание центральной регуляции (SI > 100 усл. ед., VLF > 240 $мс^2$); II тип – выраженное преобладание центральной регуляции (SI > 100 усл. ед., VLF < 240 $мс^2$); III тип – умеренное преобладание автономной регуляции (SI от 30 до 100 усл. ед., VLF > 240 $мс^2$); IV тип – выраженное преобладание автономной регуляции (SI < 30 усл. ед., VLF > 240 $мс^2$).

Функциональное состояние оценивали по индексу функциональных изменений, который рассчитывали по формуле ИФИ (баллы) = $0,011 \times ЧСС + 0,014 \times САД + 0,008 \times ДАД + 0,014 \times \text{возраст (годы)} + 0,009 \times \text{вес (кг)} - 0,009 \times \text{рост (см)} - 0,27$, где ЧСС – частота сердечных сокращений, уд./мин; САД – систолическое артериальное давление, мм рт. ст.; ДАД – диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. [11].

Результаты исследования подвергали статистической обработке с использованием программы SPSS 16 for Windows. Проверку количественных данных на соответствие нормальному закону распределения при выборке $n \geq 100$ выполняли при помощи критерия Колмогорова–Смирнова, при выборке $n < 100$ – критерия Шапиро–Уилка. При сравнении переменных с нормальным распределением использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с Posthoc-тестом Scheffe. Данные представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Переменные с отличным от нормального распределением сравнивали при помощи критерия Краскела–Уоллиса. В этом случае данные представлены в виде медианы (Me), первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей: Me (Q_1 ; Q_3). Статистически значимым принимали уровень различий при $p \leq 0,001$. При проведении множественных попарных сравнений выборки достигнутый в исследовании уровень значимости скорректирован с учетом поправки Бонферрони.

Результаты и обсуждение. В табл. 1 представлены значения временных и спектральных показателей у студентов с различным типом вегетативной регуляции.

Таблица 1
Table 1Временные и спектральные показатели ВСР у студентов
с различным типом вегетативной регуляцииTemporal and spectral indicators of HRV in students
with various types of vegetative regulation

Показатели Parameters	I тип Type 1 (n=159)	II тип Type 2 (n=15)	III тип Type 3 (n=107)	IV тип Type 4 (n=21)	p
SDNN, мс SDNN, ms	37,4±9,1	22,9±8,1	63,8±13,0	94,9±22,8	0,000
Mo, мс Mo, ms	675 (625; 725)	575 (525; 625)	775 (675; 825)	860 (775; 950)	0,000
					I/II: 0,002
					III/IV: 0,003
AMo, %	47 (41; 53)	63 (54; 74)	31 (26; 34)	20 (15; 23)	0,000
MxDMn, мс MxDMn, ms	189,4±47,0	108,5±38,7	314,3±71,5	506,5±154,2	0,000
SI, усл. ед. SI, c. u.	177 (134; 261)	579 (311; 720)	66 (47; 83)	22 (19; 30)	0,000
TP, мс ² TP, ms ²	2367±1100	841±600	7311±3345	16392±8643	0,000
					I/II: 0,420
VLF, мс ² VLF, ms ²	734 (447; 1094)	190 (151; 223)	2363 (1620; 3188)	5054 (2943; 8341)	0,000
LF, мс ² LF, ms ²	865 (532; 1280)	291 (156; 474)	2264 (1393; 3088)	3780 (2625; 6110)	0,000
HF, мс ² HF, ms ²	482 (304; 767)	139 (84; 367)	1750 (1168; 2559)	6082 (2746; 7791)	0,000
VLF, %	36,4±12,9	26,9±12,0	36,8±14,0	36,7±15,4	0,060
LF, %	39,8±12,0	46,1±12,9	34,7±11,3	28,6±8,6	0,000
					I/II: 0,286
					III/IV: 0,171
HF, %	23,7±10,8	27,0±12,2	28,5±12,3	34,9±12,2	I/III: 0,000
					I/IV: 0,000

Студентов с умеренным преобладанием центрального контура (I тип) было 53 %, с выраженным (II тип) – 5 %, с умеренным преобладанием автономного контура (III тип) – 35 %, с выраженным (IV тип) – 7 %.

При анализе временных характеристик выявлено, что у студентов с преобладанием

центральной регуляции (I и II типы) по сравнению типами III и IV достоверно меньше (в 1,6 и 2,6 раза соответственно) среднее квадратичное отклонение (SDNN). В этих же группах ниже, чем у лиц с III и IV типами, величина Mo, а также разброс кардиоинтервалов (MxDMn). Интегральный показатель степени

напряжения регуляторных механизмов у студентов с I типом регуляции составляет 177 усл. ед. (в норме его величина равна 80–150 усл. ед.) [12]. У лиц II типа он составляет 579 усл. ед. и превышает нормативный показатель в 4 раза, что указывает на усиленную активность симпатического канала регуляции. Со стороны спектральных параметров отмечается уменьшение общей мощности спектра, отражающей суммарный эффект воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции. Особенно заметны изменения в группе со II типом регуляции – его величина снизилась в 4 раза, составив 841 мс² (в норме 3466 мс²), что может косвенно указывать на снижение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы и низкую стрессоустойчивость организма [12]. Снижение TP влечет за собой сдвиги в волновой структуре ВСР: значения соответствующих параметров значительно ниже, чем в группах с III и IV типами регуляции. Вклад LF-колебаний в суммарную мощность спектра составил 46 %. Для лиц с III типом характерно умеренное

преобладание парасимпатических влияний на сердце (умеренно высокие абсолютные значения SDNN, MxDMn, TP при малых показателях SI), что указывает на достаточно высокие функциональные возможности организма и является признаком устойчивой адаптации к воздействиям учебных и психоэмоциональных нагрузок [13]. При этом умеренное преобладание дыхательных волн в структуре спектра согласуется с представлениями об адаптационно-трофическом защитном действии блуждающих нервов на сердце [14]. В группе обследуемых с IV типом явно доминирует парасимпатическая направленность, о чем свидетельствуют достоверно более высокие значения SDNN и MxDMn, общей мощности спектра (16392 мс²), а также сниженная, по сравнению с нормой, величина SI.

В процессе исследований у студентов определялся ИФИ, позволяющий оценивать и классифицировать адаптационный потенциал организма [15, 16]. Значения показателей, необходимых для вычисления ИФИ, даны в табл. 2.

Таблица 2
Table 2

Показатели гемодинамики, массы тела и роста у студентов с различным типом вегетативной регуляции
Indicators of hemodynamics, body weight and height in students with various types of vegetative regulation

Показатели Parameters	I тип Type 1 (n=159)	II тип Type 2 (n=15)	III тип Type 3 (n=107)	IV тип Type 4 (n=21)	P
ЧСС, уд./мин HR, b.p.m.	87,7±10,5	102,5±13,0	77,6±8,8	68,3±6,2	0,000
Масса тела, кг Body weight, kg	67,7±12,4	65,3±12,0	65,1±12,0	67,7±9,7	0,338
Рост, см Height, sm	172,3±6,9	172,5±6,0	172,6±7,0	171,5±6,2	0,937
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg	120 (110; 120)	120 (110; 125)	115 (110; 120)	110 (105; 120)	0,285
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg	80 (70; 84)	80 (70; 85)	80 (70; 80)	75 (70; 80)	0,025

Из табл. 2 видно, что достоверные отличия есть только при сравнении ЧСС. Так, например, если у студентов I типа этот показатель соответствовал верхней границе нормы и составлял 87,7 уд./мин, то у лиц со II типом

наблюдалась тенденция к тахикардии: ЧСС до 102,5 уд./мин. Величина ЧСС у обучающихся с III и IV типами была достоверно ниже (77,6 и 68,3 уд./мин) и соответствовала средневозрастной норме.

На рис. 1 представлены результаты оценки и классификации функциональных состояний по уровню адаптационного потенциала у групп лиц с различным типом саморегуляции (рис. 1А): физиологическая норма (удовлетво-

рительная адаптация), напряжение механизмов адаптации, перенапряжение механизмов адаптации (неудовлетворительная адаптация) и истощение (срыв адаптации) – и их соответствие уровню функционального состояния (рис. 1Б).

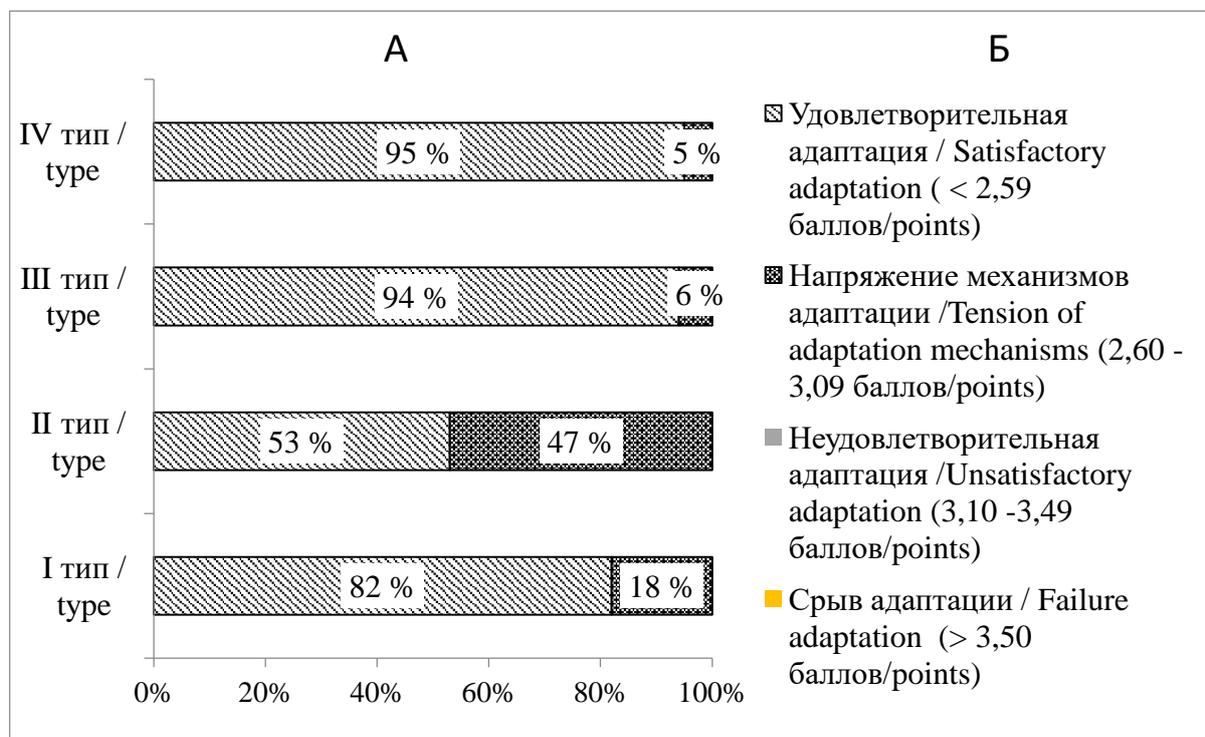


Рис. 1. Процентное распределение по индексу функциональных изменений (А) и шкала функциональных состояний по Р.М. Баевскому (Б)

Fig. 1. Percentage distribution according to the index of functional changes (A) and R.M. Baevsky's scale of functional states (B)

Установлено, что у группы студентов с умеренным преобладанием центральной регуляции (I тип) величина ИФИ составила $2,32 \pm 0,30$ балла, тогда как в группе лиц со II типом – $2,45 \pm 0,30$ балла. Используя шкалу функционального состояния [17], делаем вывод, что удовлетворительная адаптация свойственна 82 % обследуемых I типа и 53 % II типа. У студентов с умеренным (III тип) и выраженным (IV тип) преобладанием автономной регуляции средние значения ИФИ соответственно равны $2,12 \pm 0,30$ и $2,04 \pm 0,20$ балла, лица с удовлетворительной адаптацией среди них составляют 94 и 95 %.

Исходя из полученных результатов, классификации состояний организма и ее интерпретации [11, 15] можно говорить о том, что

подавляющее большинство иностранных студентов находится в состоянии физиологической нормы, адаптивные возможности организма сохраняются на достаточном уровне, гомеостаз поддерживается при минимальном напряжении регуляторных систем. В то же время часть студентов с умеренным (18 % – условно подгруппа Ia) и выраженным преобладанием центрального контура регуляции (47 % – условно подгруппа IIa) находится в состоянии донозологии. Для организма студентов подгруппы Ia характерна умеренная степень напряжения адаптационных механизмов: величина стресс-индекса превышает нормативные значения в 1,6 раза, отмечаются низкие значения SDNN ($34,7$ мс) и TP (2041 мс²). Их функциональные возможности в состоя-

нии относительного покоя не снижены, но способность к нагрузкам уменьшена. У лиц подгруппы Па выявлено состояние резко выраженного напряжения, функциональные возможности организма ограничены, на что указывают максимально высокий уровень индекса напряжения (819 усл. ед.), низкие величины среднего квадратичного отклонения (18,1 мс) и общей мощности спектра (540 мс^2), достоверно повышенное значение индекса функциональных изменений ($2,74 \pm 0,05$ балла). В суммарной мощности спектра превалирует доля низкочастотных волн, которая вкупе с низкой амплитудой вазомоторных и очень низкочастотных волн свидетельствует о существенном напряжении надсегментарных отделов мозга [18].

Считается, что такие изменения со стороны регуляторных систем организма студентов оказывают негативное влияние на физиологические процессы, изменяют компенсаторно-приспособительные реакции организма и снижают адаптационный потенциал [10]. Более того, у таких лиц существует высокий риск возникновения электрической нестабильности миокарда в случаях чрезмерных интеллектуальных и психоэмоциональных нагрузок [14]. Всё вышеуказанное позволяет характеризовать состояние подгруппы Па как преморбидное. Студенты с IIIa типом регуляции (6 %), судя по параметрам BCP ($\text{SDNN} - 61,7 \text{ мс}$; $\text{SI} - 71 \text{ усл. ед.}$; $\text{TP} - 6869 \text{ мс}^2$), обладают достаточными функциональными возможностями для обеспечения вегетативного гомеостаза. Однако индекс функциональных изменений (2,72 балла) свидетельствует об определенном напряжении механизмов адаптации. У лиц подгруппы IVa (5 %) наблюдаются сверхмалые значения SI (12 усл. ед.) и чрезмерно высокие величины общей мощности спектра (43193 мс^2), значения ИФИ колеб-

лются в пределах от 2,62 до 2,77 балла. Но при этом вариационный размах – разница между наибольшим и наименьшим значением динамического ряда R-R-интервалов – варьирует от 644 до 784 мс. По утверждению Н.И. Шлык, разброс данного показателя за пределами 530 мс при IV типе регуляции присущ патологическому характеру протекающих в организме процессов. И это обусловлено не только выраженным включением автономной регуляции, но и смещением водителя ритма или развитием СА-блокады I степени. Такие сдвиги с большой долей вероятности можно трактовать как несовершенство или дисфункцию в состоянии регуляторных механизмов, которая приводит к развитию патологических состояний.

Заключение. Обобщая полученные результаты, можно прийти к заключению, что для большинства обследованных студентов с центральным (I и II) и автономным (III и IV) типами регуляции характерно состояние нормы и удовлетворительной адаптации. У них основательный адаптационный потенциал, степень напряжения минимальна, они достаточно устойчивы к учебной и повседневной деятельности. Состояние другой части студентов с I (18 %) и II (47 %) типами вегетативной регуляции по характеру variability сердечного ритма и адаптационного потенциала соотносится с донологическим, при этом у первых выявлено умеренное напряжение механизмов адаптации, у вторых – резко выраженное напряжение регуляторных систем. Часть обследуемых (5 %) группы с IV типом вегетативной регуляции характеризуется дисфункциональными и дисрегуляторными нарушениями в системе кровообращения, и потому у этих студентов имеется предрасположенность к патологическим отклонениям и возникновению патологических состояний.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Щербатых Ю.В. Саморегуляция вегетативного гомеостаза при эмоциональном стрессе. Физиология человека. 2000; 26 (5): 93–98.
2. Минасян С.М., Геворкян Э.С., Адамян Ц.И., Ксаджикян Н.Н. Изменение кардиогемодинамических показателей и ритма сердца студентов под воздействием учебной нагрузки. Российский физиологический журнал. 2006; 92 (7): 817–826.

3. *Копосова Т.С., Чикова С.И., Чиков А.Е.* Адаптивные возможности организма студентов в период «биологической тьмы». *Экология человека*. 2007; 1: 50–54.
4. *Yogesh K., Vinay A., Savita G.* Heart Rate Variability During Examination Stress in Medical Students. *Int. J. Physiol.* 2013; 1: 83–86.
5. *Агаджанян Н.А., Миннибаев Т.Ш., Северин А.Е.* Изучение образа жизни, состояния здоровья и успеваемости студентов при интенсификации образовательного процесса. *Санитария и гигиена*. 2005; 3: 48–74.
6. *Панихина А.В.* Физиологические особенности адаптации студентов-первокурсников к условиям обучения в вузе. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 151 (3): 248–250.
7. *Мельникова Н.Г.* Особенности адаптации и самосознания студентов в учебной деятельности. *Известия НАН КР*. 2011; 4: 90–95.
8. *Семилетова В.А., Дорохов Е.В., Абдурахмонов Н.Ш.* Особенности функционального состояния и кардиоритма отечественных и иностранных студентов в различные периоды учебной деятельности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016; 23 (4): 155–160.
9. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 354–381.
10. *Шлык Н.И.* Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов: монография. Ижевск; 2009. 259.
11. *Баевский Р.М., Черникова А. Г.* Оценка адаптационного риска в системе индивидуального дозологического контроля. *Российский физиологический журнал*. 2014; 100 (10): 1180–1194.
12. *Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А.* Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. Ставрополь; 2002. 112.
13. *Судаков К.В.* Индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу. М.; 1998. 267.
14. *Шлык Н.И., Zufarova Э.И.* Нормативы показателей вариабельности сердечного ритма у исследуемых 16–21 года с разными преобладающими типами вегетативной регуляции. *Вестник Удмуртского университета*. 2013; 4: 97–105.
15. *Баевский Р.М., Берсенева А.П.* Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.; 1997. 236.
16. *Маталыгина О.А.* О диагностике функциональных резервов организма. *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования*. 2009; 1 (2): 42–48.
17. *Баранов В.М., Баевский Р.М., Берсенева А.П., Михайлов В.М.* Оценка адаптационных возможностей организма и задачи повышения эффективности здравоохранения. *Экология человека*. 2004; 6: 25–29.
18. *Хаспекова Н.Б.* Диагностическая информативность мониторинга вариабельности ритма сердца. *Вестник аритмологии*. 2003; 32: 15–23.

Поступила в редакцию 20.12.2019; принята 20.01.2020.

Авторский коллектив

Сатаркулова Айнура Манасовна – научный сотрудник лаборатории физиологии и психологии деятельности Института горной физиологии и медицины НАН КР, Международная высшая школа медицины. 720048, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Анкара, 1/5; e-mail: asat79@mai.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9879-1802>.

Образец цитирования

Сатаркулова А.М. Функциональное состояние и адаптационный потенциал у иностранных студентов с различным типом вегетативной регуляции в процессе обучения. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020; 1: 118–126. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-118-126.

FUNCTIONAL STATUS AND ADAPTIVE POTENTIAL IN FOREIGN STUDENTS WITH DIFFERENT TYPES OF VEGETATIVE REGULATION DURING TUITION

A.M. Satarkulova^{1,2}

¹Institute of Mountain Physiology and Medicine, National Academy of Sciences, Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic;

²International School of Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic

The assessment and dynamic control over students' status is a very important task. It allows timely detection of prenosological status prior to pathology and health maintenance in students.

The objective of the paper is to assess the adaptive abilities of the body, to analyze changes in heart rate variability indicators in students with various types of autonomic regulation, to identify prenosological status and precursory pathological symptoms.

Materials and Methods. The study enrolled 302 students from India, aged 21.54±1.43. Programming complex «Psychophysiolgist» was used to register the main HRV parameters within 5 minutes. Health status was evaluated according to the index of functional changes and the scale of functional states.

Results. N.I. Shlyk (2009) distinguished two groups of students with different types of autonomic regulation: type 1 (53 %) with moderate and type 2 (5 %) with marked characteristics of central regulation profile, type 3 (35 %) with moderate and type 4 (7 %) with marked characteristics of autonomous regulation profile. Main parameters of HRV and adaptation potential were defined for each student. All the parameters characterized functional and health status.

Conclusions. It was shown that 82 % of trial subjects (type 1), 53 % (type 2), 94 % (type 3) and 95 % (type 4) demonstrated satisfactory adaptation and their physiological processes were at an optimal level. 18 % of students (type 1) demonstrated reduced adaptive abilities of the body. Moreover, they were under moderate stress. 47 % of subjects (type 2) were also under a significant stress, which was proven by excessively high SI, low SDNN and TP, and an increased index of functional changes. 5 % of students (type 4) revealed dysfunctional characteristics in the heart rhythm, peculiar to pathology.

Keywords: foreign students, heart rate variability, types of autonomic regulation, adaptation potential, functional status.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

References

1. Shcherbatykh Yu.V. Samoregulyatsiya vegetativnogo gomeostaza pri emotsional'nom stresse [Self-regulation of autonomic homeostasis under emotional stress]. *Fiziologiya cheloveka*. 2000; 26 (5): 93–98 (in Russian).
2. Minasyan S.M., Gevorkyan E.S., Adamyan Ts.I., Ksazhikyan N.N. Izmenenie kardiogemodinamicheskikh pokazateley i ritma serdtsa studentov pod vozdeystviem uchebnoy nagruzki [Changes in cardiodynamic parameters and heart rate of students under training load]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal*. 2006; 92 (7): 817–826 (in Russian).
3. Koposova T.S., Chikova S.I., Chikov A.E. Adaptivnye vozmozhnosti organizma studentov v period «biologicheskoy t'my» [Adaptive abilities of students' organism during the “biological darkness”]. *Ekologiya cheloveka*. 2007; 1: 50–54 (in Russian).
4. Yogesh K., Vinay A., Savita G. Heart Rate Variability During Examination Stress in Medical Students. *Int. J. Physiol.* 2013; 1: 83–86.
5. Agadzhanyan N.A., Minnibaev T.Sh., Severin A.E. Izuchenie obraza zhizni, sostoyaniya zdorov'ya i uspevaemosti studentov pri intensivatsii obrazovatel'nogo protsessa [Examination of lifestyle, health status and performance in students under intensified educational process]. *Sanitariya i gigiena*. 2005; 3: 48–74 (in Russian).
6. Panikhina A.V. Fiziologicheskie osobennosti adaptatsii studentov-pervokursnikov k usloviyam obucheniya v vuze [Physiological characteristics of freshmen adaptation to university education]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2011; 151 (3): 248–250 (in Russian).
7. Mel'nikova N.G. Osobennosti adaptatsii i samosoznaniya studentov v uchebnoy deyatelnosti [Adaptation and self-awareness in students during educational process]. *Izvestiya NAN KR*. 2011; 4: 90–95 (in Russian).

8. Semiletova V.A., Dorokhov E.V., Abdurakhmonov N.Sh. Osobennosti funktsional'nogo sostoyaniya i kardioritma otechestvennykh i inostrannykh studentov v razlichnye periody uchebnoy deyatel'nosti [Functional status and cardiac rhythm in Russian and foreign students in different periods of educational activity]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2016; 23 (4): 155–160 (in Russian).
9. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur. Heart J*. 1996; 17: 354–381.
10. Shlyk N.I. *Serdechnyy ritm i tip regulyatsii u detey, podrostkov i sportsmenov: monografiya* [Heart rate and type of regulation in children, adolescents and athletes: Monograph]. Izhevsk; 2009. 259 (in Russian).
11. Baevskiy R.M., Chernikova A.G. Otsenka adaptatsionnogo riska v sisteme individual'nogo donozologicheskogo kontrolya [Assessment of adaptive risk in the system of individual prenosological control]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal*. 2014; 100 (10): 1180–1194 (in Russian).
12. Babunts I.V., Miridzhanyan E.M., Mashaekh Yu.A. *Azbuka analiza variabel'nosti serdechnogo ritma* [ABC of heart rate variability analysis]. Stavropol'; 2002. 112 (in Russian).
13. Sudakov K.V. *Individual'naya ustoychivost' k emotsional'nomu stressu* [Individual resistance to emotional stress]. Moscow: 1998. 267 (in Russian).
14. Shlyk N.I., Zufarova E.I. Normativy pokazateley variabel'nosti serdechnogo ritma u issleduemyykh 16–21 goda s raznymi preobladayushchimi tipami vegetativnoy regulyatsii [Qualifying standards of heart rate variability for 16–21-year-old trial subjects with different prevalent types of autonomic regulation]. *Vestnik Udmurtskogo universiteta*. 2013; 4: 97–105 (in Russian).
15. Baevskiy P.M., Berseneva A.P. *Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostey organizma i risk razvitiya zabolevaniy* [Adaptive abilities of the body and risk of disease development]. Moscow; 1997. 236 (in Russian).
16. Matalygina O.A. O diagnostike funktsional'nykh rezervov organizma [Diagnosis of functional reserves of the body]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya*. 2009; 1 (2): 42–48 (in Russian).
17. Baranov V.M., Baevskiy R.M., Berseneva A.P., Mikhaylov V.M. Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostey organizma i zadachi povysheniya effektivnosti zdravookhraneniya [Assessment of the adaptive abilities of the body and increase of healthcare effectiveness]. *Ekologiya cheloveka*. 2004; 6: 25–29 (in Russian).
18. Khaspekova N.B. Diagnosticheskaya informativnost' monitorirovaniya variabel'nosti ritma serdtsa [Diagnostic informational content of heart rate variability monitoring]. *Vestnik aritmologii*. 2003; 32: 15–23 (in Russian).

Received 20 December 2019; accepted 20 January 2020.

Information about the author

Satarkulova Aynura Manasovna, Researcher, Laboratory of Activity Physiology and Psychology, Institute of Mountain Physiology and Medicine, National Academy of Science, Kyrgyz Republic, International School of Medicine. 720048, Kyrgyz Republic, Bishkek, Ankara Street, 1/5; e-mail: asat79@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9879-1802>.

For citation

Satarkulova A.M. Funktsional'noe sostoyanie i adaptatsionnyy potentsial u inostrannykh studentov s razlichnym tipom vegetativnoy regulyatsii v protsesse obucheniya [Functional status and adaptive potential in foreign students with different types of vegetative regulation during tuition]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2020; 1: 118–126. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-118-126 (in Russian).

УДК 612.22615.23

DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-127-137

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У КРЫС ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ СУБМАКСИМАЛЬНОЙ И МАКСИМАЛЬНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

С.В. Москаленко^{1, 2}, И.И. Шахматов^{1, 2},
В.И. Киселев^{1, 2}, В.М. Вдовин^{1, 2}, А.А. Блажко^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Россия;

²ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины», г. Новосибирск, Россия

Гипоксия выступает в качестве основного звена патогенеза ответной реакции организма на воздействие большинства экстремальных факторов и встречается во многих патологических процессах.

Цель работы – изучить состояние системы гемостаза у крыс, подвергшихся однократному воздействию гиперкапнической гипоксии субмаксимальной и максимальной интенсивности.

Материалы и методы. В эксперименте использовались крысы-самцы (40 особей) линии «Вистар». Однократная 20-минутная гиперкапническая гипоксия (ГКГ) моделировалась путем помещения животных в камеру, в которую подавалась смесь газов: ГКГ субмаксимальной интенсивности – 9 % O₂, 7 % CO₂; максимальной – 5 % O₂, 5 % CO₂.

Результаты. Однократная ГКГ субмаксимальной интенсивности сопровождалась снижением количества тромбоцитов при неизменном уровне их агрегационной активности. Гиперкоагуляционный сдвиг отмечался по внутреннему пути и на конечном этапе свертывания на фоне снижения концентрации фибриногена. Уровень АТ III снижался, однако изменений со стороны АРП крови зафиксировано не было. Однократная ГКГ максимальной интенсивности приводила к более выраженным коагулологическим сдвигам. Тромбоцитарный гемостаз отреагировал снижением количества тромбоцитов при одновременном повышении их агрегационной активности. Со стороны коагуляционного гемостаза регистрировалась гиперкоагуляция на всех этапах свертывания. При этом концентрация фибриногена в плазме крови снижалась, уровень РФМК значительно повышался. Было зарегистрировано повышение фибринолитической активности плазмы крови.

Выводы. Таким образом, по завершении однократного воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности гиперкоагуляция еще не сопровождалась появлением маркеров тромбемии. При этом опасность развития тромботического состояния сохранялась, поскольку гиперкоагуляционный сдвиг регистрировался на фоне снижения антикоагулянтной активности плазмы крови. Дальнейшее повышение интенсивности воздействия ГКГ сопровождалось ухудшением гемостатического статуса экспериментальных животных, что может быть охарактеризовано как состояние тромботической готовности. Снижение уровня антикоагулянта в ответ на ГКГ максимальной интенсивности увеличивало риск развития тромбообразования.

Ключевые слова: гемостаз, гиперкапническая гипоксия.

Введение. Гипоксия – одно из самых распространенных патологических состояний, связанных с дефицитом кислорода в окружающей клетку среде и являющихся причиной широкого спектра функциональных и метаболических нарушений в организме [1]. Состояние гипоксии с гиперкапнией может возникнуть при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой, дыхательной [2], мочевыделительной систем и системы крови [3].

Кроме того, одним из вариантов развития гиперкапнической гипоксии (ГКГ) является длительное нахождение в небольших замкнутых помещениях, а также в кабинах летательных аппаратов и подводных лодках при неисправности кислородного обеспечения [4].

Адаптация к гипоксии является процессом, в котором принимают участие в той или иной мере все органы и системы организма, что обеспечивается включением комплекса

компенсаторно-приспособительных реакций, в т.ч. и со стороны системы гемостаза.

В.М. Вдовин показал, что ГКГ (газовый состав воздуха – 9–11 % O₂, 7–8 % CO₂) способствует развитию состояния тромботической готовности, а также увеличению антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови [5]. По данным других авторов, ГКГ (10 % O₂, 5 % CO₂) приводит к угнетению тромбоцитарного звена [6], а также к активации коагуляционного звена системы гемостаза [7].

При этом комплексной оценке состояния системы гемостаза при ГКГ субмаксимальной и максимальной интенсивности в литературе уделяется недостаточно внимания.

Интенсивность ГКГ была подобрана исходя из литературных данных. Данный режим воздействия является тренировочным в медицинской практике [8].

Цель исследования. Изучить состояние системы гемостаза у крыс, подвергшихся однократному воздействию гиперкапнической гипоксии субмаксимальной и максимальной интенсивности.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 40 половозрелых крысах-самцах (около 3 мес.) линии Wistar средней массой 241,0±31,7 г.

Все экспериментальные животные были разделены на 4 группы: 2 опытные и 2 контрольные по 10 крыс в каждой.

Экспериментальные группы подвергались: 1-я опытная группа – 20-минутному воздействию ГКГ субмаксимальной интенсивности (9 % O₂, 7 % CO₂); 2-я опытная группа – 20-минутному воздействию ГКГ максимальной интенсивности (5 % O₂, 5 % CO₂); 1-я и 2-я контрольные группы – 20-минутному пребыванию в камере с обычным атмосферным газовым составом воздуха.

Для моделирования ГКГ использовали специальную проточную камеру (жизненный объем воздуха на одно животное составлял 4,0 л), в которую подавалась заданная смесь газов со скоростью 15 л/мин. Основой для газовой смеси являлся N₂, с которым в нужных пропорциях через ротаметры смешивали O₂ и CO₂. Камера имела выпускное отверстие, соединенное при помощи шланга с емкостью,

наполненной водой, что исключало обратную диффузию газов и повышение давления газов в камере. Контроль газового состава камеры производился при помощи газоанализатора «Microlux O₂+CO₂» (ООО «Микролюкс», Екатеринбург, Россия). Однократная ГКГ моделировалась путем помещения животных в камеру, в которую подавалась заданная смесь газов в течение 20 мин. ГКГ субмаксимальной интенсивности характеризовалась газовым составом воздуха, содержащим 9 % O₂ и 7 % CO₂; максимальной интенсивности – 5 % O₂ и 5 % CO₂.

Модель однократного воздействия ГКГ той или иной интенсивности была выбрана с целью изучения гемостатического статуса у экспериментальных животных, поскольку данные модели ГКГ будут использоваться многократно в последующих экспериментах в качестве гипоксического прекондиционирования.

Режим воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности был выбран исходя из литературных данных [9], а режим максимальной интенсивности был подобран экспериментальным путем. Более низкий процент CO₂ при моделировании ГКГ максимальной интенсивности был обусловлен тем, что при дальнейшем снижении уровня O₂ в выдыхаемом воздухе нам не удалось повысить концентрацию CO₂ или даже сохранить его содержание на прежнем уровне из-за выраженной летальности животных при таких комбинациях дыхательных газов.

С целью адаптации к условиям вивария все крысы помещались в стандартные условия содержания за неделю до начала экспериментальных воздействий. Проведение экспериментов на крысах осуществлялось в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте, и директивами 86/609/ЕЕС. Обезболивание и умерщвление животных проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» [10]. Работа была одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ (протокол № 1 от 29.01.2018).

Кровь для исследования у опытных и контрольных животных забиралась сразу после окончания однократного воздействия ГКГ

субмаксимальной или максимальной интенсивности.

Забор крови у всех групп животных выполнялся на фоне наркотизации путём внутривенного введения раствора золазепама в дозе 5 мг/100 г массы тела. Кровь для исследования забиралась из печеночного синуса в объеме 5 мл. После забора крови наркотизированные животные умерщвлялись методом цервикальной дислокации [11, 12].

Комплекс методик, позволяющий оценить состояние системы гемостаза, включал исследование агрегационной активности тромбоцитов, коагуляционного звена гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической активности. В качестве реагентов для оценки системы гемостаза были выбраны диагностические наборы фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Также использовались коагулометры «Мирилаб» (Россия) и «Тромбостат-2» (Германия). Подсчет количества тромбоцитов периферической крови проводился при помощи гематологического анализатора «Drew-3» (США). Определение агрегационной активности тромбоцитов осуществлялось при помощи агрегометра «Биола» (Россия). Уровень антитромбина III оценивался при помощи спектрофотометра «СФ-46» (Россия).

Все цифровые данные, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке. Данные исследований представлены в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me – медиана в выборочной совокупности; Q_{25} и Q_{75} – 25-й и 75-й перцентили.

Исходя из того, что не все наблюдаемые признаки подчинялись нормальному распределению, достоверность различий оценивалась при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Для обработки и хранения полученного экспериментального материала создавались базы данных с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2010. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ математической статистики Jmp Statistica IDiscovery v 6.1.2 и Biostat 5.03 на персональном компьютере.

Результаты. Изменения показателей системы гемостаза по завершении однократного 20-минутного воздействия ГКГ субмаксимальной и максимальной интенсивности представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у экспериментальных животных по завершении однократного 20-минутного воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности со стороны тромбоцитарного звена системы гемостаза выявлялось снижение количества тромбоцитов на 7 % ($p < 0,01$) при неизменной агрегационной активности. Со стороны свёртывающей системы наблюдалась активация внутреннего механизма образования протромбиназы, на что указывало сокращение силиконового времени на 11 % ($p < 0,01$) и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) на 28 % ($p < 0,001$). Изменения протромбинового времени свёртывания, отражающего состояние внешнего пути коагуляционного гемостаза, не отмечалось. По завершении эксперимента была зарегистрирована активация конечного пути коагуляционного гемостаза, что подтверждалось сокращением тромбинового времени свёртывания и времени полимеризации фибрин-мономеров (ВПФМ) на 12 % ($p < 0,01$) и 20 % ($p < 0,001$) соответственно, а также снижением уровня фибриногена на 22 % ($p < 0,001$). При этом концентрация антитромбина III (АТ III) снижалась на 6 % ($p < 0,001$) (см. рис. 1).

Таблица 1
Table 1

**Показатели системы гемостаза, зарегистрированные
по завершении однократного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии
субмаксимальной и максимальной интенсивности**

**Hemostatic system indicators recorded upon completion
of a single 20-minute exposure to submaximal and maximum hypercapnic hypoxia (HH)**

Показатель Indicator	ГКГ субмаксимальной интенсивности Submaximal HH, n=10	ГКГ максимальной интенсивности Maximum HH, n=10
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л Platelets, ×10 ⁹ /l	463,5 [453,8; 468,0]** (Δ-7 %)	439,0 [428,3; 453,0]*** (Δ-11 %)
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач. ADP-induced platelet aggregation, max. value	23,6 [20,5; 25,1] (Δ+11 %)	34,3 [30,3; 37,3]*** (Δ+71 %)
Силиконовое время, с Silicone time, s	221,0 [214,3; 227,3]** (Δ-11 %)	196,0 [187,5; 200,3]*** (Δ-20 %)
АПТВ, с АРТТ, s	12,1 [11,8; 12,6]*** (Δ-28 %)	9,8 [9,6; 10,3]*** (Δ-61 %)
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	22,5 [21,7; 23,4] (Δ+2 %)	20,0 [19,5; 20,4]** (Δ-10 %)
Тромбиновое время, с Thrombin time, s	34,1 [32,5; 36,3]** (Δ-12 %)	24,4 [23,2; 25,6]*** (Δ-39 %)
ВПФМ, с PTSFMC, s	48,1 [46,6; 49,4]*** (Δ-20 %)	48,1 [46,6; 49,4]*** (Δ-22 %)
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	2,5 [2,1; 2,6]*** (Δ-22 %)	1,8 [1,5; 2,0]*** (Δ-40 %)
РФМК, мг/100 мл SFMC, mg/100 ml	3,2 [3,0; 3,3] (Δ+7 %)	6,9 [5,8; 7,5]*** (Δ+230 %)
Антитромбин III, % Antithrombin III, %	96,2 [63,4; 97,7]*** (Δ-6 %)	90,0 [89,5; 93,2]*** (Δ-14 %)
Антитромбиновый резерв плазмы, % Antithrombin plasma reserve, %	86,5 [86,3; 88,9] (Δ+2 %)	78,6 [76,5; 80,5]*** (Δ-11 %)
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин Spontaneous euglobulin fibrinolysis, min	685,0 [647,5; 720,0] (Δ+9 %)	480,0 [480,0; 510,0]*** (Δ-20 %)

Примечания: 1. Δ – разница показателей системы гемостаза опытных животных относительно их величин в контроле. 2. Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: ** – p<0,01; *** – p<0,001. 3. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Note: 1. Δ is the difference between hemostasis indices of experimental animals relative to their values in the control. 2. Statistically significant differences with the data of the control group are indicated as: ** – p <0.01; *** – p <0.001. 3. АРТТ – activated partial thromboplastin time; PTSFMC – polymerization time of soluble fibrin-monomer complexes; SFMC – soluble fibrin-monomer complexes.

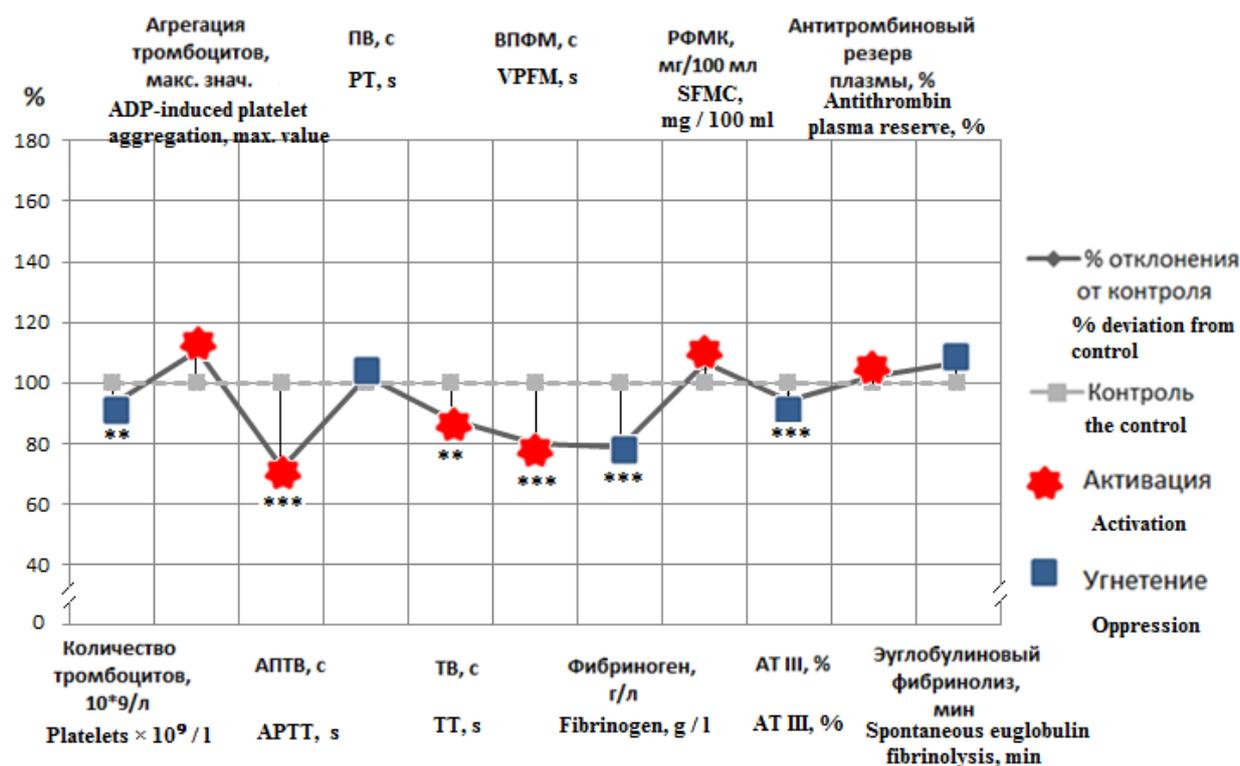


Рис. 1. Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное по завершении однократного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности (9 % O₂, 7 % CO₂).

Примечание. На рисунке представлены данные, выраженные в % относительно контроля. Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: ** – p<0,01; *** – p<0,001. На рис. 2 обозначения те же

Fig. 1. Hemostatic system indicators recorded at the end of a single 20-minute exposure to submaximal hypercapnic hypoxia (9 % O₂, 7 % CO₂).

Note. The figure shows data expressed in % relative to the control. Statistically significant differences with the data of the control group are indicated as: ** – p<0.01; *** – p<0.001. The designations in Fig. 2 are the same

По окончании однократной 20-минутной ГКГ максимальной интенсивности у крыс опытной группы по сравнению с контрольной происходило снижение количества тромбоцитов на 11 % (p<0,001) и выраженное (на 71 %) повышение их агрегационной активности (p<0,001). Со стороны внутреннего пути активации плазменного гемостаза регистрировалось сокращение силиконового времени свёртывания на 22 % (p<0,001) и АПТВ на 39 % (p<0,01). На внешнем пути активации свёртывания в опытной группе происходило сокращение протромбинового времени на 10 % (p<0,01). Конечный этап свертывания также реагировал гиперкоагуляцией: сниже-

нием тромбинового времени на 39 % (p<0,001) и ВПФМ на 22 % (p<0,01). По окончании эксперимента было зафиксировано повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов более чем в 2 раза (p<0,001). Уровень фибриногена после 20-минутного воздействия ГКГ максимальной интенсивности снижался на 40 % (p<0,001).

Гепарин-кофакторная активность АТ III в тромбин-гепариновом тесте (АПП плазмы) уменьшалась на 11 % (p<0,001). Уровень антикоагулянта АТ III снижался на 14 % (p<0,01). Фибринолитическая активность плазмы крови повышалась на 20 % (p<0,001) (см. рис. 2).

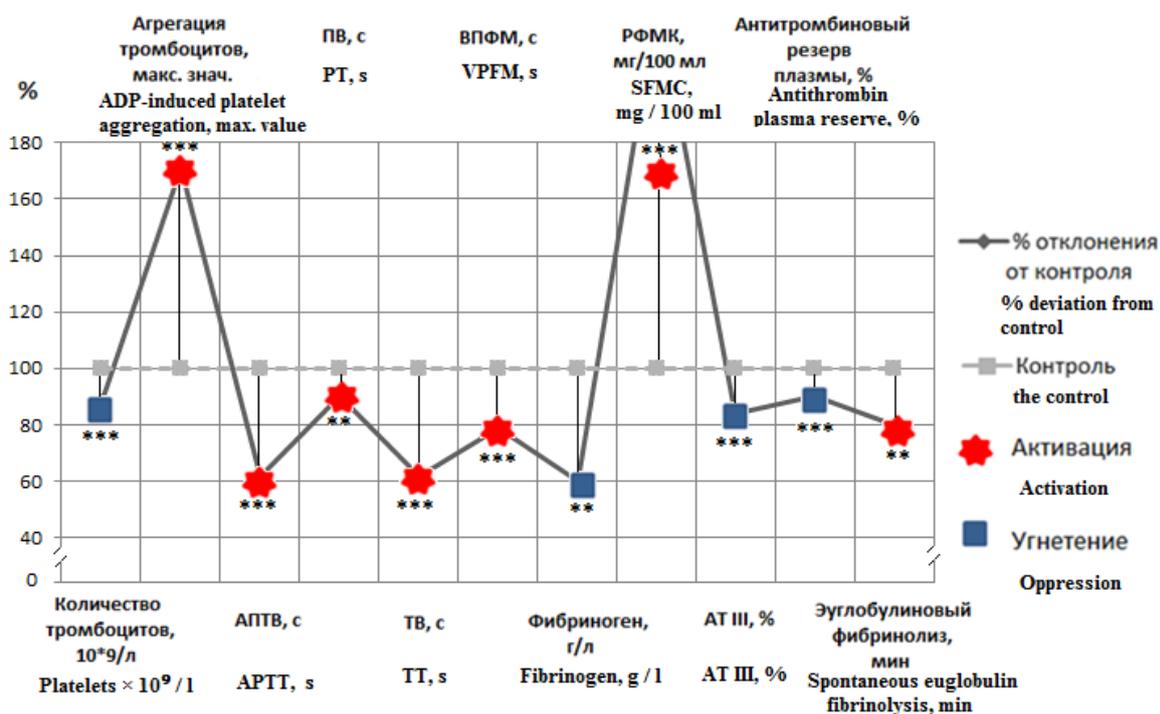


Рис. 2. Состояние показателей системы гемостаза, зарегистрированное по завершении однократного 20-минутного воздействия гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности (5 % O₂, 5 % CO₂)

Fig. 2. Hemostatic system indicators recorded at the end of a single 20-minute exposure to maximum hypercapnic hypoxia (5 % O₂, 5 % CO₂)

Обсуждение. При однократной 20-минутной ГКГ субмаксимальной интенсивности отмечалось повышение количества тромбоцитов без изменения их агрегационной функции. При увеличении ГКГ до уровня максимальной интенсивности было зарегистрировано и повышение агрегационной активности тромбоцитов.

Известно, что в условиях острой ГКГ в организме происходит активация работы надпочечников, что сопровождается повышением в кровотоке уровня катехоламинов [13, 14]. В литературных источниках имеются данные о том, что увеличение содержания адреналина в кровотоке способствует экспрессии рецепторного комплекса гликопротеина GPIIb-IIIa на поверхности тромбоцитов, а усиление эффекта катехоламинов в свою очередь происходит внутри тромбоцитов за счет повышения продукции тромбоксана A₂ [15], что в конечном итоге и приводит к гиперагрегации. В наших исследованиях показано, что воздействие ГКГ субмаксимальной интенсивности не сопровождалось изменением агрегации тром-

боцитов, что может быть обусловлено менее интенсивным снижением O₂ и CO₂ (9 % O₂, 7 % CO₂) по сравнению с ГКГ максимальной интенсивности.

Со стороны плазменного гемостаза при однократной ГКГ субмаксимальной интенсивности была выявлена гиперкоагуляция по внутреннему пути и на конечном этапе свертывания. Однако наиболее выраженные изменения в сдвиге гемостатического баланса были зафиксированы при однократном воздействии ГКГ максимальной интенсивности. Так, при ГКГ максимальной интенсивности активация плазменного гемостаза была зарегистрирована на всем протяжении гемостатического каскада. Аналогичные изменения были зафиксированы в работе W.D. Toff et al., где было показано, что ГКГ (10,5 % O₂, 5,0 % CO₂) стимулировала гемокоагуляцию вследствие усиления контактной и фосфолипидной активации пусковых механизмов системы свертывания, повышения тромбопластиновой и тромбиновой активности [16].

В пользу того, что ГКГ субмаксимальной интенсивности является менее выраженным стрессорным фактором, свидетельствует и то, что при данном воздействии отсутствовало повышение уровня РФМК. В свою очередь ГКГ максимальной интенсивности способствовала существенному росту РФМК, что является показателем скрытой тромбинемии [17–19]. Одновременно с повышением уровня РФМК было зарегистрировано значительное уменьшение концентрации фибриногена. Снижение его уровня после воздействия ГКГ максимальной интенсивности, по-видимому, обусловлено его активным потреблением в процессе активации свертывания.

Потенциальная опасность тромбообразования при обеих моделях воздействия усугублялась снижением антикоагулянтной активности плазмы крови. При ГКГ субмаксимальной интенсивности отмечалось снижение уровня АТ III. Однако при увеличении интенсивности ГКГ наблюдалось снижение не только уровня АТ III, но и АРП, что значительно усугубляло зафиксированные гиперкоагуляционные изменения. По данным литературы, снижение содержания АТ III может быть следствием его потребления в процессе инактивации молекул тромбина и других активных факторов свертывания (аIXф, аXф, аXIф, аXIIф, калликреина) [15], что является дополнительным фактором угрозы развития внутрисосудистого свертывания [17]. При этом активация фибри-

нолитической системы плазмы крови при ГКГ максимальной интенсивности в значительной степени снижала риск развития тромботической готовности.

Заключение. Таким образом, однократное 20-минутное воздействие ГКГ сопровождалось гиперкоагуляционными сдвигами и снижением антикоагулянтной активности плазмы крови на фоне активации фибринолитической системы. При этом ГКГ субмаксимальной интенсивности не приводила к появлению в плазме крови экспериментальных животных маркеров тромбинемии. Дальнейшее повышение интенсивности воздействия (ГКГ максимальной интенсивности) сопровождалось ухудшением гемостатического статуса у животных опытной группы, что по ряду признаков соответствовало формированию состояния тромботической готовности. О неадекватности силы раздражителя и переходе эустрессорной реакции в дистресс также свидетельствовало уменьшение уровня главного антикоагулянта в ответ на ГКГ максимальной интенсивности. Гемостатическая картина, описанная при остром воздействии ГКГ сверхпороговых величин, в целом соответствовала изменениям в состоянии системы гемостаза, зафиксированным при однократном действии запредельных стрессоров, характеризующим развитие дистресса при превышении эустрессорных параметров раздражителя [20].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Jain K.K. Hypoxia. Textbook of Hyperbaric Medicine. Göttingen: Hogrefe & Huber Publishers; 2009: 37–46.
2. Bin-Jaliah I. Cardiac adaptive responses after hypoxia in an experimental model. *Angiology*. 2010; 61 (2): 145–156.
3. Катунина Н.П., Гнеушев И.М., Парфенов Э.А. Экспериментальное изучение антигипоксической активности новых физиологически совместимых антиоксидантов под шифром п_q- на модели острой гипоксии с гиперкапнией. *Вестник Брянского государственного университета*. 2012; 4 (2): 142–145.
4. Малкова Я.Г., Кальченко Г.П. Использование различных моделей гипоксии в экспериментальной фармакологии. *Молодой ученый*. 2010; 3: 318–319.
5. Вдовин В.М. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического и гиперкапнического воздействия: дис. ... канд. мед. наук. Барнаул; 2006. 180.
6. Egbrink M.G., Slaaf D.W., Reneman R.S. Influence of hypercapnia and hypoxia on rabbit platelet aggregation. *Thromb. Res.* 1990; 57 (6): 863–675.

7. Pak G.D., Sverchkov V.S., Danilevskaia T.N., Trandafilova T.P. Features of blood coagulating and fibrinolytic properties under the action of epinephrine in hypoxia and hypercapnia. *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1988; 22 (1): 49–53.
8. Полухина М.Г. Влияние гипоксической гиперкапнии на гемостаз, гемореологию и толерантность головного мозга к ишемии: дис. ... канд. мед. наук. Барнаул; 2003. 122.
9. Куликов В.П., Беспалов А.Г., Якушев Н.Н. Эффективность гиперкапнической гипоксии в повышении толерантности головного мозга к ишемии. *Вестник восстановительной медицины.* 2009; 5 (33): 22–31.
10. Council Directive of 24 November 1986 on the Approximation of Laws, Regulations of the Member States Regarding the Protection of Animals Used for Experimental and Other Purposes Directive (86/609/EEC). *Official Journal of the European Communities.* L. 262: 1–29.
11. Close B., Banister K., Baumans V. Recommendations for euthanasia of experimental animals. Part 2. *Laboratory Animals.* 1997; 31 (1): 1–32.
12. Reilly J.S. Euthanasia of animals used for scientific purposes. *Anzccart;* 2001. 136.
13. Исабаева В.А. Система свертывания крови и адаптация к природной гипоксии. Л.: Медицина; 1983. 152.
14. Шевченко Ю.Л. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. СПб.: Элби-СПб.; 2000. 384.
15. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Тверь: Триада; 2005. 227.
16. Toff W.D., Jones C.I., Ford I., Pearse R.J., Watson H.G. Effect of hypobaric hypoxia, simulating conditions during long-haul air travel, on coagulation, fibrinolysis, platelet function, and endothelial activation. *JAMA.* 2006; 295: 2251–2261.
17. Момот А.П. Патология гемостаза: принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: ФормаТ; 2006. 208.
18. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. Барнаул: АГУ; 2011. 137.
19. Кузник Б.И., Баркаган З.С. Современные представления о процессе свертывания крови, фибринолизе и действии естественных антикоагулянтов. *Гематология и трансфузиология.* 1991; 11: 22–25.
20. Шахматов И.И., Бондарчук Ю.А., Вдовин В.М. Нарушения гемостаза и их коррекция адаптогеном. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2010; 2: 43–46.

Поступила в редакцию 31.08.2019; принята 13.11.2019.

Авторский коллектив

Москаленко Светлана Валерьевна – преподаватель кафедры нормальной физиологии, младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; e-mail: rector@agmu.ru; ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: iph@physiol.ru, sunrisemsv@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8944-7380>.

Шахматов Игорь Ильич – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии, главный научный сотрудник, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: iish59@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0979-8560>.

Киселев Валерий Иванович – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; начальник лаборатории физиологии, патологии гемостаза и гемодинамики, ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: vik@agmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-4876>.

Вдовин Вячеслав Михайлович – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры нормальной физиологии, старший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; e-mail: rector@agmu.ru; ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: iph@physiol.ru, erytrab@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4606-3627>.

Блажко Александр Александрович – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры нормальной физиологии, младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40; e-mail: res-tor@agmu.ru; ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины». 630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4; e-mail: iph@physiol.ru, blazhko_1990@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2578-6858>.

Образец цитирования

Москаленко С.В., Шахматов И.И., Киселев В.И., Вдовин В.М., Блажко А.А. Гемостазиологический профиль у крыс при однократном воздействии гиперкапнической гипоксии субмаксимальной и максимальной интенсивности. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 1: 127–137. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-127-137.

HEMOSTASIOLOGICAL PROFILE IN RATS UNDER SINGLE EXPOSURE TO SUBMAXIMAL AND MAXIMUM HYPERCAPNIC HYPOXIA

S.V. Moskalenko^{1,2}, I.I. Shakhmatov^{1,2}, V.I. Kiselev^{1,2},
V.M. Vdovin^{1,2}, A.A. Blazhko^{1,2}

¹ Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russia;

² State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russia

Hypoxia is the main link in the taxis pathogenesis to most extreme factors. It occurs in many pathological processes.

The aim of the work was to study the hemostatic system in rats under a single exposure to submaximal and maximum hypercapnic hypoxia.

Materials and Methods. The experiment enrolled 40 Wistar male rats. Single 20-minute hypercapnic hypoxia (HH) was modeled by placing the animals into a chamber with a gas mixture: submaximal HH: O₂ – 9 %; CO₂ – 7 %; maximum HH: O₂ – 5 %; CO₂ – 5 %.

Results. Single submaximal HH was accompanied by a decrease in the platelet number under a constant level of their aggregation activity. Hypercoagulable shift was observed along the internal pathway and at the final stage of coagulation against the decrease in fibrinogen concentration. AT III level decreased, however, there were no changes in blood APR. Single maximum HH led to more pronounced coagulable shifts. Platelet hemostasis responded by a decrease in the platelet number with a simultaneous increase in their aggregation activity. As for coagulation hemostasis, hypercoagulation was recorded at all stages of coagulation. At the same time, fibrinogen concentration in blood plasma decreased, and the level of soluble fibrin-monomer complexes (SFMCs) significantly increased. The authors reported an increase in plasma fibrinolytic activity.

Conclusion. Thus, upon a single exposure to submaximal HH, hypercoagulation was not yet accompanied by thrombinemia markers. At the same time, the danger of thrombotic state development remained, since the hypercoagulable shift was recorded against a decrease in blood plasma anticoagulant activity. A further increase in HH intensity was accompanied by deteriorating hemostatic functions of experimental animals, which could be described as a state of thrombotic readiness. A decrease in the anticoagulant level in response to maximum HH exacerbated thrombosis risks.

Keywords: hemostasis, hypercapnic hypoxia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Jain K.K. Hypoxia. *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Göttingen: Hogrefe & Huber Publishers; 2009: 37–46.
2. Bin-Jaliah I. Cardiac adaptive responses after hypoxia in an experimental model. *Angiology*. 2010; 61 (2): 145–156.
3. Katunina N.P., Gneushev I.M., Parfenov E.A. Eksperimental'noe izuchenie antigipoksicheskoy aktivnosti novykh fiziologicheskikh sovmestimykh antioksidantov pod shifrom πq- na modeli ostroy gipoksii s gi-

- perkapniey [Experimental study of antihypoxic activity of new physiologically compatible antioxidants under πq -code on a model of acute hypoxia with hypercapnia]. *Vestnik Bryanskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012; 4 (2): 142–145 (in Russian).
4. Malkova Ya.G., Kal'chenko G.P. Ispol'zovanie razlichnykh modeley gipoksii v eksperimental'noy farmakologii [Various hypoxia models in experimental pharmacology]. *Molodoy uchenyy*. 2010; 3: 318–319 (in Russian).
 5. Vdovin V.M. *Sostoyanie sistemy gemostaza pri razlichnykh vidakh gipoksicheskogo i giperkapnicheskogo vozdeystviya* [Hemostatic system under various types of hypoxic and hypercapnic exposure]: dis. ... kand. med. nauk. Barnaul; 2006. 180 (in Russian).
 6. Egbrink M.G., Slaaf D.W., Reneman R.S. Influence of hypercapnia and hypoxia on rabbit platelet aggregation. *Thromb. Res.* 1990; 57 (6): 863–675.
 7. Pak G.D., Sverchkov V.S., Danilevskaia T.N., Trandafilova T.P. Features of blood coagulating and fibrinolytic properties under the action of epinephrine in hypoxia and hypercapnia. *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1988; 22 (1): 49–53.
 8. Polukhina M.G. *Vliyanie gipoksicheskoy giperkapnii na gemostaz, gemoreologiyu i tolerantnost' golovnogo mozga k ishemii* [Effect of hypoxic hypercapnia on hemostasis, hemorheology and cerebral tolerance to ischemia]: dis. ... kand. med. nauk. Barnaul; 2003. 122 (in Russian).
 9. Kulikov V.P., Bespalov A.G., Yakushev N.N. Effektivnost' giperkapnicheskoy gipoksii v povyshenii tolerantnosti golovnogo mozga k ishemii [Efficacy of hypercapnic hypoxia on increasing brain tolerance to ischemia]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2009; 5 (33): 22–31 (in Russian).
 10. Council Directive of 24 November 1986 on the Approximation of Laws, Regulations of the Member States Regarding the Protection of Animals Used for Experimental and Other Purposes Directive (86/609/EEC). *Official Journal of the European Communities*. L. 262: 1–29.
 11. Close B., Banister K., Baumans V. Recommendations for euthanasia of experimental animals. Part 2. *Laboratory Animals*. 1997; 31 (1): 1–32.
 12. Reilly J.S. *Euthanasia of animals used for scientific purposes*. Anzccart; 2001. 136.
 13. Isabaeva V.A. *Sistema svertyvaniya krovi i adaptatsiya k prirodnoy gipoksii* [Blood coagulation system and adaptation to natural hypoxia]. Leningrad: Meditsina; 1983. 152 (in Russian).
 14. Shevchenko Yu.L. *Gipoksiya. Adaptatsiya, patogenez, klinika* [Hypoxia. Adaptation, pathogenesis, clinical manifestation]. St. Petersburg: Elbi-SPb.; 2000. 384 (in Russian).
 15. Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza* [Laboratory diagnosis of hemostatic disorders]. Tver': Triada; 2005. 227 (in Russian).
 16. Toff W.D., Jones C.I., Ford I., Pearse R.J., Watson H.G. Effect of hypobaric hypoxia, simulating conditions during long-haul air travel, on coagulation, fibrinolysis, platelet function, and endothelial activation. *JAMA*. 2006; 295: 2251–2261.
 17. Momot A.P. *Patologiya gemostaza: printsipy i algoritmy kliniko-laboratornoy diagnostiki* [Hemostasis pathology: principles and algorithms of clinical and laboratory diagnostics]. St. Petersburg: FormaT; 2006. 208 (in Russian).
 18. Momot A.P. *Sovremennye metody raspoznavaniya sostoyaniya tromboticheskoy gotovnosti* [Modern methods for recognizing thrombotic readiness]. Barnaul: AGU; 2011. 137 (in Russian).
 19. Kuznik B.I., Barkagan Z.S. *Sovremennye predstavleniya o protsesse svertyvaniya krovi, fibrinolyze i deystvii estestvennykh antikoagulyantov* [Modern ideas on the process of blood coagulation, fibrinolysis and natural anticoagulants]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 1991; 11: 22–25 (in Russian).
 20. Shakhmatov I.I., Bondarchuk Yu.A., Vdovin V.M. *Narusheniya gemostaza i ikh korrektsiya adaptogenom* [Hemostasis disorders and their correction by adaptogen]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2010; 2: 43–46 (in Russian).

Received 31 August 2019; accepted 13 November 2019.

Information about the authors

Moskalenko Svetlana Valerievna, Lecturer, Department of Normal Physiology, Junior Researcher, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; e-mail: rector@agmu.ru; State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakov Str., 4; e-mail: iph@physiol.ru, sunrisemsv@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8944-7380>.

Shakhmatov Igor Pyich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Normal Physiology, Chief Researcher, Head of the Chair of Normal Physiology, Altai State Medical University. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakov Str., 4; e-mail: iish59@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0979-8560>.

Kiselev Valery Ivanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Chair of Normal Physiology, Altai State Medical University. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakov Street, 4; e-mail: vik@agmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-4876>.

Vdovin Vyacheslav Mikhailovich, Candidate of Sciences (Medicine), Lecturer, Chair of Normal Physiology, Senior Researcher, Altai State Medical University. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakov Street, 4; e-mail: iph@physiol.ru, erytrab@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4606-3627>.

Blazhko Aleksandr Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Lecturer, Chair of Normal Physiology, Junior Researcher, Altai State Medical University. 656038, Russia, Barnaul, Lenin Ave., 40; State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine. 630117, Russia, Novosibirsk, Timakov Street, 4; e-mail: iph@physiol.ru, blazhko_1990@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2578-6858>.

For citation

Moskalenko S.V., Shakhmatov I.I., Kiselev V.I., Vdovin V.M., Blazhko A.A. Gemostaziologicheskiy profil' u krysa pri odnokratnom vozdeystvii giperkapnicheskoy gipoksii submaksimal'noy i maksimal'noy intensivnosti [Hemostasiological profile in rats under single exposure to submaximal and maximum hypercapnic hypoxia]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2020; 1: 127–137. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-127-137 (in Russian).

УДК 612.1+612.2+612.017

DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-138-149

ВЛИЯНИЕ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА ИЗ КЛЕТОК *SALMONELLA TYPHI* НА КРОВООБРАЩЕНИЕ И ДЫХАНИЕ АНЕСТЕЗИРОВАННОЙ КРЫСЫ

Т.С. Туманова¹, Е.А. Губаревич², В.Г. Александров^{1, 2}¹ ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия;² ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», г. Санкт-Петербург, Россия

*Исследование механизмов, реализующих кардиореспираторные эффекты повышенного системного уровня бактериальных липополисахаридов (ЛПС), необходимо для понимания процессов, приводящих к нарушению дыхания и кровообращения при развитии системного воспалительного ответа. ЛПС разных видов бактерий отличаются по составу компонента, определяющего их активность. Цель настоящего исследования состояла в экспериментальной проверке предположения о том, что ЛПС, выделенный из клеток бактерии *Salmonella typhi*, может оказывать влияние на рефлексы, участвующие в контроле кровообращения и дыхания.*

Материалы и методы. В острых экспериментах на крысах линии «Вистар» (n=23, масса 200–225 г), анестезированных уретаном (1800 мг/кг, в/б), регистрировали артериальное давление, пневмотахограмму и электромиограмму диафрагмы. Определяли среднее артериальное давление, частоту сердечных сокращений, дыхательный объем и минутный объем дыхания. Барорефлекс тестировали путем внутривенного введения раствора фенилэфрина, который вызывал дозозависимое повышение артериального давления и, как следствие, рефлекторное снижение частоты сердечных сокращений. Силу инспираторно-тормозящего рефлекса оценивали методом функциональной ваготомии. Величину учитываемых параметров определяли до и после внутривенного введения раствора, содержащего 100 мкг ЛПС или физиологического раствора. Отличия параметров от их исходных и контрольных значений оценивали по критерию Манна–Уитни и считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Введение ЛПС приводило к статистически значимому росту частоты сердечных сокращений, дыхательного объема и вентиляции. Через 60 мин после введения ЛПС показатель силы барорефлекса уменьшался в среднем до 34 ± 14 % от исходной величины и оставался на этом уровне до конца эксперимента. Сила инспираторно-тормозящего рефлекса к этому моменту также снижалась, достигая 93 ± 4 % от исходной величины.

*Выводы. Полученные результаты доказывают, что под влиянием ЛПС, выделенного из клеток *Salmonella typhi*, происходит ослабление рефлекторных механизмов регуляции кровообращения и дыхания.*

Ключевые слова: бактериальный липополисахарид, *Salmonella typhi*, кровообращение, дыхание, артериальный барорефлекс, инспираторно-тормозящий рефлекс.

Введение. Клеточная стенка грамотрицательных бактерий, входящих в состав микрофлоры кишечника, является источником липополисахарида (ЛПС), который постоянно присутствует в системном кровотоке и в нормальных условиях эффективно нейтрализуется антиэндогенными системами. Нарушение барьерной функции кишечника и массовое разрушение бактерий приводят к повышению системного уровня ЛПС. При попадании в системный кровоток ЛПС взаимодействует с циркулирующим ЛПС-связывающим белком, а затем с рецепторным комплексом

CD14/TLR4/MD-2, расположенным на поверхности иммунокомпетентных клеток. Это приводит к быстрой активации внутриклеточного сигнального пути, включению генов ядерного фактора каппа В (NF- κ B) и усиленному синтезу провоспалительных цитокинов IL-1 и ФНО [1, 2]. В клинической картине развивающегося системного воспалительного ответа (СВО) доминируют сердечно-сосудистая и дыхательная дисфункции, которые проявляются, в частности, в изменении АД, тахикардии и гипервентиляции [3, 4]. Считается, что эндотоксическая активность ЛПС определя-

ется главным образом одним из его компонентов, липидом А, который у разных видов бактерий отличается длиной, положением и количеством цепей жирных кислот. В частности, липиды А, входящие в состав ЛПС клеточной стенки *Escherichia* и *Salmonella*, являются бифосфорилированными, имеют асимметричное распределение жирных кислот, но различаются по их количеству. В состав липида А из *Escherichia coli* (*E. coli*) входит 6 жирных кислот, а в состав липида А из *Salmonella typhi* (*S. typhi*) – 7 жирных кислот. MD-2 различает эту особенность структуры липида А и, в зависимости от неё, по-разному активирует TLR4 [2, 5, 6]. Кроме того, установлено, что и другие структурные компоненты ЛПС, которые отличаются у разных бактерий, могут влиять на эндотоксическую активность ЛПС [7]. Эти данные позволяют предполагать, что повышение системного уровня ЛПС, происходящего из разных видов бактерий, может по-разному воздействовать на продукцию цитокинов и, как следствие, оказывать различное влияние на функции систем дыхания и кровообращения при развитии СВО.

К настоящему времени установлено, что системное введение ЛПС приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов, в частности ФНО [8–12], и вызывает изменение артериального давления и повышение ЧСС [11, 12]. Кроме того, показано, что провоспалительные цитокины при повышении их системного и церебрального уровня изменяют паттерн внешнего дыхания, оказывают угнетающее действие на рефлекторные механизмы системы дыхания [13–18]. Установлено также, что эти эффекты реализуются посредством NO-ергических и протаноидзависимых механизмов [16–18].

Таким образом, кардиореспираторные эффекты ЛПС, а также механизмы их реализации изучены достаточно подробно. Вместе с тем анализ литературных данных показывает, что особенности кардиореспираторных эффектов, которые могут проявляться в результате отличий в структуре ЛПС, выделенного из разных видов бактерий, практически не исследовались.

Цель исследования. Экспериментальная проверка предположения о том, что ЛПС, вы-

деленный из клеток бактерии *S. typhi*, может оказывать влияние на рефлексы, участвующие в контроле кровообращения и дыхания.

Материалы и методы. Эксперименты были проведены на 23 самцах крыс линии Wistar массой 200–225 г из ЦКП «Биоколлекция» ИФ РАН, анестезированных внутрибрюшинным введением уретана в дозировке 1800 мг/кг. Температура тела животных в ходе опытов поддерживалась на уровне $37 \pm 0,5$ °С. Содержание лабораторных животных, уход за ними, а также организация всех экспериментальных процедур осуществлялись в соответствии с Приложением А к Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях (ETS N 123).

Животные были разделены на две группы: контрольную (n=11) и экспериментальную (n=12). Хирургическая подготовка животного к эксперименту включала трахеостомию, катетеризацию бедренной артерии и вены, а также установку электромиографических электродов на реберную часть диафрагмы. К трахеостоме присоединялась пневмометрическая трубка, к артериальному катетеру – переходная камера датчика давления. Электроды, трубка и датчик подключались к предусилителям, которые формировали сигналы электромиограммы, пневмотахограммы и артериального давления. Сигналы поступали на вход устройства сбора данных PowerLab 8/32, работавшего под управлением пакета программ LabChart 7. Этот аппаратно-программный комплекс (AD Instruments, New Zealand) обеспечивал мониторинг и регистрацию артериального давления (АД), пневмотахограммы (ПТГ) и электромиограммы диафрагмы (ЭМГди). Кроме того, с его помощью производился расчёт и регистрация среднего артериального давления ($АД_{ср}$), частоты сердечных сокращений (ЧСС), дыхательного объема (ДО), частоты дыхания (ЧД), длительности вдохов (T_i) и минутного объема дыхания (МОД) в режимах on- и offline. Инспираторно-тормозящий рефлекс Геринга–Брейера (ИТР) оценивался методом функциональной ваготомии, который реализуется путем окклюзии верхних дыхательных путей в конце выдоха. Сила ИТР характеризовалась про-

центным соотношением длительности первого окклюзионного «вдоха» и длительности последнего свободного вдоха перед окклюзией [18, 19], причем длительности вдохов определялись по ЭМГди. Тестирование артериального барорефлекса (БР) осуществлялось путем болюсного введения α -адреномиметика фенилэфрина в дозировке 0,05 мг/кг. Затем средствами программного пакета MS Excel определялся угловой коэффициент a в уравнении линейной функции $y=ax+k$, аппроксимирующей зависимость между ростом АД_{ср} и падением ЧСС. Величина a определяет наклон аппроксимирующей прямой линии и отражает силу БР: коэффициент увеличивается при усилении и уменьшается при ослаблении БР. Через час после начала эксперимента контрольным животным вводилось 2 мл физиологического раствора. Животным основной группы также через час вводилось 2 мл раствора, содержащего ЛПС, выделенный из клеток бактерии *S. typhi* (препарат «Пирогенал», пр-во «Медгамал», Россия), в дозировке 0,9 мг/кг. Общая длительность эксперимента составляла 3 ч. По завершении эксперимента животные усыплялись передозировкой анестетика. Значения величин определялись с интервалом 10 мин и нормировались относительно их фоновых значений на 60-й мин эксперимента, перед введением раствора. Тестирование БР производилось каждые 30 мин и нормировалось относительно 40-й мин.

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакетов программ MS Excel и Statistica for Windows. Рассчитывались средние значения абсолютных и нормированных величин и ошибки средних. Полученные величины сводились в таблицы и использовались для построения графиков. Значения учитываемых параметров после введения ЛПС сравнивались со значениями, полученными непосредственно перед введением ЛПС (фоновые значения), а также со значениями, полученными в контрольных экспериментах. Для определения достоверности наблюдавшихся изменений использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Эксперименты показали, что к 60-й мин от начала регистрации показа-

тели, характеризующие состояние систем кровообращения и дыхания, стабилизировались, поскольку не было обнаружено достоверных различий между их значениями на 20-й, 40-й и 60-й мин. Кроме того, не было обнаружено достоверных различий между их значениями, полученными в контрольных экспериментах и в экспериментах с введением ЛПС (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение физиологического раствора не оказывало статистически значимого влияния на величину АД_{ср} (рис. 1а). Вместе с тем через 40 мин после введения раствора, содержащего ЛПС, наблюдалось статистически значимое увеличение величины АД_{ср} по сравнению с его фоновыми показателями, которое сохранялось и на 120-й мин. Затем значения АД_{ср} возвращались к исходным величинам и не отличались от значений, полученных в контрольных экспериментах.

ЧСС была стабильна в контрольных экспериментах и начинала возрастать после введения ЛПС (рис. 1б). На 120-й мин ЧСС была достоверно выше фоновых и контрольных значений и продолжала расти до конца эксперимента.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что ЛПС при его внутривенном введении оказывает влияние на систему кровообращения, повышая ЧСС.

В контрольных экспериментах ДО оставался относительно стабильным, не обнаруживая каких-то определенных изменений (рис. 2а). В то же время ЛПС вызывал небольшое, но статистически значимое увеличение ДО начиная со 120-й мин эксперимента, т.е. через 60 мин после введения вещества (рис. 2а). При этом достоверных отличий между величинами ЧД, полученными в этих сериях экспериментов, получено не было. МОД в контрольной серии экспериментов был стабилен, несколько снижаясь к концу эксперимента (рис. 2б). Напротив, после введения ЛПС наблюдался постепенный рост МОД. На 140-й мин и до конца эксперимента величина МОД была достоверно больше его фоновых и контрольных значений. Очевидно, что введение ЛПС приводило к увеличению вентиляции, главным образом за счет роста ДО.

Таблица 1
Table 1

**Абсолютные величины учитываемых показателей
до введения контрольного и экспериментального растворов**

**Absolute values of relevant indicators before control
and experimental solution administration**

Показатели Parameters	Группа Group	10-я мин 10 th min	20-я мин 20 th min	40-я мин 40 th min	60-я мин 60 th min
АД _{ср} , мм рт. ст. Mean ABP, mm Hg	контрольная control	76±4	73±4	72±2,8	73±3
	экспериментальная experimental	67±4	66±3	62±34	68±3
ЧСС, уд./мин HR, BPMs	контрольная control	359±15	362±12	375±12	385±14
	экспериментальная experimental	397±14	400±13	404±10	407±14
ЧД, ц/мин RF, min ⁻¹	контрольная control	114±5	108±6	109±5	111±6
	экспериментальная experimental	120±6	122±7	123±10	122±6
ДО, мл TVe, ml	контрольная control	1,5±0,2	1,6±0,2	1,5±0,2	1,5±0,2
	экспериментальная experimental	1,9±0,3	2,0±0,4	1,8±0,2	1,9±0,3
МОД, мл/мин RMVe, ml/min	контрольная control	157±21	168±19	160±17	164±17
	экспериментальная experimental	235±53	241±55	221±60	236±53
Ti оккл, % Ti occl, %	контрольная control	142±6	140±6	140±3	148±4
	экспериментальная experimental	150±7	159±9	143±4	153±5
Коэффициент <i>a</i> Coefficient <i>a</i>	контрольная control	1,6±0,12	-	1,6±0,19	-
	экспериментальная experimental	1,5±0,18	-	1,5±0,12	-

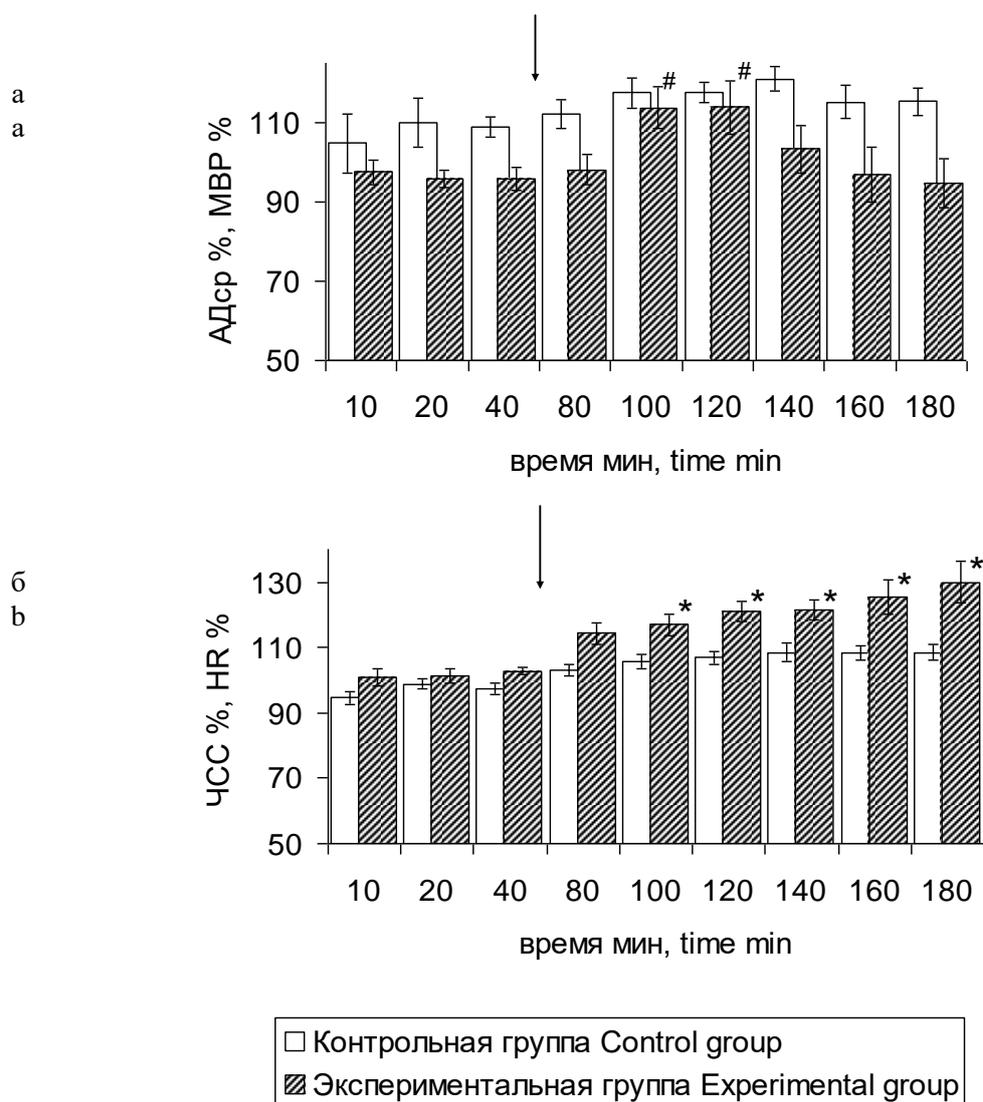


Рис. 1. Изменения АД_{ср} (а) и ЧСС (б) в экспериментальной и контрольной группах.

Стрелка – момент введения растворов.

– достоверные отличия от фоновых значений при $p < 0,05$;

* – достоверные отличия от фоновых и контрольных значений при $p < 0,05$.

На рис. 2 и 3 обозначения те же

Fig. 1. Changes in mean blood pressure (a) and heart rate (b) in experimental and control groups.

Arrow points the moment of injection.

– the differences from the background values are significant at $p < 0.05$;

* – the differences from the background and control values are significant at $p < 0.05$

The designations in Fig. 2 and 3 are the same

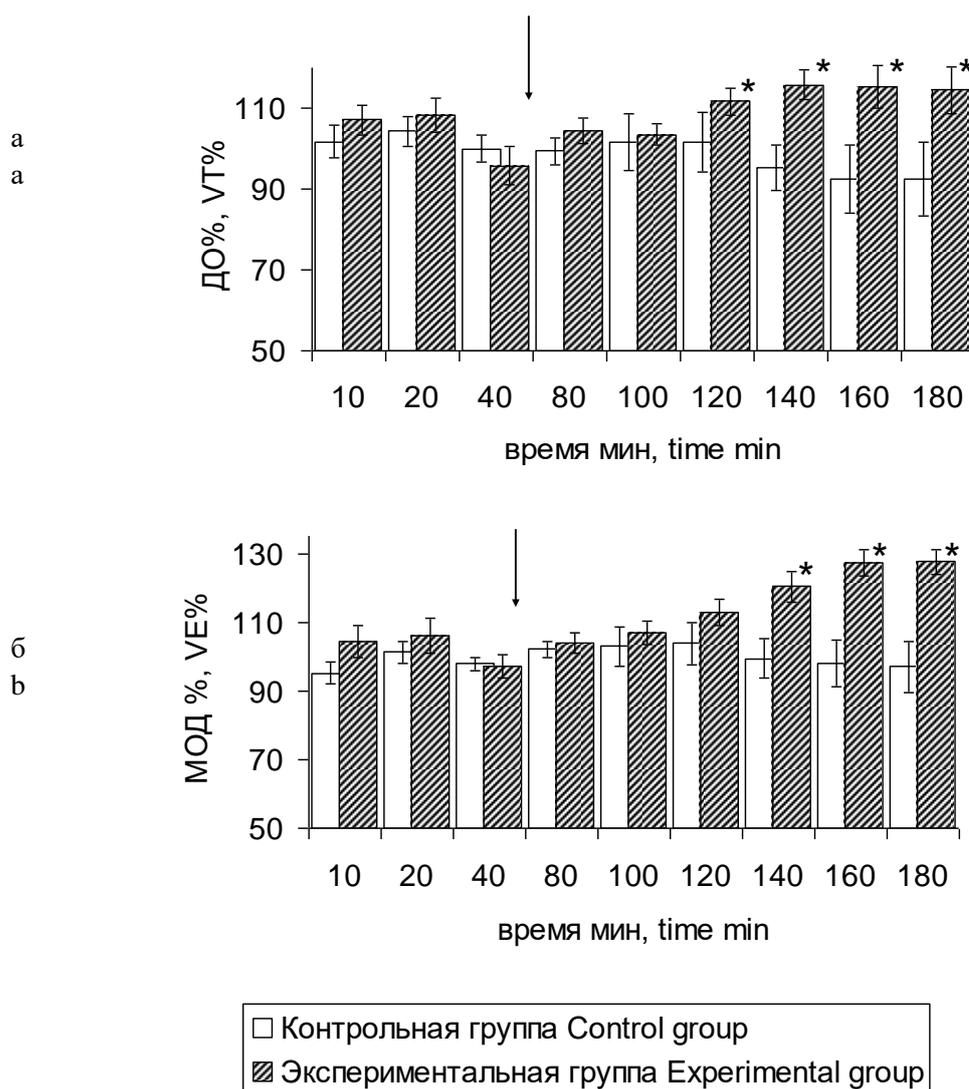


Рис. 2. Изменение ДО (а) и МОД (б) в контрольных экспериментах и в экспериментах с введением ЛПС

Fig. 2. Changes in tidal volume (TVe) (a) and respiratory minute volume (RMVe) (b) in control experiments and in experiments with LPS administration

Тестирование БР в контрольных экспериментах и в экспериментах с введением ЛПС показало, что начальные значения показателя силы этого рефлекса, определенные до введения раствора, на 40-й мин эксперимента, составляли соответственно $1,6 \pm 0,2$ и $1,4 \pm 0,4$. Эти величины не имели достоверных отличий между собой; при нормировании данных, полученных в соответствующих сериях экспериментов, они были приняты за 100 % (рис. 3а). После введения физиологического раствора наблюдалось усиление барорефлекса, которое не было, однако, статистически значимым. Под влиянием ЛПС про-

исходило достоверное ослабление барорефлекса (рис. 3а).

Тестирование ИТР показало его стабильность в контрольных экспериментах и постепенное ослабление после введения ЛПС (рис. 3б). Через 40 мин после введения показатель силы ИТР уменьшался до величины, статистически значимо отличавшейся от фоновых и контрольных значений, и продолжал постепенно снижаться вплоть до конца эксперимента. Таким образом, полученные результаты показали, что влияние ЛПС на рефлекторные механизмы регуляции систем кровообращения и дыхания проявляется в их ослаблении.

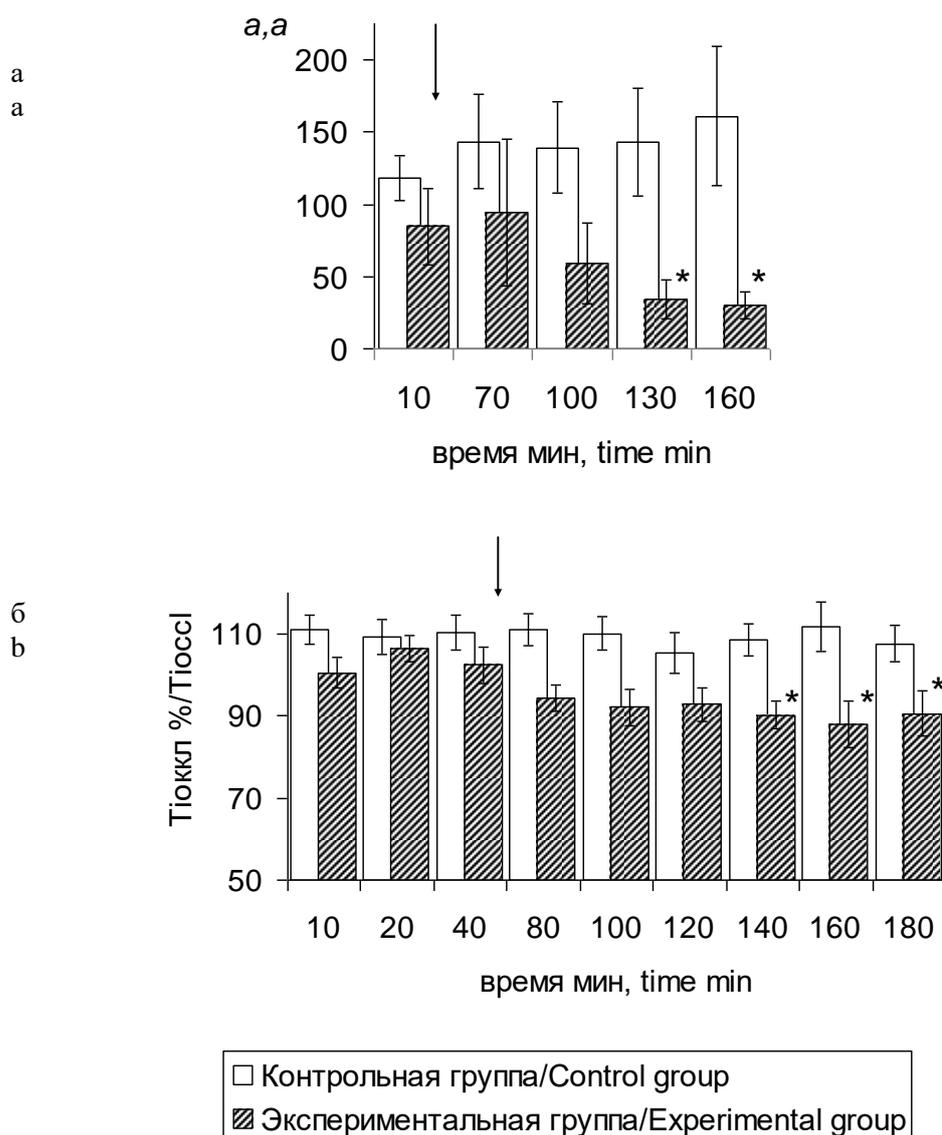


Рис. 3. Изменение силы БР (а) и ИТР (б) в контрольных экспериментах и экспериментах с введением ЛПС

Fig. 3. Changes in the power of baroreflex (a) and inspiratory-inhibitory reflex (IIR) (b) in control experiments and in experiments with LPS administration.

Обсуждение. Итак, в результате проведенных экспериментов было установлено, что системное введение ЛПС, выделенного из клеток бактерии *S. typhi*, вызывает повышение ЧСС и МОД у крыс, анестезированных уретаном. Кроме того, происходит ослабление двух важных рефлекторных механизмов, участвующих в контроле функций кровообращения и дыхания, а именно БР и ИТР. Нашими предыдущими исследованиями было установлено, что подобные эффекты вызывает введение

ЛПС, выделенного из клеток *E. coli* [21]. При системном введении этого вещества анестезированным крысам происходило повышение ЧСС, увеличение ДО и МОД, а также ослабление барорефлекса и инспираторно-тормозящего рефлекса. Вместе с тем следует отметить, что ЛПС из *E. coli* вызывал снижение АД, а в экспериментах с ЛПС из *S. typhi* мы не наблюдали снижения АД. Напротив, через 40 мин после введения вещества отмечалось временное увеличение АД_{ср}, а ещё через

40 мин уровень $A_{D_{cp}}$ возвращался к исходным значениям. Это различие могло быть вызвано разницей в дозировках, применявшихся при исследовании ЛПС разного происхождения. По-видимому, следует признать, что по основным параметрам, ЧСС и вентиляции, а также по рефлекторным механизмам циркуляторная и респираторная системы крысы, анестезированной уретаном, сходным образом реагируют на ЛПС, выделенный из разных видов бактерий.

С одной стороны, известно, что несмотря на то что механизмы действия липополисахаридов на иммунокомпетентные клетки могут изменяться в зависимости изменений в структуре их молекулы, конечным результатом будет выделение провоспалительных цитокинов, в частности ФНО [8]. С другой стороны, в предыдущих экспериментах на крысах, анестезированных уретаном, нами было установлено, что экзогенное повышение системного уровня ФНО усиливает вентиляцию за счет роста ДО и ослабляет инспираторно-тормозящий рефлекс [18]. Было показано, что эти эффекты устраняются диклофенаком, который оказывает ингибирующее действие на простагландин-эндопероксид синтазу (КФ 1.14.99.1, циклооксигеназа (ЦОГ)). Поскольку, кроме того, известно, что ФНО вызывает экспрессию ряда белков, включая ЦОГ, был сделан вывод о том, что респираторные эффекты, которые наблюдаются при повышении его системного уровня, являются следствием повышения системного уровня простагландинов и их действия на нервные механизмы регуляции дыхания. Таким образом, представляется вполне вероятным, что те изменения в функциях сердечно-сосудистой и респираторной систем, которые наблюдались в наших экспериментах в результате введения ЛПС из клеток *S. tyfi*, являются следствием повышения системного уровня ФНО, усиления синтеза ЦОГ и повышения уровня простагландинов.

Возможны и другие пути реализации наблюдавшихся нами эффектов, поскольку введение ЛПС вызывает продукцию не только ФНО, но и других провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 β). Установлено, что экзогенное повышение системного уровня ИЛ-1 β приводит к изменению состояния респираторной системы анестезированной крысы, причем его эффекты также реализуются посредством простагландин-зависимых механизмов [15, 16]. В свою очередь простагландины выступают в роли ингибирующих модуляторов, оказывающих своё действие на уровне продолговатого мозга, в цепях нейронов, осуществляющих контроль дыхания и кровообращения [21, 22].

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что экзогенное повышение системного уровня ЛПС, выделенного из бактерии *S. tyfi*, вызывает изменения в состоянии систем дыхания и кровообращения крысы, анестезированной уретаном. Эти изменения проявляются в тахикардии, усилении вентиляции и ослаблении рефлекторных механизмов регуляции систем дыхания и кровообращения. Подобные изменения наблюдались при моделировании СВО путем введения ЛПС из клеток *E. coli*, а также при экзогенном повышении системного уровня ФНО на том же объекте в аналогичных экспериментальных условиях. Поэтому вероятно, что обнаруженные эффекты ЛПС, выделенного из *S. tyfi*, также реализуются при посредничестве ФНО, который вызывает рост циклооксигеназной активности и, соответственно, усиление синтеза простагландинов. Таким образом, можно полагать, что в условиях модельных экспериментов на анестезированных животных ЛПС, выделенные из разных источников, несмотря на разницу в тонком строении их молекул, оказывают сходное действие на функции дыхания и кровообращения, в т.ч. на рефлекторные механизмы их регуляции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Heumann D., Roger T. Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria. Clin. Chim. Acta. 2002; 323 (1-2): 59–72.

2. Yang H. Cellular events mediated by lipopolysaccharide-stimulated toll-like receptor 4MD-2 is required for activation of mitogen-activated protein kinases and Elk-1. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (27): 20861–20866.
3. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
4. Marik P.E., Taeb A.M. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J. Thorac. Dis.* 2017. 9 (4): 943–945. DOI: 10.21037/jtd.2017.03.125.
5. Simpson B.W., Trent M.S. Pushing the envelope: LPS modifications and their consequences. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019; 17 (7): 403–416. DOI: 10.1038/s41579-019-0201-x.
6. Tsukamoto H. Lipopolysaccharide-binding protein-mediated Toll-like receptor 4 dimerization enables rapid signal transduction against lipopolysaccharide stimulation on membrane-associated CD14-expressing cells. *Int. Immunol.* 2010; 22 (4): 271–280.
7. Steven S. Time response of oxidative/nitrosative S-stress and inflammation in LPS-induced endotoxemia – a comparative study of mice and rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (10): 2176.
8. Волошина Е.В., Зубова С.В., Прохоренко С.В. Сравнение эффектов разных хемотипов липополисахаридов из *Escherichia Coli* и *Salmonella* на синтез TNF- α и IL-6 макрофаго-подобными клетками ТНР-1. *Медицинская иммунология.* 2009; 11 (6): 509–514.
9. Shangze G. Histidine rich glycoprotein ameliorates endothelial barrier dysfunction through regulation of NF κ B and MAPK signal pathway. *Br. J. Pharmacol.* 2019; 176 (15): 2808–2824.
10. Koike-Kiriyama N., Adachi Y., Iwasaki M. High mortality rate of (NZW \times BXSB) F₁ mice induced by administration of lipopolysaccharide attributes to high production of tumor necrosis factor-alpha by increased numbers of dendritic cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 154: 285–293.
11. Stahl O. Mimicry of human sepsis in a rat model – prospects and limitations. *J. Surg. Res.* 2013; 179 (1): e167–e175.
12. Altavilla D., Squadrito G., Minutoli L. Inhibition of nuclear factor-kappaB activation by IRFI 042, protects against endotoxin-induced shock. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54: 684–693.
13. Aleksandrova N.P., Danilova G.A. Effect of intracerebroventricular injection of interleukin-1beta on the ventilatory response to hyperoxic hypercapnia. *Eur. J. Med. Res.* 2010; 15 (II): 3–6.
14. Александрова Н.П. Цитокины и резистивное дыхание. *Физиология человека.* 2012; 38 (2): 119–129.
15. Александрова Н.П., Меркурьев В.А., Александров В.Г. Влияние интерлейкина-1 на паттерн дыхания и инспираторно-тормозящий рефлекс Геринга–Брейера. *Вестник ТвГУ. Сер. Биология и экология.* 2013; 2: 9–17.
16. Александрова Н.П., Меркурьев В.А., Туманова Т.С., Александров В.Г. Механизмы модуляции рефлекторного контроля дыхания при повышении системного уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β . *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2015; 101 (10): 1158–1168.
17. Александров В.Г., Александрова Н.П., Туманова Т.С., Евсеева А.Д., Меркурьев В.А. Участие NO-ергических механизмов в реализации респираторных эффектов провоспалительного цитокина интерлейкина-1бета. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2015; 101 (12): 1373–1385.
18. Александров В.Г., Туманова Т.С., Александрова Н.П. Диклофенак устраняет дыхательные эффекты фактора некроза опухоли у крыс. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2018; 54 (4): 298–300.
19. Mortola J.P., Trippebach T., Rezzonico R. Hering-Breuer reflexes in high-altitude infants. *Clin. Sci.* 1995; 88: 345–350.
20. Aleksandrova N.P., Aleksandrov V.G., Ivanova T.G. Effects of Gamma-Aminobutyric Acid on the Hering-Breuer Inspiration-Inhibiting Reflex. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2010; 40 (2): 165–171.
21. Туманова Т.С., Александров В.Г. Влияние бактериального липополисахарида на рефлекторные механизмы кардиореспираторной системы анестезированной крысы. *Научные труды V съезда физиологов СНГ. 4–8 октября 2016. Сочи – Дагомыс; 2016: 158.*
22. Forsberg D., Ringstedt T., Herlenius E. Astrocytes release prostaglandin E2 to modify respiratory network activity. *Elife.* 2017; 6. URL: <https://elifesciences.org/articles/29566> (дата обращения: 24.11.2019). DOI: 10.7554/eLife.29566.

Авторский коллектив

Туманова Татьяна Сергеевна – младший научный сотрудник, ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; e-mail: tumanovats@infran.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6393-6699>.

Губаревич Елена Алексеевна – студент магистратуры, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена». 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48; e-mail: elenagubarevich@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2305-2279>.

Александров Вячеслав Георгиевич – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; профессор кафедры анатомии и физиологии человека и животных, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена». 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48; e-mail: aleksandrovv@infran.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5079-633X>.

Образец цитирования

Туманова Т.С., Губаревич Е.А., Александров В.Г. Влияние липополисахарида из клеток *Salmonella typhi* на кровообращение и дыхание анестезированной крысы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 1: 138–149. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-138-149.

EFFECT OF LIPOPOLYSACCHARIDE FROM SALMONELLA TYPHI CELLS ON BLOOD CIRCULATION AND RESPIRATION OF ANESTHETIZED RATS

T.S. Tumanova¹, E.A. Gubarevich², V.G. Aleksandrov^{1, 2}

¹Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St.-Petersburg, Russia;

²Herzen State Pedagogical University of Russia, St.-Petersburg, Russia

In order to understand the processes, which cause respiration disturbance and impaired circulation during the development of a systemic inflammatory response (SIR) it is necessary to study the mechanisms which implement the cardiorespiratory effects of an increased systemic level of bacterial lipopolysaccharides (LPS). LPS obtained from various bacteria differ in the composition that determines their toxicity.

*The aim of the present study was to experimentally test the hypothesis that LPS isolated from bacterium *Salmonella typhi* (*S. typhi*) cells could affect reflexes involved in circulation and breathing control.*

Materials and Methods. The authors recorded blood pressure, pneumotachogram and diaphragm electromyogram in acute experiments on Wistar rats (n=23, weight 200–225 g), anesthetized with urethane (1800 mg/kg, i.p.). They also calculated mean arterial pressure, heart rate, breathing capacity and respiratory minute volume. Baroreflex was tested by intravenous phenylephrine administration, which caused a dose-dependent blood pressure rise and, as a result, a reflex heart rate fall. The strength of the inspiratory inhibitory reflex (IIR) was evaluated by functional vagotomy. The values of the studied parameters were evaluated before and after intravenous administration of the physiologic saline, or the saline containing 100 µg of LPS. Parameter differences from the initial and control values were evaluated according to Mann–Whitney criterion and considered relevant at p<0.05.

Results. LPS administration led to a significant blood pressure, heart rate and ventilation increase. 60 minutes after LPS administration, baroreflex strength index decreased by an average 34±14 % of the initial value and remained at that level until the end of the experiment. The IIR strength also decreased, reaching 93±4 % of the initial value. Differences were significant at p<0.05.

*Conclusion. The results obtained prove that LPS from *S. typhi* cells suppress the reflex mechanisms, which regulate blood circulation and respiration.*

Keywords: bacterial lipopolysaccharide, *Salmonella typhi*, circulation, respiration, arterial baroreflex, inspiratory-inhibitory reflex.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Heumann D., Roger T. Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria. *Clin. Chim. Acta.* 2002; 323 (1-2): 59–72.
2. Yang H. Cellular events mediated by lipopolysaccharide-stimulated toll-like receptor 4MD-2 is required for activation of mitogen-activated protein kinases and Elk-1. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (27): 20861–20866.
3. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
4. Marik P.E., Taeb A.M. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J. Thorac. Dis.* 2017. 9 (4): 943–945. DOI: 10.21037/jtd.2017.03.125.
5. Simpson B.W., Trent M.S. Pushing the envelope: LPS modifications and their consequences. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019; 17 (7): 403–416. DOI: 10.1038/s41579-019-0201-x.
6. Tsukamoto H. Lipopolysaccharide-binding protein-mediated Toll-like receptor 4 dimerization enables rapid signal transduction against lipopolysaccharide stimulation on membrane-associated CD14-expressing cells. *Int. Immunol.* 2010; 22 (4): 271–280.
7. Steven S. Time response of oxidative/nitrosative S-stress and inflammation in LPS-induced endotoxemia – a comparative study of mice and rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (10): 2176.
8. Voloshina E.V., Zubova S.V., Prokhorenko S.V. Sravnenie effektivov raznykh khemotipov lipopolisakharidov iz Escherichia Coli i Salmonella na sintez TNF- α i IL-6 makrofago-podobnymi kletkami TNF-1 [Comparison of different lipopolysaccharide chemotypes from Escherichia Coli and Salmonella upon synthesis of TNF- α and IL-6 by macrophage-like THP-1 cells]. *Meditinskaya immunologiya.* 2009; 11 (6): 509–514 (in Russian).
9. Shangze G. Histidine rich glycoprotein ameliorates endothelial barrier dysfunction through regulation of NF κ B and MAPK signal pathway. *Br. J. Pharmacol.* 2019; 176 (15): 2808–2824.
10. Koike-Kiriyama N., Adachi Y., Iwasaki M. High mortality rate of (NZW \times BXSB) F₁ mice induced by administration of lipopolysaccharide attributes to high production of tumor necrosis factor-alpha by increased numbers of dendritic cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 154: 285–293.
11. Stahl O. Mimicry of human sepsis in a rat model – prospects and limitations. *J. Surg. Res.* 2013; 179 (1): e167–e175.
12. Altavilla D., Squadrito G., Minutoli L. Inhibition of nuclear factor-kappaB activation by IRFI 042, protects against endotoxin-induced shock. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54: 684–693.
13. Aleksandrova N.P., Danilova G.A. Effect of intracerebroventricular injection of interleukin-1beta on the ventilatory response to hyperoxic hypercapnia. *Eur. J. Med. Res.* 2010; 15 (II): 3–6.
14. Aleksandrova N.P. Tsitokiny i rezistivnoe dykhanie [Cytokines and resistive respiration]. *Fiziologiya cheloveka.* 2012; 38 (2): 119–129 (in Russian).
15. Aleksandrova N.P., Merkur'ev V.A., Aleksandrov V.G. Vliyanie interleykina-1 na pattern dykhaniya i inspiratorno-tormozhshchiy refleks Geringa–Breyera [Influence of interleukin-1 β on breathing pattern and inspiratory inhibitory Hering-Breuer reflex]. *Vestnik TvGU. Ser. Biologiya i ekologiya.* 2013; 2: 9–17 (in Russian).
16. Aleksandrova N.P., Merkur'ev V.A., Tumanova T.S., Aleksandrov V.G. Mekhanizmy modulyatsii reflektornogo kontrolya dykhaniya pri povyshenii sistemnogo urovnya provospalitel'nogo tsitokina interleykina-1 β [Modulation mechanisms of reflex respiration control with increasing systemic level of pro-inflammatory cytokine interleukin-1 β]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2015; 101 (10): 1158–1168 (in Russian).
17. Aleksandrov V.G., Aleksandrova N.P., Tumanova T.S., Evseeva A.D., Merkur'ev V.A. Uchastie NO-ergicheskikh mekhanizmov v realizatsii respiratornykh effektivov provospalitel'nogo tsitokina interleykina 1beta [Contribution of NO-ergic mechanisms to implementation of respiratory effects of pro-inflammatory cytokine interleukin 1- β]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2015; 101 (12): 1373–1385 (in Russian).
18. Aleksandrov V.G., Tumanova T.S., Aleksandrova N.P. Diklofenak ustranyaet dykhatel'nye efekty faktora nekroza opukholi u krysa [Diclofenac eliminates the respiratory effects of tumor necrosis factor in rats]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii.* 2018; 54 (4): 298–300 (in Russian).
19. Mortola J.P., Trippenbach T., Rezzonico R. Hering-Breuer reflexes in high-altitude infants. *Clin. Sci.* 1995; 88: 345–350.

20. Aleksandrova N.P., Aleksandrov V.G., Ivanova T.G. Effects of Gamma-Aminobutyric Acid on the Hering-Breuer Inspiration-Inhibiting Reflex. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2010; 40 (2): 165–171.
21. Tumanova T.S., Aleksandrov V.G. Vliyanie bakterial'nogo lipopolisakharida na reflektornye mekhanizmy kardiorespiratornoy sistemy anestezirovannoy krysy [Effect of bacterial lipopolysaccharide on cardiorespiratory reflex mechanisms of anesthetized rats]. *Nauchnye trudy V s"ezda fiziologov SNG. 4–8 oktyabrya 2016* [Proceedings of the 5th Congress of CIS physiologists. October 4–8, 2016]. Sochi – Dagomys; 2016: 158 (in Russian).
22. Forsberg D., Ringstedt T., Herlenius E. Astrocytes release prostaglandin E2 to modify respiratory network activity. *Elife.* 2017; 6. Available at: <https://elifesciences.org/articles/29566> (accessed: 24.11.2019). DOI: 10.7554/eLife.29566.

Received 26 November 2019; accepted 28 January 2020.

Information about the authors

Tumanova Tat'yana Sergeevna, Junior Researcher, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences. 199034, Russia, Saint-Petersburg, Makarov Embankment, 6; e-mail: tumanovats@infran.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6393-6699>.

Gubarevich Elena Alekseevna, Master Student, Herzen State Pedagogical University of Russia. 191186, Russia, Saint-Petersburg, Moika Embankment, 48; e-mail: elenagubarevich@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2305-2279>.

Aleksandrov Vyacheslav Georgievich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Chief Researcher, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences. 199034, Russia, Saint-Petersburg, Makarov Embankment, 6; Professor, Chair of Anatomy and Physiology of Man and Animals, Herzen State Pedagogical University of Russia. 191186, Russia, Saint-Petersburg, Moika Embankment, 48; e-mail: aleksandrovv@infran.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5079-633X>.

For citation

Tumanova T.S., Gubarevich E.A., Aleksandrov V.G. Vliyanie lipopolisakharida iz kletok Salmonella typhi na krovoobrashchenie i dykhanie anestezirovannoy krysy [Effect of lipopolysaccharide from salmonella Typhi cells on blood circulation of anesthetized rats]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal.* 2020; 1: 138–149. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-138-149 (in Russian).

УДК 591.83:615.2

DOI 10.34014/2227-1848-2020-1-150-157

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ПРОКСИМАЛЬНОГО МЕТАФИЗАРНОГО ХРЯЩА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ У КРЫС ПОСЛЕ ШЕСТИДЕСЯТИДНЕВНОГО ВВЕДЕНИЯ ТАРТРАЗИНА

В.И. Лузин¹, О.Н. Фастова¹, В.Н. Морозов², Е.Н. Морозова², С.В. Заболотная²

¹ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», г. Луганск, Украина;

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

Цель исследования. Установить, оказывает ли влияние 60-дневное введение тартразина в дозах 750 и 1500 мг/кг массы тела на гистологическое строение проксимального метафизарного хряща плечевой кости у половозрелых крыс.

Материалы и методы. Исследование проведено на 90 белых крысах-самцах, распределенных на 3 группы: 1-я – контрольная, в которой животные ежедневно в течение 60 дней получали физиологический раствор через желудочный зонд; 2-ю и 3-ю группы составили крысы, которые на протяжении 60 дней получали внутривенно 1 мл раствора тартразина в дозах 750 и 1500 мг/кг массы тела соответственно. Сроки периода реадaptации после окончания введения тартразина составляли 3, 10, 15, 24, 45 сут. Проксимальный метафиз плечевой кости подвергался обработке по стандартному гистологическому протоколу. Полученные срезы окрашивались гематоксилин-эозином и подвергались последующему гистоморфометрическому исследованию.

Результаты. У животных 2-й группы на 3-й день периода реадaptации обшая ширина проксимального метафизарного хряща плечевой кости была меньше значений контрольной группы на 8,59 %, ширина зон индифферентного, пролиферирующего и дефинитивного хряща – на 6,11, 8,85 и 7,15 % меньше, ширина зоны деструкции – на 11,55 %, а ширина зоны остеогенеза – на 9,92 %. Содержание первичной спонгиозы в зоне остеогенеза и количество клеток на поверхности трабекул были меньше значений контрольной группы на 8,45 и 8,42 %. В ходе периода реадaptации сходная динамика изменений гистоморфометрических параметров метафизарного хряща плечевой кости сохранялась с тенденцией к сглаживанию к 45-м сут эксперимента. У крыс 3-й группы в ходе всего периода реадaptации изучаемые параметры изменялись более значительно и их восстановление до контрольных величин происходило медленнее, чем во 2-й группе.

Выводы. 60-дневное введение тартразина половозрелым крысам сопровождается угнетением костеобразовательной функции проксимального метафизарного хряща плечевой кости, что подтверждается снижением ширины всех его зон и объемных компонентов зоны остеогенеза. Более выраженные по амплитуде и длительности изменения изучаемых параметров зафиксированы у животных, получавших тартразин в дозе 1500 мг/кг массы тела.

Ключевые слова: плечевая кость, метафизарный хрящ, тартразин, гистоморфометрия.

Введение. Одними из свойств живых организмов являются их рост и развитие. Рост сопровождается увеличением размеров и массы тела с сохранением общего плана строения, развитие – приобретением новых признаков и функциональностей [1].

Рост организма в длину в детском и юношеском возрасте связан с активностью хондрогенных клеток метафизарного гиалинового хряща, расположенного на границе эпифизов и диафизов трубчатых костей. В 18–25 лет граница между эпифизами и диафизом исчезает из-за окостенения данного хряща [2, 3].

В связи с тем что метафизарный хрящ является активной динамичной зоной развивающейся кости, он чувствителен к воздействию различных экзо- и эндогенных факторов [4, 5].

В качестве химических факторов, оказывающих повседневное воздействие на организм человека, можно рассматривать пищевые добавки. Они входят в состав продуктов питания, используются в фармацевтической промышленности и косметологии [6].

Одной из таких пищевых добавок является синтетический азокраситель тартразин. Он используется для придания желто-оранже-

вого цвета продуктам питания, различным лекарственным формам, косметическим средствам и т.д. [7].

В литературе имеются отрывочные сведения о влиянии тартразина на процессы роста и формообразования кости, химический состав и ультраструктуру, однако данные о воздействии данной пищевой добавки на гистологическое строение метафизарного хряща отсутствуют вовсе.

Цель исследования. Установить, оказывает ли влияние 60-дневное введение тартразина в дозах 750 и 1500 мг/кг массы тела на гистологическое строение проксимального метафизарного хряща плечевой кости у половозрелых крыс.

Материалы и методы. Для проведения эксперимента из вивария ГУ «Луганский государственный медицинский университет» было отобрано 90 белых крыс-самцов молодого возраста репродуктивного периода онтогенеза (210–340 г). Выбор животных данной возрастной категории обусловлен тем, что наиболее активные процессы роста и ремоделирования костей происходят именно в этот возрастной период. В течение 60-дневного введения тартразина животные набирали массу тела и переходили в зрелый возраст репродуктивного периода онтогенеза (260–360 г). При определении возраста крыс во внимание бралась возрастная периодизация лабораторных животных [8].

Экспериментальные группы, 2-ю и 3-ю, составили животные, которым ежедневно в течение 60 дней при помощи зонда в желудок вводили 1 мл раствора тартразина в дозах 750 и 1500 мг/кг массы тела соответственно. Расчет дозы вводимого крысам тартразина производили с учётом рекомендаций Ю.Р. и Р.С. Рыболовлевых, которые при использовании веществ в эксперименте на животных рекомендуют учитывать константу биологической активности при дозировании веществ в работе с млекопитающими [9]. Формула расчёта дозировки лекарственных препаратов для крысы имеет следующий вид:

$$\text{Доза для крысы} = \frac{r \times \text{Доза человека}}{R},$$

где r – коэффициент видовой выносливости для крысы, равный 3,62; R – коэффициент видовой выносливости для человека, равный 0,57.

Контрольную группу (1-й группу) сформировали из крыс, которым вводили эквивалентный по объему физиологический раствор. Обращение с лабораторными животными и все процедуры производили согласно существующим нормам и правилам [10].

После истечения 60 дней ежедневного введения тартразина животных выводили из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом. Выделяли плечевые кости, отделяли область их проксимального метафиза и подвергали ее стандартной гистологической обработке [11]. Полученные срезы проксимального метафизарного хряща окрашивали гематоксилин-эозином. Гистологическое и морфометрическое исследование срезов проводили с помощью морфометрического комплекса, в состав которого входили микроскоп Olympus CX-41, цифровой фотоаппарат Olympus SP 500UZ, персональный компьютер с использованием лицензионной компьютерной программы Morpholog. Полученные гистоморфометрические параметры проксимального метафизарного хряща плечевой кости подвергали статистической обработке в программе Statistica 5.11 [12]. Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. На 3-й день после окончания введения тартразина в дозировке 750 мг/кг общая ширина проксимального метафизарного хряща плечевой кости была меньше значений контрольной группы на 8,59 %; уменьшение происходило за счет равномерного сужения всех его зон: индифферентного, пролиферирующего и дефинитивного хряща на 6,11, 8,85 и 7,15 % соответственно, а зоны деструкции и остеогенеза на 11,55 и 9,92 % соответственно (по сравнению с данными контрольной группы).

При рассмотрении объемных компонентов зоны остеогенеза установлено, что содержание первичной спонгиозы снизилось на 8,45 %, количество клеток на поверхности трабекул – на 8,42 %, а содержание межклеточного вещества в метафизарном хряще по-

выросло на 7,85 % по сравнению с показателями контрольной группы.

Гистоморфометрическое исследование проксимального метафизарного хряща плечевой кости в последующие сроки периода реадaptации показало, что его общая ширина оставалась меньше параметров контрольной группы на 10, 15, 24 и 45-й дни эксперимента на 8,55, 6,81, 5,00 и 2,43 %, а ширина зоны пролиферирующего хряща – на 10,21, 8,28, 6,73 и 4,53 %. Ширина зон индифферентного хряща, деструкции и остеогенеза была меньше соответственно на 7,19, 7,58 и 3,35 %; 7,72, 7,50 и 4,94 %; 8,79, 5,17 и 5,32 % на 10, 15 и 25-е сут эксперимента, а зоны дефинитивного хряща – на 7,34 и 5,05 % на 10-е и 15-е сут.

В группе животных, получавших тартразин в дозировке 750 мг/кг, зарегистрировано постепенное восстановление объемных компонентов в метафизарном хряще плечевой кости в ходе периода реадaptации. Объемное содержание первичной спонгиозы в зоне остеогенеза было меньше аналогичных значений контрольной группы на 10, 15 и 24-й дни наблюдения соответственно на 6,54, 7,62 и 4,55 %, а количество клеток на поверхности костных трабекул – на 10,52, 7,62 и 5,83 %.

На 3-й день после окончания введения тартразина в дозировке 1500 мг/кг общая ширина проксимального метафизарного хряща плечевой кости была меньше значений контрольной группы на 11,52 %; уменьшение происходило за счет сужения всех его зон. Также в эти сроки выявлено уменьшение ширины зон индифферентного, пролиферирующего и дефинитивного хряща, деструкции и остеогенеза на 8,68, 12,19, 10,57, 13,62 и 11,91 % соответственно.

Содержание межклеточного вещества в метафизарном хряще плечевой кости возросло на 9,53 %, а содержание первичной спонгиозы и количество клеток на поверхности трабекул в зоне остеогенеза снижалось на 9,84 и 9,49 % на 3-и сут после окончания 60-дневного введения тартразина.

У животных 3-й группы общая ширина проксимального метафизарного хряща плечевой кости уменьшалась по сравнению с пара-

метрами контрольной группы на 10, 15, 24 и 45-й дни эксперимента на 10,17, 9,16, 6,52 и 2,56 %. В те же сроки ширина зоны пролиферирующего хряща была меньше на 10,39, 11,44, 7,79 и 3,76 %; индифферентного хряща – на 8,21, 8,65 и 3,82 %, дефинитивного хряща – на 9,83, 7,09 и 6,48 %, деструкции – на 9,79, 9,74 и 6,54 %, остеогенеза – на 9,67, 7,11 и 5,32 % на 10, 15 и 24-е сут (рис. 1).

Объемное содержание первичной спонгиозы в зоне остеогенеза на 10, 15 и 24-е сут уменьшилось по сравнению с группой без введения тартразина на 7,79, 8,65 и 5,71 %, количество клеток на поверхности трабекул – на 11,31, 8,10 и 6,42 %; на 10-е и 15-е сут объемное содержание межклеточного вещества в хряще увеличилось на 9,87 и 6,54 %.

Обсуждение. По данным El-Desoky et al. (2017), тартразин в тонкой кишке расщепляется под действием ферментов азоредуктаз кишечных микроорганизмов до ароматических аминов, вызывающих образование таких радикалов, как анион супероксид, перекись водорода, гидроксил радикал, инициирующих развитие оксидативного стресса [13]. Имеются сведения, что оксидативный стресс повышает риск развития остеоартроза из-за развития нестабильности генома, укорочения теломер хромосом, приводящих к старению хондроцитов суставного хряща [14]. Появление морфологических признаков старения в хондроцитах подтверждается повышением активности β-галактозидазы, усилением экспрессии p21 до уровней, сравнимых со стареющими клетками, TRF2, защищающего концы теломер, и SIRT1 и XRCC5, позволяющих клеткам справляться с неблагоприятными условиями роста [15].

По данным J.M. Lean et al. (2005) и В.М. Savasky et al. (2018), оксидативный стресс активирует дифференцировку предшественников остеоцитов в зрелые остеоциты и индуцирует апоптоз остеоцитов и стимулирует процессы резорбции кости [16, 17]. Одним из механизмов стимуляции дифференцировки остеоцитов является повышение экспрессии RANKL и снижение таковой остеопротегерина. Последний является рецептором для RANK, конкурируя с RANKL

[18]. Также в условиях оксидативного стресса остециты выделяют белок склеростин, который блокирует формирование кости остеобластами путем связывания с Wnt-коррецепторами и LPR 4, 5, 6 [19].

Видимо, по вышеописанным механизмам у половозрелых крыс в условиях эксперимента замедлялась пролиферация и дифференцировка хондроцитов во всех зонах метафизарного хряща и остеогенных клеток в зоне остеогенеза.

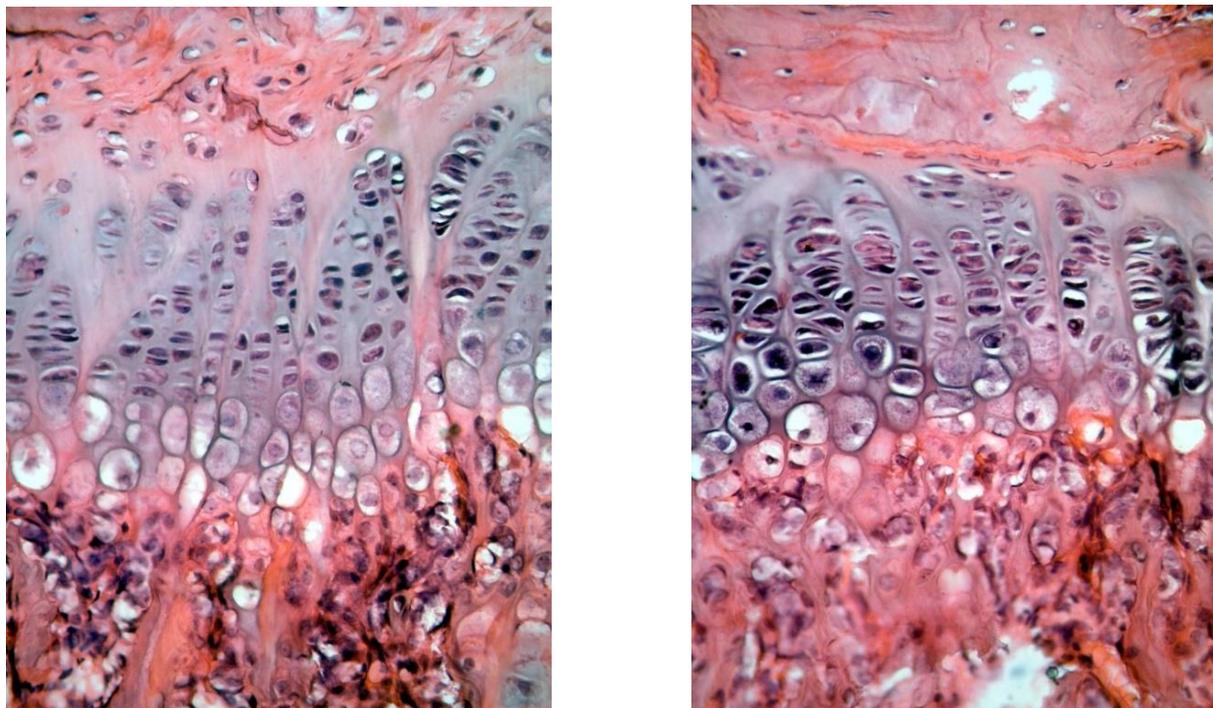


Рис. 1. Участок проксимального метафизарного хряща плечевой кости у животного контрольной группы (слева) и у крысы, получавшей тартразин в дозировке 1500 мг/кг массы тела (справа) (3-и сут эксперимента). Окраска гематоксилин-эозин. Ув. $\times 40$

Fig. 1. The section of proximal metaphyseal cartilage of humerus in a rat from the control group (left) and in a rat under tartrazine, 1500 mg/kg body weight (right) (3rd day of the experiment). Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 40$

Выводы:

1. Выявленное по данным гистоморфометрического исследования сужение проксимального метафизарного хряща плечевой кости и составляющих его зон, а также изменения структурных компонентов зоны остеогенеза свидетельствуют о снижении костеобразовательного потенциала данного хряща у половозрелых крыс, вызванном 60-дневным введением тартразина.

2. Вышеуказанные изменения носят дозозависимый характер: изучаемые гистоморфометрические параметры проксимального метафизарного хряща плечевой кости изменялись более значительно и сохранялись дольше в ходе эксперимента у животных, получавших тартразин в дозе 1500 мг/кг массы тела.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Самусев П.П., Зубарева Е.В., Рудаскова Е.С. Возрастная морфология. Часть I: учебное пособие. Волгоград; 2012. 176.
2. Burdan F., Szumilo J., Korobowicz A., Farooquee R., Patel S., Patel A., Dave A., Szumilo M., Solecki M., Klepacz R., Dudka J. Morphology and physiology of the epiphyseal growth plate. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2009; 47 (1): 5–16.
3. Setiawati R., Rahardjo P. Bone Development and Growth. Osteogenesis and Bone Regeneration. URL: <https://www.intechopen.com/books/osteogenesis-and-bone-regeneration/bone-development-and-growth> (дата обращения: 11.11.2019). DOI: 10.5772/intechopen.82452.
4. Ковешников В.Г., Абакаров М.Х., Лузин В.И. Скелетные ткани: хрящевая ткань, костная ткань. Луганск: Издательство Луганского госмедуниверситета; 2000. 154.
5. Mirtz T.A., Chandler J.P., Eyers C.M. The Effects of Physical Activity on the Epiphyseal Growth Plates: A Review of the Literature on Normal Physiology and Clinical Implications. *Journal of Clinical Medicine Research.* 2011; 3 (1): 1–7.
6. Inetianbor J.E., Yakubu J.M., Ezeonu S.C. Effects of food additives and preservatives on man – a review. *Asian Journal of Science and Technology.* 2015; 6 (02): 1118–1135.
7. Ventura-Camargo Bruna de Campos, Marin-Morales Maria Aparecida. Azo Dyes: Characterization and Toxicity – A Review. *Textiles and Light Industrial Science and Technology (TLIST).* 2013; 2 (2): 85–103.
8. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд., перераб. и доп. Киев; 1983. 383 с.
9. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев П.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности. *Доклады АН СССР.* 1979; 247 (6): 1513–1516.
10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg; 1986: 52.
11. Саркисов Д.С., Перов Д.С. Микроскопическая техника. Москва: Медицина; 1996. 544.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002. 312.
13. El-Desoky G.E., Abdel-Ghaffar A., Al-Othman Z.A., Habila M.A. Curcumin protects against tartrazine-mediated oxidative stress and hepatotoxicity in male rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2017; 21 (3): 635–645.
14. Yudoh K., Nguyen T., Nakamura H., Hongo-Masuko K., Kato T., Nishioka K. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7 (2): R380–R391.
15. Brandl A., Hartmann A., Bechmann V., Graf B., Nerlich M., Angele P. Oxidative Stress Induces Senescence in Chondrocytes. *Journal of Orthopaedic Research.* 2011; 29 (7): 1114–1120.
16. Savasky B.M., Mascotti D.P., Patel N., Rodriguez-Collazo E. Nutritional and Pharmacological Effects on Oxidative Stress in Soft Tissue and Bone Remodeling. *Journal of Nutrition and Metabolism.* 2018; Article ID 4183407: 9.
17. Lean J.M., Jagger C.J., Kirstein B., Fuller K. Hydrogen peroxide is essential for estrogen deficiency bone loss and osteoclast formation. *Endocrinology.* 2005; 146 (2): 728–735.
18. Fontani F., Marcucci G., Iantomasi T., Brandi M.L. Glutathione, N-acetylcysteine and lipoic acid down-regulate starvation-induced apoptosis, RANKL/OPG ratio and sclerostin in osteocytes: involvement of JNK and ERK1/2 signalling. *Calcified Tissue International.* 2015; 96 (4): 335–346.
19. Kim J.H., Liu X., Wang J. Wnt signaling in bone formation and its therapeutic potential for bone diseases. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.* 2013; 5 (1): 13–31.

Поступила в редакцию 22.10.2019; принята 25.11.2019.

Авторский коллектив

Лузин Владислав Игоревич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки». 91045, Украина, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г; e-mail: vlad_luzin@i.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8983-2257>.

Фастова Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки». 91045, Украина, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0824-980X>.

Морозов Виталий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1169-4285>.

Морозова Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: morozova_en@bsu.edu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6117-080X>.

Заболотная Светлана Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: zabolotnaya@bsu.edu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5515-972X>.

Образец цитирования

Лузин В.И., Фастова О.Н., Морозов В.Н., Морозова Е.Н., Заболотная С.В. Гистологическое строение проксимального метафизарного хряща плечевой кости у крыс после шестидесятидневного введения тартразина. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 1: 150–157. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-150-157.

HISTOLOGICAL STRUCTURE OF PROXIMAL METAPHYSEAL CARTILAGE OF HUMERUS IN RATS AFTER 60-DAY TARTRAZINE ADMINISTRATION

V.I. Luzin¹, O.N. Fastova¹, V.N. Morozov², E.N. Morozova², S.V. Zabolotnaya²

¹ St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine;

² National Research University “Belgorod State University”, Belgorod, Russia

The aim of the research is to study the histological structure of proximal metaphyseal cartilage of the humerus in adult rats after 60 days of tartrazine administration (750 mg/kg and 1500 mg/kg body weight).

Materials and Methods. The study was carried out on 90 white male rats, divided into 3 groups. In Group 1 (control), animals daily intragastrically received 1ml of 0.9 % isotonic sodium chloride solution for 60 days. Rats of Groups 2 and Group 3 received intragastrically 1ml of tartrazine solution (750 mg/kg and 1500 mg/kg body weight respectively) for 60 days. The readaptation period after the last tartrazine administration was 3, 10, 15, 24, or 45 days. The area of the proximal humerus metaphysis underwent treatment according to the standard histological protocol. The obtained sections were stained with hematoxylin-eosin and subjected to a subsequent histomorphometric study.

Results. On the 3rd day of the readaptation period, the total width of the proximal metaphyseal cartilage of the humerus in animals of Group 2, was by 8.59 % less than the values of the control group; the width of the indifferent, proliferating and definitive cartilage was by 6.11 %, 8.85 % and 7.15 % less; the width of the destruction zone was by 11.55 % less; and the width of the osteogenesis zone was by 9.92 % less. The content of primary spongiosis in the osteogenesis zone and the number of cells on the trabeculae surface were lower than the values of Group 1 by 8.45 % and 8.42 % respectively. During the readaptation period, the authors observed similar dynamics of changes in the histomorphometric parameters of the metaphyseal cartilage of the humerus with levelling by the 45th day of the experiment. In rats of Group 3, during the entire readaptation period, the histomorphometric parameters changed more significantly and their recovery to control values was slower than in animals of Group 2.

Conclusion. 60-day tartrazine administration to adult rats is accompanied by inhibition of the bone formation function of the proximal metaphyseal cartilage of the humerus. It is confirmed by a decrease in the width of all its zones and components of the osteogenesis zone. More pronounced in amplitude and duration changes in the parameters studied were recorded in animals treated with tartrazine, 1500 mg/kg body weight.

Keywords: humerus, metaphyseal cartilage, tartrazine, histomorphometry.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Samusev R.P., Zubareva E.V., Rudaskova E.S. *Vozrastnaya morfologiya. Chast' I: uchebnoe posobie* [Age morphology. Part I: Study guide]. Volgograd; 2012. 176 (in Russian).
2. Burdan F., Szumiło J., Korobowicz A., Farooque R., Patel S., Patel A., Dave A., Szumiło M., Solecki M., Klepacz R., Dudka J. Morphology and physiology of the epiphyseal growth plate. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2009; 47 (1): 5–16.
3. Setiawati R., Rahardjo P. *Bone Development and Growth. Osteogenesis and Bone Regeneration.* Available at: <https://www.intechopen.com/books/osteogenesis-and-bone-regeneration/bone-development-and-growth> (accessed: 11.11.2019). DOI: 10.5772/intechopen.82452.
4. Koveshnikov V.G., Abakarov M.Kh., Luzin V.I. *Skeletnye tkani: khryashchevaya tkan', kostnaya tkan'* [Skeletal tissue: Cartilage, bone tissue]. Lugansk: Izdatel'stvo Luganskogo gosmeduniversiteta; 2000. 154 (in Russian).
5. Mirtz T.A., Chandler J.P., Eyers C.M. The Effects of Physical Activity on the Epiphyseal Growth Plates: A Review of the Literature on Normal Physiology and Clinical Implications. *Journal of Clinical Medicine Research.* 2011; 3 (1): 1–7.
6. Inetianbor J.E., Yakubu J.M., Ezeonu S.C. Effects of food additives and preservatives on man – a review. *Asian Journal of Science and Technology.* 2015; 6 (02): 1118–1135.
7. Ventura-Camargo Bruna de Campos, Marin-Morales Maria Aparecida. Azo Dyes: Characterization and Toxicity – A Review. *Textiles and Light Industrial Science and Technology (TLIST).* 2013; 2 (2): 85–103.
8. Zapadnjuk I.P., Zapadnjuk V.I., Zaharija E.A., Zapadnjuk B.V. *Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, sodержanie i ispol'zovanie v jeksperimente* [Laboratory animal. Breeding, maintenance, and use in the experiment]. 3-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe. Kiev; 1983. 383.
9. Rybolovlev Yu.R., Rybolovlev R.S. Dozirovanie veshchestv dlya mlekopitayushchikh po konstante biologicheskoy aktivnosti [Dosing of substances for mammals by biological activity constant]. *Doklady AN SSSR.* 1979; 247 (6): 1513–1516 (in Russian).
10. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986.* Strasbourg; 1986: 52.
11. Sarkisov D.S., Perov D.S. *Mikroskopicheskaya tekhnika* [Microscopic technique]. Moscow: Meditsina; 1996. 544 (in Russian).
12. Rebrova O.Yu. *Statisticheskij analiz meditsinskih dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA software package]. Moscow: Media Sfera; 2002. 312.
13. El-Desoky G.E., Abdel-Ghaffar A., Al-Othman Z.A., Habila M.A. Curcumin protects against tartrazine-mediated oxidative stress and hepatotoxicity in male rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2017; 21 (3): 635–645.
14. Yudoh K., Nguyen T., Nakamura H., Hongo-Masuko K., Kato T., Nishioka K. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7 (2): R380–R391.
15. Brandl A., Hartmann A., Bechmann V., Graf B., Nerlich M., Angele P. Oxidative Stress Induces Senescence in Chondrocytes. *Journal of Orthopaedic Research.* 2011; 29 (7): 1114–1120.
16. Savasky B.M., Mascotti D.P., Patel N., Rodriguez-Collazo E. Nutritional and Pharmacological Effects on Oxidative Stress in Soft Tissue and Bone Remodeling. *Journal of Nutrition and Metabolism.* 2018; Article ID 4183407: 9.
17. Lean J.M., Jagger C.J., Kirstein B., Fuller K. Hydrogen peroxide is essential for estrogen deficiency bone loss and osteoclast formation. *Endocrinology.* 2005; 146 (2): 728–735.
18. Fontani F., Marcucci G., Iantomasi T., Brandi M.L. Glutathione, N-acetylcysteine and lipoic acid down-regulate starvation-induced apoptosis, RANKL/OPG ratio and sclerostin in osteocytes: involvement of JNK and ERK1/2 signalling. *Calcified Tissue International.* 2015; 96 (4): 335–346.
19. Kim J.H., Liu X., Wang J. Wnt signaling in bone formation and its therapeutic potential for bone diseases. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.* 2013; 5 (1): 13–31.

Information about the authors

Luzin Vladislav Igorevich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographical Anatomy, St. Luke Lugansk State Medical University. 91045, Ukraine, Lugansk, 50-letiya Oborony Luganska Street, 1g; e-mail: vlad_luzin@i.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8983-2257>.

Fastova Ol'ga Nikolaevna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographical Anatomy, St. Luke Lugansk State Medical University. 91045, Ukraine, Lugansk, 50-letiya Oborony Luganska Street, 1g; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0824-980X>.

Morozov Vitaliy Nikolaevich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Human Anatomy and Histology, National Research University "Belgorod State University". 308015, Russia, Belgorod, Pobeda Street, 85; e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1169-4285>.

Morozova Elena Nikolaevna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Human Anatomy and Histology, National Research University "Belgorod State University". 308015, Russia, Belgorod, Pobeda Street, 85; e-mail: morozova_en@bsu.edu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6117-080X>.

Zabolotnaya Svetlana Vladimirovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Human Anatomy and Histology, National Research University "Belgorod State University". 308015, Russia, Belgorod, Pobeda Street, 85; e-mail: zabolotnaya@bsu.edu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5515-972X>.

For citation

Luzin V.I., Fastova O.N., Morozov V.N., Morozova E.N., Zabolotnaya S.V. Gistologicheskoe stroenie proksimal'nogo metafizarnogo khryashcha plechevoy kosti u kryss posle shestidesyatidnevnogo vvedeniya tartrazina [Histological structure of proximal metaphyseal cartilage of humerus in rats after 60-day tartrazine administration]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2020; 1: 150–157. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-150-157 (in Russian).

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