

ISSN 2227-1848



УЛЬЯНОВСКИЙ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



№ 2
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 № ФС77-77594
от 31 декабря 2019 г.)

ISSN 2227-1848

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

Распространяется на территории
Российской Федерации
и в зарубежных странах

Цена – свободная

Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»:
44070

Очередной номер журнала
можно приобрести в редакции

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

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

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

Подписано в печать 10.06.2020.
Дата выхода в свет 15.07.2020.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 18,2. Тираж 500 экз.
Заказ № 20 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2

2020

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

Редакционный совет

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

Редакционная коллегия

И.И. Антонеева (Ульяновск, Россия)
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)
Н.Г. Камышев (Санкт-Петербург, Россия)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)
А.И. Кусельман (Ульяновск, Россия)
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)
В.В. Машин (Ульяновск, Россия)
А.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
А.В. Овечкин (Луисвилль, США)
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
В.В. Родионов (Москва, Россия)
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)
Ю.В. Саенко (Ульяновск, Россия)
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)
М.М. Филиппов (Киев, Украина)
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
№ ФЦ77-77594, December 31, 2019.

ISSN 2227-1848

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

Circulates
on the territory
of the Russian Federation
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":
44070

The journal is available
in the editor's office

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

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

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

Sent for the press 10.06.2020.
Date of the press 15.07.2020.

Format 60×84 1/8.
Print. page 18,2.
Circulation is 500 copies.
Order No. 20 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 2
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. Krivoshechikov (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)
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)
A.L. Charyshkin (Ulyanovsk, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА 8

Платова Ю.А., Жаринова Н.О.

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА8

Гераскина Л.А., Шарипов Г.Г., Фоякин А.В., Максимова М.Ю.

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И НАРУШЕНИИ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ21

Ермолаева И.Ю., Нестеров А.С.

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ
СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К УГЛЕВОДАМ
ПРИ ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫМИ АНТИМИКОТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ31

Григорьева Н.В.

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОСЛЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕРЫВАНИЯ
НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННЕГО СРОКА38

Гуменюк Л.Н., Сейтумерова Л.И., Серафимова А.А., Яцив А.В.

ДИСБАЛАНС НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ
ДИСФУНКЦИИ КАК ПРЕДИКАТИВНЫЕ ФАКТОРЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО
ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА В КЛИНИКЕ ОПЕРАТИВНОЙ
ГИНЕКОЛОГИИ48

Соколова Т.Н., Каспаров А.Э., Коваленко Л.В.,

Сус Л.А., Шелудько В.С., Мордовина И.И.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖИТЕЛЬНИЦ СУБАРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА57

Чарышкин А.Л., Гурьянов А.А.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ СРЕДИННОЙ СТЕРНОТОМИИ.....70

Акрамов Э.Х., Бейсембаев А.А., Габитов В.Х., Сулайманкулова С.К.,

Омурбек уулу Улукмырза, Халмурзин А.А.

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ
ФЛЕГМОН СТОПЫ80

ФИЗИОЛОГИЯ..... 90

Туровский Я.А., Борзунов С.В., Данилова А.В., Глаголева Е.П.
ДИНАМИКА НЕПРОИЗВОЛЬНОГО ФОРМИРОВАНИЯ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ
ПАТТЕРНОВ ЭЭГ ПО МЕХАНИЗМУ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ90

Астащенко А.П., Горбатенко Н.П., Дорохов Е.В., Варварова С.И., Зяблова П.В.
ВЛИЯНИЕ ТРЕВОЖНОСТИ, СВЯЗАННОЙ С ЭКЗАМЕНАЦИОННЫМ СТРЕССОМ,
НА СМЕЩЕНИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО ВНИМАНИЯ И ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ
ФРОНТАЛЬНЫХ ЗОН МОЗГА100

Тимушкин А.В., Антипов И.В., Попов А.В., Талагаева Ю.А., Балыкин М.В.
ВЛИЯНИЕ АКТИВНОГО ОТДЫХА В СРЕДНЕГОРЬЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ
СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ112

Бахарева Ю.О., Варакута Е.Ю., Логвинов С.В., Потапов А.В., Жданкина А.А.,
Плотников М.Б., Солонский А.В., Герасимов А.В., Сагнаева М.А.
СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА
И ИХ ОКРУЖЕНИЯ В ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЕ 3- И 18-МЕСЯЧНЫХ КРЫС
ПРИ ФОТОПОВРЕЖДЕНИИ СЕТЧАТКИ, ИХ КОРРЕКЦИЯ123

ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ..... 134

Петряева Ю.С., Ермолаева С.В.
СОСТОЯНИЕ ВОЗДУХА РАБОЧЕЙ ЗОНЫ СВАРОЧНОГО ПРОИЗВОДСТВА
НА ПРИМЕРЕ УЛЬЯНОВСКОГО АВТОМОБИЛЬНОГО ЗАВОДА134

Дьякова Н.А.
НАКОПЛЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И МЫШЬЯКА ЛИСТЬЯМИ
КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ (*URTICA DIOICA* L.)145

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE	8
Platova Yu.A., Zharinova N.O. MODERN DIAGNOSTICS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS	8
Geraskina L.A., Sharipov G.G., Fonyakin A.V., Maksimova M.Yu. 24-HOUR BLOOD PRESSURE PROFILE IN CHRONIC CEREBROVASCULAR DISEASES AND SLEEP-DISORDERED BREATHING	21
Ermolaeva I.Yu., Nesterov A.S. STUDY OF HEPATOBILIARY SYSTEM FUNCTIONAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH IMPAIRED CARBOHYDRATE TOLERANCE UNDER SYSTEMIC ANTIMYCOTIC THERAPY	31
Grigor'eva N.V. CLINICAL AND HEMATOLOGICAL PECULIARITIES FOR HORMONAL DRUG ADMINISTRATION AFTER PHARMACOLOGICAL TERMINATION OF EARLY NON-DEVELOPING PREGNANCY	38
Gumenyuk L.N., Seytumerova L.I., Serafimova A.A., Yatsiv A.V. NEUROTRANSMITTER IMBALANCES AND PSYCHOLOGICAL DYSFUNCTIONS AS PREDICATIVE FACTORS OF POSTOPERATIVE CHRONIC PAIN SYNDROME IN OPERATIVE GYNECOLOGY CENTER	48
Sokolova T.N., Kasparova A.E., Kovalenko L.V., Sus L.A., Shelud'ko V.S., Mordovina I.I. COURSE OF HIV INFECTION AND MECHANISMS OF PREGNANCY FAILURE DEVELOPMENT IN WOMEN LIVING IN THE SUBARCTIC REGION	57
Charyshkin A.L., Gur'yanov A.A. RISK FACTORS FOR WOUND INFECTION DEVELOPMENT IN PATIENTS AFTER MEDIAN STERNOTOMY	70
Akramov E.Kh., Beysembaev A.A., Gabitov V.Kh., Sulaymankulova S.K., Omurbek uulu Ulukmyrza, Khalmurzin A.A. MODIFIED METHOD FOR PURULONECROTIC FOOT FLEGMON TREATMENT	80

PHYSIOLOGY 90

Turovskiy Ya.A., Borzunov S.V., Danilova A.V., Glagoleva E.P.
 DYNAMICS OF INVOLUNTARY FORMATION OF EEG CORRELATION PATTERNS
 BY BIOFEEDBACK MECHANISM90

Astashchenko A.P., Gorbatenko N.P., Dorokhov E.V., Varvarova S.I., Zyablova P.V.
 INFLUENCE OF ANXIETY RELATED TO EXAMINATION STRESS ON VISUAL
 ATTENTION SHIFTS AND ELECTRIC ACTIVITY OF BRAIN FRONT ZONES100

Timushkin A.V., Antipov I.V., Popov A.V., Talagaeva Yu.A., Balykin M.V.
 IMPACT OF OUTDOOR ACTIVITIES IN THE MIDDLE MOUNTAINS ON ATHLETES'
 FUNCTIONAL STATUS112

**Bakhareva Yu.O., Varakuta E.Yu., Logvinov S.V., Potapov A.V., Zhdankina A.A.,
 Plotnikov M.B., Solonskiy A.V., Gerasimov A.V., Sagnaeva M.A.**
 STRUCTURAL CHANGES IN MICROCIRCULATORY VESSELS AND THEIR
 SURROUNDINGS IN THE PRIMARY VISUAL CORTEX OF 3- AND 18-MONTH-OLD
 RATS WITH RETINAL PHOTODAMAGE AND STRUCTURAL CHANGE CORRECTION123

GENERAL BIOLOGY 134

Petryaeva Yu.S., Ermolaeva S.V.
 IN-PLANT WELDING PRODUCTION ATMOSPHERE: ULYANOVSK AUTOMOBILE
 PLANT CASE-STUDY134

Dyakova N.A.
 ACCUMULATION OF HEAVY METALS AND ARSENIC IN GREAT NETTLE
 (*URTICA DIOICA* L.) LEAF TISSUES145

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.832.522

DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-8-20

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

Ю.А. Платова¹, Н.О. Жаринова²¹ ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия;² ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Целью данного обзора является систематизация данных по диагностике бокового амиотрофического склероза (БАС) с учетом мирового опыта применения различных методов и оценка их эффективности. Методы исследований для удобства практического применения разбиты в статье на отдельные группы. В качестве источников информации использовались данные электронных библиотек Pubmed, eLIBRARY и Elsevier.

Основным методом, применяемым в диагностике БАС, по-прежнему остается ЭМГ, которая может эффективно сочетаться с другими диагностическими процедурами. Совместное применение УЗИ и ЭМГ повышает число пациентов с достоверно установленным диагнозом БАС.

Использование МРТ позволяет проводить дифференциальную диагностику БАС с заболеваниями, способными имитировать его картину. Совместное применение различных нейровизуализационных методов дает возможность увеличить точность диагностики БАС до 90 %. С мутациями генов SOD1, C9orf72, TARDBP (TDP-43) и FUS связана большая часть спорадической и семейной заболеваемости. До сих пор не достигнут консенсус по вопросу о том, на какие именно мутации необходимо обследовать пациентов при диагностике БАС. Проведение ряда биохимических анализов и исследований на наличие аутоиммунных заболеваний при постановке БАС является необходимым для надлежащей дифференциальной диагностики. Исследование ликвора может использоваться для оценки уровня нейрофиламентов и является вспомогательным методом диагностики и оценки прогрессирования заболевания. Биопсия тканей как метод диагностики БАС используется редко ввиду своей инвазивности; может применяться преимущественно при наличии нетипичных симптомов. Перспективным методом в диагностике БАС является транскраниальная магнитная стимуляция, позволяющая ускорить процесс постановки диагноза, однако на данный момент эта процедура не внесена в диагностические критерии БАС. Оценка функции дыхания и речи необходима как при постановке диагноза, так и при ведении пациентов с БАС.

Таким образом, данная категория больных требует мультидисциплинарного подхода и совместного применения различных видов диагностики для своевременной постановки диагноза.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, болезнь двигательного нейрона, нейродегенерация, нейровизуализация, электромиография, диагностика БАС.

Введение. Боковой амиотрофический склероз (БАС) – нейродегенеративное, неуклонно прогрессирующее заболевание, сопровождающееся гибелью центральных и периферических мотонейронов, приводящее к летальному исходу. Одними из основных его проявлений являются атрофия скелетных мышц, фасцикуляции, спастичность и гиперрефлексия. Согласно эпидемиологическим исследованиям, в России заболеваемость состав-

ляет 2,5–2,9 случая на 100 000 населения. Доказано, что БАС является мультифакториальным заболеванием, в большинстве случаев возникающим спорадически, что объясняет отсутствие этиотропной терапии [1, 2]. В Международной классификации болезней X пересмотра заболевание отнесено к группе нейродегенеративных и обозначено исключительно как болезнь моторного нейрона. Несмотря на то что долгое время заболевание признавали

аутоиммунным, существенных количественных изменений клеточного и гуморального иммунитета при БАС выявлено не было [3]. Международной федерацией неврологии (World Federation of Neurology) разработаны Эль-Эскориальские критерии для постановки диагноза БАС [4].

Согласно уточненным диагностическим критериям БАС (Awaji-Shima-критерии, 2008) для оценки степени вовлечения периферических мотонейронов при патологии клинические и электрофизиологические нарушения имеют одинаковую диагностическую ценность [5, 6].

При развернутой симптоматике постановка диагноза не представляет трудностей для невролога, однако может быть затруднительна на раннем этапе развития БАС по причине схожести с симптоматикой других нозологий, особенно при шейном и грудном дебюте [7]. В 7–10 % случаев в дебюте заболевания отсутствуют клинические признаки поражения верхнего мотонейрона, что также затрудняет постановку диагноза [8]. Не стоит забывать и о БАС-подобных синдромах, которые не являются разновидностями БАС, но требуют также тщательной диагностики [9]. Следует отметить и то, что диагноз ставится под сомнение при продолжении заболевания свыше 5 лет или при наличии у пациента ряда нехарактерных симптомов: расстройств чувствительности, нарушения зрения и функции тазовых органов, признаков вегетативной дисфункции, синдрома паркинсонизма или корковой деменции [10].

При осмотре пациента внимание врача должен привлечь специфический анамнез: мышечные подергивания, болезненные спазмы в мышцах, слабость и/или похудание тех или иных групп мышц, нарушения мелких движений, нарушения ходьбы, речи, глотания, слюноотделения, эпизоды острой нехватки воздуха. При неврологическом осмотре оценивают черепную иннервацию (с проведением проб на наличие патологической мышечной утомляемости), бульбарные функции, силу мышц с оценкой их трофики, выполняют измерение диаметров сегментов конечностей. При отсутствии спонтанных фасцикуляций перкутируют мышцы молоточком на предмет

наличия вызванных фасцикуляций. Оценивают сухожильные, периостальные и поверхностные рефлексы, проводят исследование патологических рефлексов, оценивают поверхностную и глубокую чувствительность, проводят статические и динамические координаторные пробы [1]. При этом необходимо помнить, что, помимо характерных симптомов, БАС может проявляться и нарушением когнитивных функций, которое прогрессирует по мере развития заболевания [11, 12].

Специфические тесты для диагностики БАС на данный момент времени не доступны, клиническая картина заболевания может быть крайне вариабельной, и зачастую диагноз ставится при исключении всех прочих причин появления характерных симптомов, с задержкой, в среднем равной 12 мес. [13, 14].

Цель исследования. Систематизация имеющегося мирового опыта в диагностике пациентов, страдающих боковым амиотрофическим склерозом.

Материалы и методы. Проведен поиск научной информации в англоязычной базе данных медицинской документации национальной библиотеки США Pubmed. Кроме того, в качестве источников информации использованы российская научная электронная библиотека eLIBRARY и библиотека Elsevier.

Результаты и обсуждение.

Нейрофизиологические исследования.

Основным из обследований, применяемых при диагностике БАС, является электромиография (ЭМГ). Игольчатую ЭМГ проводят для подтверждения вовлечения периферических мотонейронов в наиболее пораженных мышцах и нервах, а также для выявления электрофизиологических признаков поражения периферических мотонейронов в клинически менее пораженных или незаинтересованных мышцах и нервах.

Стимуляционная ЭМГ в свою очередь используется для исключения другого патологического процесса [1].

Кроме того, ЭМГ является одним из методов проведения дифференциальной диагностики. К примеру, БАС на ранней стадии характеризуется сочетанием «гигантских» F-волн с блоками, наличием бурной спонтанной активности во всех мышцах и выражен-

ным укрупнением потенциалов двигательных единиц. При низкочастотной стимуляции возможно наличие минимального диагностически значимого декремента М-ответа порядка 11–18 %. При диагностике такой патологии, как миастения, возможно прогрессирующее снижение амплитуды М-ответа и F-волн при повторной стимуляции. На игольчатой ЭМГ возможно наличие до 20 % миодистрофических потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), наличие декремента М-ответа больше 12 % при низкочастотной стимуляции и отсутствие признаков невральное поражение. Для спондилогенной ишемической миелопатии характерно снижение проксимальной скорости распространения возбуждения (СРВм) по длинным нервам конечностей, повышение амплитуды F-волн наряду с блоками, отсутствие значимого декремента М-ответа и признаки умеренной денервации в клинически пораженных мышцах при отсутствии денервационных изменений в клинически интактных мышцах [15].

Помимо прочего, ЭМГ может использоваться в сочетании с другими методами диагностики, такими, например, как ультразвуковое исследование (УЗИ) [16]. Проведен ряд исследований, оценивающих чувствительность совместного применения данных видов диагностики. Так, в исследовании S. Misawa et al. [17] были протестированы следующие мышцы: mm. biceps brachii, l. dorsalis interosseus, T10 paraspinalis, vastus lateralis, tibialis anterior. ЭМГ-запись проводилась в течение не менее 30 с. Это позволило обнаружить фасцикуляции по ЭМГ у 88 % исследуемых. У 98 % больных фасцикуляции были выявлены при УЗИ. В результате, по уточненным Эль-Эскориальским критериям с алгоритмом Awaji-Shima, число пациентов с достоверно установленным БАС при совместной оценке фасцикуляций по результатам ЭМГ и УЗИ возросло до 53 %. Следует помнить, что исследование мышц языка хотя и является важным для определения обширности поражения моторных нейронов, но может быть осложнено ввиду проблем с достижением расслабления мышц языка и дна рта пациента. Количественный подсчет фасцикуляций на ранних стадиях заболевания покажет постепенное увеличение частоты с

последующим снижением ее на поздних стадиях одновременно со значительной утратой двигательных нейронов [5, 18, 19].

Таким образом, УЗИ мышц является дополнительным методом диагностики, позволяющим повысить чувствительность ЭМГ, и проводится для обнаружения фасцикуляций и оценки прогрессирования заболевания. Несомненными преимуществами метода являются неинвазивность процедуры и ее доступность для большинства учреждений здравоохранения [20].

Нейровизуализация. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга у пациентов с БАС используется, как правило, для выявления заболеваний, которые могут «имитировать» симптомы БАС [4], в частности таких, как рассеянный склероз, опухоль спинного мозга, грыжа межпозвонкового диска в шейном отделе, сирингомиелия и пр. [10]. При МРТ головного и спинного мозга у больных БАС в 17–67 % случаев выявляют гиперинтенсивный сигнал в кортикоспинальных трактах на T2-взвешенных изображениях (может встречаться и у здоровых людей), при этом использование томографов мощностью 3 Тесла может увеличить показатель выявления до 80,0–96,3 % [1, 8, 21].

В исследовании Т.Р. Стучевской и соавт. [22] очаги МР-гиперинтенсивного сигнала в режиме T2 ВИ были обнаружены только у 9,7 % больных, не менялись во времени и пространстве, не накапливали контраст, что делает это методику выявления БАС ненадежной, но имеющей место в качестве дополнительного обследования. Выявленные очаги располагались исключительно в проекции интракраниального сегмента кортикоспинального тракта и имели определенную характеристику: всегда двусторонние, симметричные, находящиеся преимущественно в заднем бедре внутренней капсулы и ножке мозга (85 и 60 % соответственно). У пациентов с БАС встречается также атрофия моторной коры головного мозга [1].

МРТ может применяться и при исследовании бульбарной мускулатуры, так как является неинвазивной и эффективной методикой [23].

МРТ головного мозга целесообразно использовать в сочетании с другими методами

нейровизуализации (диффузионно-тензорная МРТ, воксельная морфометрия, функциональная МРТ, позитронно-эмиссионная томография, одиночная протонно-эмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная спектроскопия) [22].

Метод диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) основан на измерении величины и направления диффузии молекул воды в веществе головного мозга. При БАС отмечается уменьшение фракционной анизотропии (ФА, скалярная величина, описывающая степень упорядоченности диффузии) кортикоспинальных трактов и других проводящих путей головного мозга. По данным метаанализа исследований, проведенных с использованием ДТ-МРТ при БАС, чувствительность и специфичность метода составляют 68 и 73 % соответственно. Кроме того, различия регистрировались лишь на групповом уровне, что также не дает основания считать этот метод ведущим в диагностике бокового амиотрофического склероза [8].

ДТ-МРТ может использоваться и при исследовании спинного мозга. Как и морфометрия, метод отражает различные аспекты заболевания (особенно исследование спинальной атрофии) и коррелирует с клиническими ухудшениями заболевания, несмотря на то, что не является специфичным. Однако использование современных методов, таких как перенос намагниченности и мультипараметрический анализ, способствует повышению чувствительности и специфичности МРТ спинного мозга, что в сочетании с неинвазивностью делает его удобным и эффективным маркером БАС [24].

МР-спектроскопия обладает высокой чувствительностью (86 %), но низкой специфичностью (37 %) в диагностике БАС. Этим методом при заболевании выявляется уменьшение отношения содержания N-ацетиласпартата к креатину в первичной моторной коре. Другим потенциально значимым маркером может являться снижение содержания гамма-аминомасляной кислоты и снижение миоинозитола как предполагаемого маркера глиоза [8, 25].

При проведении у пациентов с БАС позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с F-фтордезоксиглюкозой обнаруживаются зо-

ны гипометаболизма в первичной моторной, премоторной и височной коре, а также зоны гиперметаболизма в стволе и медиальной височной коре с достаточно высокой диагностической точностью (до 93 %). Однако применение метода ограничено его технической сложностью [8]. ПЭТ позволяет распознать раннюю дисфункцию верхнего мотонейрона и выявлять нейродегенеративный процесс на наиболее ранних стадиях [26].

Подводя итог вышесказанному, стоит отметить, что оптимальным в диагностике БАС является сочетание нескольких методов нейровизуализации, что может повысить точность исследования до 90 %, а также их применение с прочими видами обследований [27].

Генетические анализы.

В развитии бокового амиотрофического склероза играют роль совместно и генетические, и средовые факторы. Среди генов-кандидатов БАС выделяют 4 основных: SOD1, C9orf72, TARDBP (TDP-43) и FUS. Именно с их мутациями связана большая часть спорадической и семейной заболеваемости. Существует еще порядка 30 более редких генов, мутации которых запустили развитие БАС в отдельных семьях [28].

Агрегация белка SOD1, спровоцированная неверной его укладкой в результате мутаций, является одной из основных гипотез появления бокового амиотрофического склероза [29]. Частота встречаемости данного фактора составляет порядка 15 % в семейных случаях, однако он имеет место и при спорадических случаях [30]. Наличие мутации данного гена у подозрительного на БАС пациента позволяет отнести его к группе клинически достоверного лабораторно подтвержденного БАС. Несмотря на большое количество обнаруженных мутаций гена SOD1, клинические особенности, связанные с теми или иными мутациями, отмечаются довольно редко [4, 31, 32].

Другая гипотеза рассматривает в качестве причины развития болезни повторные экспансии в гене 72 открытой рамки считывания хромосомы 9 (C9orf72), что ассоциировано с более высоким риском заболеваемости у мужчин [33].

TDP-43 и FUS являются мультифункциональными белками, участвующими в экспрес-

сии и регуляции генов, включая транскрипцию, сплайсинг РНК, транспорт и трансляцию [4]. Установлено, что мутации FUS, ассоциированные с БАС, служат причиной дефекта аксонального транспорта [34]. Исследования, связанные с обнаружением TDP-43 в различных биологических жидкостях пациентов, ввиду гетерогенности и малочисленности выборок не позволяют понять: возрастает ли уровень TDP-43 по причине дегенерации нервных клеток и высвобождения внутриклеточных протеинов или же понижается в результате формирования агрегатов [35, 36].

Отмечается также, что следует проверять на наличие мутации не только самого пациента, но и его родственников [31].

Однако до сих пор не достигнут консенсус между медиками всего мира по вопросу о том, на какие именно мутации необходимо обследовать пациентов с подозрением на БАС. Большинство стран проводят тестирование на SOD1 и C9orf72. Но существуют и страны, которые пользуются собственными лабораторными панелями [37]. Исследования в области генетических мутаций при БАС позволят, вероятно, разработать в будущем эффективную патогенетическую терапию [38].

Анализ биологических жидкостей.

Клинический и биохимический анализы крови необходимы в диагностике БАС для исключения заболеваний, которые могут имитировать боковой амиотрофический склероз [39]. Для пациентов, страдающих БАС, характерны следующие варианты отклонений от норм:

- повышение креатинфосфокиназы (КФК) в среднем в 2–3 раза от нормальной величины (до 10 раз) [1, 4]. Поскольку КФК выделяется при распаде мышечных волокон, при БАС повышение данного показателя имеет место по причине массивного миозита. Особенно характерно подобное состояние для больных с поясничным дебютом или сегментарно-ядерным вариантом поражения;
- незначительное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (по причине миозита);
- повышение уровня бикарбоната и гипохлоремия (как результат развития дыхательного алкалоза вследствие дыхательной недостаточности);

- повышение аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы;

- повышение уровня ферритина в сыворотке крови, которое может отражать изменения в метаболизме железа [1, 39].

Проведение биохимических исследований крови не только позволяет осуществлять дифференциальную диагностику БАС с различными другими заболеваниями, но и служит дополнительным методом обследования.

Для исключения соматических и аутоиммунных заболеваний могут проводиться дополнительные исследования, такие как анализы на антитела к экстрагируемому ядерному антигену (ENA-screen), фосфолипидам, нативной ДНК, клеткам сосудистого эндотелия (HUVES), а также комплекс анализов на антитела, используемый при миозитах [40].

Исследование ликвора.

Исследование ликвора в диагностике БАС является одним из вспомогательных методов. Помимо общего анализа ликвора в диагностике БАС могут использоваться уровни нейрофиламентов. Наиболее изученными субъединицами нейрофиламентов в диагностике БАС являются легкие и тяжелые фосфорилированные цепи, используемые для оценки степени нейродегенерации. Пока неясно, может ли данный показатель достоверно отражать степень эффективности проводимого лечения, как, например, при оценке терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, однако подобные исследования ведутся. Уровень нейрофиламентов в сыворотке крови и ликворе может потенциально использоваться для оценки прогрессирования заболевания и его диагностики [41, 42]. Так, при высоком уровне данных субъединиц в плазме крови сокращается период выживаемости. Уровень белка TDP-43 в ликворе не ассоциирован с продолжительностью жизни, но может использоваться в диагностике заболевания [43].

Биопсия.

Биопсия служит одним из вспомогательных методов диагностики БАС. Однако биопсия скелетной мышцы, периферического нерва и других тканей не является обязательной и может использоваться в диагностике при

наличии данных, не характерных для БАС [1]. Кроме того, применение подобного вида диагностики ограничено его инвазивностью и болезненностью для пациента [39].

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС).

ТМС является одним из передовых методов диагностики БАС, особенно при обследовании пациентов, не имеющих клинических признаков поражения верхнего мотонейрона [1]. Данная методика позволяет проводить надлежащую дифференциальную диагностику между БАС и прочими заболеваниями [44]. При проведении ТМС у пациентов с БАС регистрируются изменения, которые можно условно разделить на две группы: 1) признаки гипервозбудимости моторной коры и нарушения внутрикоркового торможения, 2) признаки дегенерации моторной коры и кортико-спинальных трактов. К первой группе признаков относятся уменьшение моторного порога (МП) вызванного моторного ответа (ВМО), увеличение амплитуды ВМО, уменьшение продолжительности коркового периода молчания, уменьшение внутрикоркового торможения при регистрации феномена короткоинтервального коркового торможения и увеличение внутрикоркового облегчения; ко второй – увеличение МП, уменьшение амплитуды ВМО, увеличение латентности ВМО и времени центрального моторного проведения, нарушение проведения возбуждения при тройной стимуляции [45].

Использование различных методов ТМС позволяет ускорить постановку диагноза примерно на 8 мес. и улучшить его точность, поскольку до 88 % пациентов с категорией «возможный БАС» переходят в категорию «вероятный/достоверный БАС».

Несмотря на достаточно высокую эффективность метода, в настоящее время не существует общепринятых критериев диагностики поражения верхнего мотонейрона при БАС с его помощью и, соответственно, он не включен в диагностические критерии БАС [1].

Прочие методы.

В связи со снижением силы дыхательных мышц у пациентов с БАС (3–5 % пациентов испытывают дыхательные нарушения уже в дебюте) важной является оценка функции ды-

хания (ФД) на всех стадиях заболевания. Спирометрические исследования ФД зачастую затруднены по причине слабости мимической мускулатуры и, как следствие, невозможности следовать правилам проведения процедуры, что может привести к занижению реальных показателей. Определенное влияние оказывают и когнитивные нарушения, не позволяющие пациенту выполнять инструкции. Поэтому, согласно мировым рекомендациям, кроме периодического обязательного прохождения спирометрии, таким пациентам следует проводить ночную пульсоксиметрию, определение газового состава артериальной крови, полисомнографию, измерение носового давления и прочие сходные процедуры [46].

В связи с важностью оценки нейродегенеративного процесса бульбарной мускулатуры эффективным методом определения динамики течения заболевания является речевая диагностика. Однако единого стандарта для ее проведения не существует [47]. Наиболее распространенным речевым тестом для диагностики БАС является тест на протяжное произнесение гласных звуков (как правило «а» или «и»). На основе определенных признаков, выделенных из голоса, посредством машинной обработки детектируются речевые нарушения, характерные для БАС [48]. При этом точность алгоритмов классификации в выявлении заболевания составляет до 92,6 % [47]. В перспективе данный метод может использоваться для создания специализированных программ на базе мобильных устройств для оценки степени прогрессирования заболевания [48].

Крайне важным в диагностике и ведении пациента с боковым амиотрофическим склерозом является мультидисциплинарный подход. Американскими специалистами предложен вариант проведения телеконференций в составе мультидисциплинарной бригады для повышения качества, длительности жизни и надлежащей первичной диагностики у пациентов с БАС. Безусловно, подобный подход должен рассматриваться индивидуально, но может быть применен у пациентов, живущих далеко от учреждений здравоохранения, или у нетранспортабельных больных [49, 50]. К тому же метод телемедицины является удобным

как по мнению врачей, так и по мнению пациентов [51].

Заключение. Несмотря на большое количество различных методов диагностики бокового амиотрофического склероза, можно утверждать, что на данный момент времени ни один из них не является совершенным. Для

ускорения постановки диагноза следует, вероятно, использовать как можно большее количество доступных методов, поскольку пациенты с данной патологией могут быть либо ошибочно диагностированы, либо испытывать длительное ожидание до окончательного выявления БАС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., ред. Неврология: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1892.
2. Talbott E.O., Malek A.M., Lacomis D. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 138: 225–238. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00013-6.
3. Брюховецкий А.С., Гривцова Л.Ю. Боковой амиотрофический склероз: особенности иммунофенотипа гемопоэтических костномозговых клеток-предшественниц как возможный биомаркер ранней диагностики фатальной болезни. *Гены и клетки.* 2019; 14 (1): 72–79. DOI: 10.23868/201903010.
4. Мафтагадинова А.А., Шевченко П.П. Боковой амиотрофический склероз: клиника, современные методы диагностики и лечения. *Международный студенческий научный вестник.* 2018; 5. URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=18539> (дата обращения: 20.05.2020).
5. Рушкевич Ю.Н., Забродец Г.В., Лихачев С.А. Ультразвуковая визуализация мышц в диагностике бокового амиотрофического склероза. *Нервно-мышечные болезни.* 2014; 1: 30–36.
6. De Carvalho M., Dengler R., Eisen A., England J.D., Kaji R., Kimura J., Mills K., Mitsumoto H., Nodera H., Shefner J., Swash M. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin. Neurophysiol.* 2008; 119 (3): 497–503. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.143.
7. Первушина Е.В., Бахтиярова К.З. Сложности диагностики бокового амиотрофического склероза у больного с сахарным диабетом. *Практическая медицина.* 2017; 1 (102): 162–164.
8. Бакулин И.С., Червяков А.В., Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Захарова М.Н. Структурная и функциональная нейровизуализация при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11 (2): 76–87. DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.11.
9. Алексеева Т.М., Скрипченко Н.В., Лобзин С.В., Демешонок В.С., Юркина Е.А., Назаров В.Д., Латышев С.В. Трудности диагностики бокового амиотрофического склероза у ВИЧ-инфицированного пациента. *Журнал инфектологии.* 2018; 10 (4): 139–144. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-139-144.
10. Латышева В.Я., Табанькова Ю.В. К патогенезу и диагностике болезни двигательного нейрона (лекция). *Проблемы здоровья и экологии.* 2014; 1 (39): 20–25.
11. Benbrika S., Desgranges B., Eustache F., Viader F. Cognitive, Emotional and Psychological Manifestations in Amyotrophic Lateral Sclerosis at Baseline and Overtime: A Review. *Front Neurosci.* 2019; 13: 951. DOI: 10.3389/fnins.2019.00951.
12. Watanabe Y., Raaphorst J., Izumi Y., Yoshino H., Ito S., Adachi T., Takigawa H., Masuda M., Atsuta N., Adachi Y., Iose S., Arai K., Yokota O., Oda M., Ogino M., Ichikawa H., Hasegawa K., Kimura H., Shimizu T., Aiba I., Yabe H., Kanba M., Kusumi K., Aoki T., Hiroe Y., Watanabe H., Nishiyama K., Nomoto M., Sobue G., Beeldman E., Hanajima R., Nakashima K. Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study. *J. Neurol.* 2020; 267 (5): 1321–1330. DOI: 10.1007/s00415-019-09655-9.
13. Agah E., Saleh F., Sanjari Moghaddam H., Saghadzadeh A., Tafakhori A., Rezaei N. CSF and blood biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2018; 7: 237. DOI: 10.1186/s13643-018-0913-4.
14. Brunaud-Danel V., Moreau C., Devos D., Defebvre L. Les nouvelles voies de recherche thérapeutique dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). *Pratique Neurologique – FMC.* 2016; 7 (1): 9–15. DOI: 10.1016/j.praneu.2015.12.002.
15. Колкер И.А. Электронейромиография в дифференциальной диагностике БАС и клинически сходных синдромов на ранних стадиях заболевания. *МНЖ.* 2012; 8 (54): 185–191.

16. *Hobson-Webb L.D., Simmons Z.* Ultrasound in the diagnosis and monitoring of amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Muscle Nerve.* 2019; 60 (2): 114–123. DOI: 10.1002/mus.26487.
17. *Misawa S., Noto Y., Shibuya K., Iose S., Sekiguchi Y., Nasu S., Kuwabara S.* Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of ALS. *Neurology.* 2011; 77: 1532–1537.
18. *De Carvalho M., Kiernan M.C., Swash M.* Fasciculation in amyotrophic lateral sclerosis: origin and pathophysiological relevance. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017; 88 (9): 773–779. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315574.
19. *Pillen S., Boon A., Van Alfen N.* Muscle ultrasound. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 136: 843–853. DOI: 10.1016/B978-0-444-53486-6.00042-9.
20. *Pathak S., Caress J.B., Wosiski-Kuhn M., Milligan C., Williams D., Cartwright M.S.* A pilot study of neuromuscular ultrasound as a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2019; 59 (2): 181–186. DOI: 10.1002/mus.26360.
21. *Менделевич Е.Г., Мухамеджанова Г.Р., Богданов Э.И.* Боковой амиотрофический склероз с расширением центрального канала спинного мозга по данным магнитно-резонансной томографии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016; 8 (3): 61–65. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-61-65.
22. *Стучевская Т.Р., Тютин Л.А., Поздняков А.В., Руденко Д.И., Казаков В.М., Скородец А.А.* Признаки МРТ-поражения головного мозга у больных с классическим боковым амиотрофическим склерозом. *Педиатр.* 2016; 2: 69–77. DOI: 10.17816/PED7269-78.
23. *Klickovic U., Zampedri L., Sinclair C.D.J., Wastling S.J., Trimmel K., Howard R.S., Malaspina A., Sharma N., Sidle K., Emira A., Shah S., Yousry T.A., Hanna M.G., Greensmith L., Morrow J.M., Thornton J.S., Fratta P.* Skeletal muscle MRI differentiates SBMA and ALS and correlates with disease severity. *Neurology.* 2019; 93 (9): e895–e907. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008009.
24. *Antonescu F., Adam M., Popa C., Tuță S.* A review of cervical spine MRI in ALS patients. *J. Med. Life.* 2018; 11 (2): 123–127.
25. *Kalra S.* Magnetic Resonance Spectroscopy in ALS. *Front. Neurol.* 2019; 10: 482. DOI: 10.3389/fneur.2019.00482.
26. *Chew S., Atassi N.* Positron Emission Tomography Molecular Imaging Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol.* 2019; 10: 135. DOI: 10.3389/fneur.2019.00135.
27. *Zaccagna F., Lucignani G., Raz E., Colonnese C.* Imaging techniques in ALS. *Arch Ital Biol.* 2017; 155 (4): 142–151. DOI: 10.12871/00039829201745.
28. *Лысогорская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Ветчинова А.С.* Современные клеточные и молекулярные подходы в изучении болезней двигательного нейрона. *Неврологический журнал.* 2018; 23 (4): 160–165. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-160-165.
29. *Алемасов Н.А., Иванисенко Н.В., Иванисенко В.А.* Компьютерное предсказание патогенных свойств мутантов белка SOD1, ассоциированных с боковым амиотрофическим склерозом. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук.* 2018; 10-1: 6–10. DOI: 10.24411/2500-1000-2018-00001.
30. *Abati E., Bresolin N., Comi G., Corti S.* Silence superoxide dismutase 1 (SOD1): a promising therapeutic target for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Expert Opin Ther Targets.* 2020; 24 (4): 295–310. DOI: 10.1080/14728222.2020.1738390.
31. *Гармонов М.С.* К вопросу о диагностике и лечении бокового амиотрофического склероза. *Вселенная мозга.* 2019; 1 (2): 9–13.
32. *Скворцова В.И., Бачурин С.О., Разинская О.Д., Смирнов А.П., Ковражкина Е.А., Почигаева К.И., Нинкина Н.Н., Шелковникова Т.А., Устюгов А.А.* Новые аспекты патогенеза бокового амиотрофического склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011; 111 (2): 4–9.
33. *Trojsi F., D'Alvano G., Bonavita S., Tedeschi G.* Genetics and Sex in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): Is There a Link? *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (10): E3647. DOI: 10.3390/ijms21103647.
34. *Ishigaki S., Sobue G.* Importance of Functional Loss of FUS in FTLD/ALS. *Front. Mol. Biosci.* 2018; 5: 44. DOI: 10.3389/fmolb.2018.00044.
35. *Feneberg E., Gray E., Ansorge O., Talbot K., Turner M.R.* Towards a TDP-43-Based Biomarker for ALS and FTLD. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55: 7789–7801. DOI: 10.1007/s12035-018-0947-6.
36. *Oberstadt M., Claßen J., Arendt T., Holzer M.* TDP-43 and Cytoskeletal Proteins in ALS. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55 (4): 3143–3151. DOI: 10.1007/s12035-017-0543-1.

37. Vajda A., McLaughlin R.L., Heverin M., Thorpe O., Abrahams S., Al-Chalabi A., Hardiman O. Genetic testing in ALS: A survey of current practices. *Neurology*. 2017; 88 (10): 991–999. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003686.
38. Brenner D., Weishaupt J.H. Update on amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Curr. Opin. Neurol.* 2019; 32 (5): 735–739. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000737.
39. Campanari M.L., Bourefis A.R., Kabashi E. Diagnostic Challenge and Neuromuscular Junction Contribution to ALS Pathogenesis. *Front. Neurol.* 2019; 10: 68. DOI: 10.3389/fneur.2019.00068.
40. Марусиченко Е.А., Белякова М.С., Евтушевская А.Н., Марусиченко В.В., Евтушенко С.К., Симонян В.А., Гончарова Я.А. Особенности ранней дифференциальной диагностики бокового амиотрофического склероза. *Украинский вестник психоневрологии*. 2012; 20 (3 (72)): 119.
41. Poesen K., Van Damme P. Diagnostic and Prognostic Performance of Neurofilaments in ALS. *Front. Neurol.* 2019; 9: 1167. DOI: 10.3389/fneur.2018.01167.
42. Gagliardi D., Meneri M., Saccomanno D. Diagnostic and Prognostic Role of Blood and Cerebrospinal Fluid and Blood Neurofilaments in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of the Literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (17): 4152. DOI: 10.3390/ijms20174152.
43. Kasai T., Kojima Y., Ohmichi T., Tatebe H., Tsuji Y., Noto Y.I., Kitani-Morii F., Shinomoto M., Allsop D., Mizuno T., Tokuda T. Combined use of CSF NFL and CSF TDP-43 improves diagnostic performance in ALS. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019; 6 (12): 2489–2502. DOI: 10.1002/acn3.50943.
44. Van den Bos M.A.J., Geevasinga N., Higashihara M., Menon P., Vucic S. Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (11): 2818. DOI: 10.3390/ijms20112818.
45. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Чернявский А.Ю., Супонева Н.А., Захарова М.Н., Пирадов М.А. Методика выявления поражения верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе с помощью транскраниальной магнитной стимуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12 (2): 45–54. DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.7.
46. Васильев А.В., Елисеева Д.Д., Иванова М.В., Кочергин И.А., Закройщикова И.В., Брылев Л.В., Штабницкий В.А., Захарова М.Н. Методы диагностики и коррекции респираторных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12 (4): 76–85. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.11.
47. Гвоздович А.Д., Рушкевич Ю.Н., Вашкевич М.И. Детектирование бульбарных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе на основе анализа речевого сигнала. *Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники*. 2018; 116 (6): 52–58.
48. Вашкевич М.И., Гвоздович А.Д., Рушкевич Ю.Н., Петровский А.А. Акустический анализ голоса для выявления речевых нарушений при боковом амиотрофическом склерозе. *Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники*. 2018; 117 (7): 64–68.
49. Haulman A., Geronimo A., Chahwala A., Simmons Z. The Use of Telehealth to Enhance Care in ALS and other Neuromuscular Disorders. *Muscle Nerve*. 2020; 61 (6): 682–691. DOI: 10.1002/mus.26838.
50. Klavžar P., Koritnik B., Leonardi L., Dolenc Grošelj L., Kirbiš M., Ristić Kovačić S., Klinar P., Pohar Perme M., Zidar J. Improvements in the multidisciplinary care are beneficial for survival in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): experience from a tertiary ALS center. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020; 21 (3-4): 203–208. DOI: 10.1080/21678421.2020.1746809.
51. Helleman J., Kruitwagen E.T., van den Berg L.H., Visser-Meily J.M.A., Beelen A. The current use of telehealth in ALS care and the barriers to and facilitators of implementation: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020; 21 (3-4): 167–182. DOI: 10.1080/21678421.2019.1706581.

Поступила в редакцию 20.01.2020; принята 01.03.2020.

Авторский коллектив

Платова Юлия Александровна – врач-невролог, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; e-mail: platova-yuliya@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-8586-1835.

Жаринова Наталья Олеговна – студент 6 курса, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432970, Россия, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42; e-mail: natascorpio73@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0140-9994.

Образец цитирования

Платова Ю.А., Жаринова Н.О. Современная диагностика бокового амиотрофического склероза. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 8–20. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-8-20.

MODERN DIAGNOSTICS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Yu.A. Platova¹, N.O. Zharinova²

¹ Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The purpose of this review is to systematize data on the diagnostics of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), taking into account international practices in the application of various methods and their efficacy evaluation. For practical application research methods are divided into separate groups. Information from electronic libraries Pubmed, eLIBRARY and Elsevier was used as reference sources.

Electromyography (EMG) is still the main method used in ALS diagnostics. It can be effectively combined with other tests. The combined use of ultrasound and EMG increases the number of patients with a reliably detected ALS.

MRI allows the differential diagnosis of ALS with diseases that can feign the illness. Co-use of various neuroimaging methods can increase the accuracy of ALS diagnostics up to 90 %. The major part of sporadic and familial morbidity is associated with SOD1, C9orf72, TARDBP (TDP-43), and FUS gene mutations. There is still no consensus what mutations should be tested in patients during ALS diagnostics. A series of biochemical analyzes and tests for autoimmune diseases during ALS diagnostics is necessary for proper differential exclusion. Liquor test can be used to assess the neurofilament level and it is also an auxiliary method to diagnose and assess the disease development. Tissue biopsy, as an ALS diagnostic method, is rarely used due to its invasiveness; it is mainly administered in case of atypical symptoms. A promising method in ALS diagnostics is transcranial magnetic stimulation, which allows to fasten the diagnosis. However, at present this procedure is not included in the diagnostic criteria for ALS. Evaluation of respiratory and speech functions is necessary both in diagnosis and management of ALS patients. Thus, ALS patients require a multidisciplinary approach and combined diagnostic techniques for timely diagnosis.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, neurodegeneration, neuroimaging, electromyography, ALS diagnostics.

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

References

1. Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I., red. *Nevrologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Neurology: National guidelines]. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1892 (in Russian).
2. Talbott E.O., Malek A.M., Lacomis D. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 138: 225–238. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00013-6.
3. Bryukhovetskiy A.S., Grivtsova L.Yu. Bokovoy amiotroficheskiy skleroz: osobennosti immunofenotipa gemopoieticheskikh kostnomozgovykh kletok-predshestvenits kak vozmozhnyy biomarker ranney diagnostiki fatal'noy bolezni [Amyotrophic lateral sclerosis: characteristics of the immunophenotype of hematopoietic precursor cells as a potential biomarker for early diagnostics of fatal disease]. *Geny i kletki.* 2019; 14 (1): 72–79. DOI: 10.23868/201903010 (in Russian).
4. Maftagadinova A.A., Shevchenko P.P. Bokovoy amiotroficheskiy skleroz: klinika, sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya [Amyotrophic lateral sclerosis: clinical picture, modern methods of diagnostics and treatment]. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik.* 2018; 5. Available at: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=18539> (assessed: 20.05.2020) (in Russian).
5. Rushkevich Yu.N., Zabrodets G.V., Likhachev S.A. Ul'trazvukovaya vizualizatsiya myshts v diagnostike bokovogo amiotroficheskogo skleroza [Ultrasound muscle imaging in amyotrophic lateral sclerosis diagnostics]. *Nervno-myshechnye bolezni.* 2014; 1: 30–36 (in Russian).

6. De Carvalho M., Dengler R., Eisen A., England J.D., Kaji R., Kimura J., Mills K., Mitsumoto H., Nodera H., Shefner J., Swash M. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin. Neurophysiol.* 2008; 119 (3): 497–503. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.143.
7. Pervushina E.V., Bakhtiyarova K.Z. Slozhnosti diagnostiki bokovogo amiotroficheskogo skleroza u bol'nogo s sakharnym diabetom [Difficulties in amyotrophic lateral sclerosis diagnostics in patients with diabetes mellitus]. *Prakticheskaya meditsina.* 2017; 1 (102): 162–164 (in Russian).
8. Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Kremneva E.I., Konovalov R.N., Zakharova M.N. Strukturnaya i funktsional'naya neyrovizualizatsiya pri bokovom amiotroficheskom skleroze [Structural and functional neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2017; 11 (2): 76–87. DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.11 (in Russian).
9. Alekseeva T.M., Skripchenko N.V., Lobzin S.V., Demeshonok V.S., Yurkina E.A., Nazarov V.D., Lapin S.V. Trudnosti diagnostiki bokovogo amiotroficheskogo skleroza u VICH-infitsirovannogo patsienta [Difficulties in amyotrophic lateral sclerosis diagnostics in HIV-infected patients]. *Zhurnal infektologii.* 2018; 10 (4): 139–144. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-139-144 (in Russian).
10. Latysheva V.Ya., Taban'kova Yu.V. K patogenezu i diagnostike bolezni dvigatel'nogo neyrona (lektsiya) [On pathogenesis and diagnostics of motor neuron disease (lecture)]. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2014; 1 (39): 20–25 (in Russian).
11. Benbrika S., Desgranges B., Eustache F., Viader F. Cognitive, Emotional and Psychological Manifestations in Amyotrophic Lateral Sclerosis at Baseline and Overtime: A Review. *Front Neurosci.* 2019; 13: 951. DOI: 10.3389/fnins.2019.00951.
12. Watanabe Y., Raaphorst J., Izumi Y., Yoshino H., Ito S., Adachi T., Takigawa H., Masuda M., Atsuta N., Adachi Y., Iose S., Arai K., Yokota O., Oda M., Ogino M., Ichikawa H., Hasegawa K., Kimura H., Shimizu T., Aiba I., Yabe H., Kanba M., Kusumi K., Aoki T., Hiroe Y., Watanabe H., Nishiyama K., Nomoto M., Sobue G., Beeldman E., Hanajima R., Nakashima K. Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study. *J. Neurol.* 2020; 267 (5): 1321–1330. DOI: 10.1007/s00415-019-09655-9.
13. Agah E., Saleh F., Sanjari Moghaddam H., Saghadzadeh A., Tafakhori A., Rezaei N. CSF and blood biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2018; 7: 237. DOI: 10.1186/s13643-018-0913-4.
14. Brunaud-Danel V., Moreau C., Devos D., Defebvre L. Les nouvelles voies de recherche thérapeutique dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). *Pratique Neurologique – FMC.* 2016; 7 (1): 9–15. DOI: 10.1016/j.praneu.2015.12.002.
15. Kolker I.A. Elektroneyromiografiya v differentsial'noy diagnostike BAS i klinicheski skhodnykh sindromov na rannikh stadiyakh zabolevaniya [Electroneuromyography in early differential diagnosis of ALS and clinically similar syndromes]. *MNZh.* 2012; 8 (54): 185–191 (in Russian).
16. Hobson-Webb L.D., Simmons Z. Ultrasound in the diagnosis and monitoring of amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Muscle Nerve.* 2019; 60 (2): 114–123. DOI: 10.1002/mus.26487.
17. Misawa S., Noto Y., Shibuya K., Iose S., Sekiguchi Y., Nasu S., Kuwabara S. Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of ALS. *Neurology.* 2011; 77: 1532–1537.
18. De Carvalho M., Kiernan M.C., Swash M. Fasciculation in amyotrophic lateral sclerosis: origin and pathophysiological relevance. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017; 88 (9): 773–779. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315574.
19. Pillen S., Boon A., Van Alfen N. Muscle ultrasound. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 136: 843–853. DOI: 10.1016/B978-0-444-53486-6.00042-9.
20. Pathak S., Caress J.B., Wosiski-Kuhn M., Milligan C., Williams D., Cartwright M.S. A pilot study of neuromuscular ultrasound as a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2019; 59 (2): 181–186. DOI: 10.1002/mus.26360.
21. Mendelevich E.G., Mukhamedzhanova G.R., Bogdanov E.I. Bokovoy amiotroficheskiy skleroz s rasshirenim tsentral'nogo kanala spinnoy mozga po dannym magnitno-rezonansnoy tomografii [Amyotrophic lateral sclerosis with enlargement of the central channel of the spinal cord based on magnetic resonance imaging]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2016; 8 (3): 61–65. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-61-65 (in Russian).
22. Stuchevskaya T.R., Tyutin L.A., Pozdnyakov A.V., Rudenko D.I., Kazakov V.M., Skoromets A.A. Priznaki MRT-porazheniya golovnoy mozga u bol'nykh s klassicheskim bokovym amiotroficheskim

- sklerozom [Signs of MRI-brain damage in patients with classic amyotrophic lateral sclerosis]. *Pediatr.* 2016; 2: 69–77. DOI: 10.17816/PED7269-78 (in Russian).
23. Klickovic U., Zampedri L., Sinclair C.D.J., Wastling S.J., Trimmel K., Howard R.S., Malaspina A., Sharma N., Sidle K., Emira A., Shah S., Yousry T.A., Hanna M.G., Greensmith L., Morrow J.M., Thornton J.S., Fratta P. Skeletal muscle MRI differentiates SBMA and ALS and correlates with disease severity. *Neurology.* 2019; 93 (9): e895–e907. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008009.
24. Antonescu F., Adam M., Popa C., Tuță S. A review of cervical spine MRI in ALS patients. *J. Med. Life.* 2018; 11 (2): 123–127.
25. Kalra S. Magnetic Resonance Spectroscopy in ALS. *Front. Neurol.* 2019; 10: 482. DOI: 10.3389/fneur.2019.00482.
26. Chew S., Atassi N. Positron Emission Tomography Molecular Imaging Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol.* 2019; 10: 135. DOI: 10.3389/fneur.2019.00135.
27. Zaccagna F., Lucignani G., Raz E., Colonnese C. Imaging techniques in ALS. *Arch Ital Biol.* 2017; 155 (4): 142–151. DOI: 10.12871/00039829201745.
28. Lysogorskaya E.V., Abramychева N.Yu., Vetchinova A.S. Sovremennye kletochnye i molekulyarnye podkhody v izuchenii bolezney dvigatel'nogo neyrona [Modern cellular and molecular approaches to motor neuron disease study]. *Nevrologicheskiy zhurnal.* 2018; 23 (4): 160–165. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-160-165 (in Russian).
29. Alemasov N.A., Ivanisenko N.V., Ivanisenko V.A. Komp'yuternoe predskazanie patogennykh svoystv mutantov belka SOD1, assotsiirovannykh s bokovym amiotroficheskim sklerozom [Computer prediction of pathogenic properties of SOD1 protein mutants associated with amyotrophic lateral sclerosis]. *Mezhdunarodnyy zhurnal gumanitarnykh i estestvennykh nauk.* 2018; 10-1: 6–10. DOI: 10.24411/2500-1000-2018-00001 (in Russian).
30. Abati E., Bresolin N., Comi G., Corti S. Silence superoxide dismutase 1 (SOD1): a promising therapeutic target for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Expert Opin Ther Targets.* 2020; 24 (4): 295–310. DOI: 10.1080/14728222.2020.1738390.
31. Garmonov M.S. K voprosu o diagnostike i lechenii bokovogo amiotroficheskogo skleroza [On diagnostics and treatment of amyotrophic lateral sclerosis]. *Vselennaya mozga.* 2019; 1 (2): 9–13 (in Russian).
32. Skvortsova V.I., Bachurin S.O., Razinskaya O.D., Smirnov A.P., Kovrazhkina E.A., Pochigaeva K.I., Ninkina N.N., Shelkovnikova T.A., Ustyugov A.A. Novye aspekty patogeneza bokovogo amiotroficheskogo skleroza [New aspects of amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011; 111 (2): 4–9 (in Russian).
33. Trojsi F., D'Alvano G., Bonavita S., Tedeschi G. Genetics and Sex in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): Is There a Link? *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (10): E3647. DOI:10.3390/ijms21103647.
34. Ishigaki S., Sobue G. Importance of Functional Loss of FUS in FTL/ALS. *Front. Mol. Biosci.* 2018; 5: 44. DOI: 10.3389/fmolb.2018.00044.
35. Feneberg E., Gray E., Ansorge O., Talbot K., Turner M.R. Towards a TDP-43-Based Biomarker for ALS and FTL. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55: 7789–7801. DOI: 10.1007/s12035-018-0947-6.
36. Oberstadt M., Claßen J., Arendt T., Holzer M. TDP-43 and Cytoskeletal Proteins in ALS. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55 (4): 3143–3151. DOI: 10.1007/s12035-017-0543-1.
37. Vajda A., McLaughlin R.L., Heverin M., Thorpe O., Abrahams S., Al-Chalabi A., Hardiman O. Genetic testing in ALS: A survey of current practices. *Neurology.* 2017; 88 (10): 991–999. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003686.
38. Brenner D., Weishaupt J.H. Update on amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Curr. Opin. Neurol.* 2019; 32 (5): 735–739. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000737.
39. Campanari M.L., Bourefis A.R., Kabashi E. Diagnostic Challenge and Neuromuscular Junction Contribution to ALS Pathogenesis. *Front. Neurol.* 2019; 10: 68. DOI: 10.3389/fneur.2019.00068.
40. Marusichenko E.A., Belyakova M.S., Evtushevskaya A.N., Marusichenko V.V., Evtushenko S.K., Simonyan V.A., Goncharova Ya.A. Osobennosti ranney differentsial'noy diagnostiki bokovogo amiotroficheskogo skleroza [Peculiarities of ALS early differential diagnosis]. *Ukrainskiy vestnik psikhonevrologii.* 2012; 20 (3 (72)): 119 (in Russian).
41. Poesen K., Van Damme P. Diagnostic and Prognostic Performance of Neurofilaments in ALS. *Front. Neurol.* 2019; 9: 1167. DOI: 10.3389/fneur.2018.01167.

42. Gagliardi D., Meneri M., Saccomanno D. Diagnostic and Prognostic Role of Blood and Cerebrospinal Fluid and Blood Neurofilaments in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of the Literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (17): 4152. DOI: 10.3390/ijms20174152.
43. Kasai T., Kojima Y., Ohmichi T., Tatebe H., Tsuji Y., Noto Y.I., Kitani-Morii F., Shinomoto M., Allsop D., Mizuno T., Tokuda T. Combined use of CSF NfL and CSF TDP-43 improves diagnostic performance in ALS. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019; 6 (12): 2489–2502. DOI: 10.1002/acn3.50943.
44. Van den Bos M.A.J., Gevasinga N., Higashihara M., Menon P., Vucic S. Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (11): 2818. DOI: 10.3390/ijms20112818.
45. Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Chernyavskiy A.Yu., Suponeva N.A., Zakharova M.N., Piradov M.A. Metodika vyyavleniya porazheniya verkhnego motoneyrona pri bokovom amiotroficheskom skleroze s pomoshch'yu transkraniyal'noy magnitnoy stimulyatsii [Detection of upper motor neuron lesion in amyotrophic lateral sclerosis using transcranial magnetic stimulation]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2018; 12 (2): 45–54. DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.7 (in Russian).
46. Vasil'ev A.V., Eliseeva D.D., Ivanova M.V., Kochergin I.A., Zakroyshchikova I.V., Brylev L.V., Shtabnitskiy V.A., Zakharova M.N. Metody diagnostiki i korrektsii respiratornykh narusheniy pri bokovom amiotroficheskom skleroze [Diagnostics and correction of respiratory disorders in amyotrophic lateral sclerosis]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2018; 12 (4): 76–85. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.11 (in Russian).
47. Gvozdovich A.D., Rushkevich Yu.N., Vashkevich M.I. Detektirovanie bul'barnykh narusheniy pri bokovom amiotroficheskom skleroze na osnove analiza rechevogo signala [Detection of bulbar disorders in amyotrophic lateral sclerosis based on speech signal analysis]. *Doklady Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta informatiki i radioelektroniki.* 2018; 116 (6): 52–58 (in Russian).
48. Vashkevich M.I., Gvozdovich A.D., Rushkevich Yu.N., Petrovskiy A.A. Akusticheskiy analiz golosa dlya vyyavleniya rechevykh narusheniy pri bokovom amiotroficheskom skleroze [Acoustic voice analysis as means of speech disorder detection in amyotrophic lateral sclerosis]. *Doklady Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta informatiki i radioelektroniki.* 2018; 117 (7): 64–68 (in Russian).
49. Haulman A., Geronimo A., Chahwala A., Simmons Z. The Use of Telehealth to Enhance Care in ALS and other Neuromuscular Disorders. *Muscle Nerve.* 2020; 61 (6): 682–691. DOI: 10.1002/mus.26838.
50. Klavžar P., Koritnik B., Leonardis L., Dolenc Grošelj L., Kirbiš M., Ristić Kovačič S., Klinar P., Pohar Perme M., Zidar J. Improvements in the multidisciplinary care are beneficial for survival in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): experience from a tertiary ALS center. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020; 21 (3-4): 203–208. DOI: 10.1080/21678421.2020.1746809.
51. Helleman J., Kruitwagen E.T., van den Berg L.H., Visser-Meily J.M.A., Beelen A. The current use of telehealth in ALS care and the barriers to and facilitators of implementation: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020; 21 (3-4): 167–182. DOI: 10.1080/21678421.2019.1706581.

Received 20 January 2020; accepted 01 March 2020.

Information about the authors

Platova Yuliya Aleksandrovna, Neurologist, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. 432017, Russia, Ulyanovsk, Tret'ego Internatsionala Street, 7; e-mail: platova-yuliya@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-8586-1835.

Zharinova Natal'ya Olegovna, 6th-year Student, Ulyanovsk State University. 432970, Russia, Ulyanovsk, Lev Tolstoy Street, 42; e-mail: natascorpio73@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0140-9994.

For citation

Platova Yu.A., Zharinova N.O. Sovremennaya diagnostika bokovogo amiotroficheskogo skleroza [Modern diagnostics of amyotrophic lateral sclerosis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2020; 2: 8–20. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-8-20 (in Russian).

УДК 616.8-005:616-073.178:612.143:612.291
DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-21-30

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И НАРУШЕНИИ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ

Л.А. Гераскина¹, Г.Г. Шарипов²,
А.В. Фонякин¹, М.Ю. Максимова¹

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

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

Артериальная гипертония (АГ) у больных с нарушением дыхания во сне (НДС) характеризуется более высоким уровнем АД, повышенной вариабельностью и нарушением циркадного индекса (ЦИ) АД.

Цель – установить особенности изменений суточного профиля АД у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) и НДС для оптимизации антигипертензивной терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 100 пациентов с ЦВЗ, средний возраст – 65 (58,0; 74,5) лет. АГ выявлена у 92 % больных. Всем пациентам выполнено суточное мониторирование АД. НДС верифицировали методом кардиореспираторного мониторирования. Определяли индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), сатурацию и длительность эпизодов апноэ.

Результаты. При НДС умеренной и тяжелой степени (ИАГ $\geq$ 15) выявлено повышение систолического АД (САД) в течение суток, диастолического АД (ДАД) ночью ($p<0,05$), а также повышенная вариабельность САД и ДАД в ночные часы, снижение ЦИ АД у 65–70 % больных, в т.ч. повышение АД ночью у 16 % больных. Эти изменения коррелировали с тяжестью НДС (ИАГ), суммарной длительностью и глубиной десатурации ($p<0,05$).

Выводы. Для повышения эффективности лечения АГ и контроля целевого уровня АД больных с хроническими ЦВЗ необходимо обследовать на наличие НДС, особенно при выявлении ночной гипертонии.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, суточное мониторирование артериального давления, нарушение дыхания во сне.

Введение. Влияние нарушений дыхания во сне (НДС) на развитие сердечно-сосудистых заболеваний обусловлено их тесной взаимосвязью с другими известными основными факторами риска цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), среди которых особое значение имеет артериальная гипертония (АГ) [1]. Распространенность НДС в популяции особенно высока у лиц с АГ и варьирует от 30–50 до 80 % [2, 3]. К настоящему времени известно, что увеличение тяжести НДС сопровождается повышением уровня систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) [4], так как повторные эпизоды активации вегетативной нервной системы приводят к нарушению ауторегуляции сердечно-сосудистых рефлексов и нестабильности АД вплоть до стойкого повышения АД во время сна [5, 6]. Утрата физиологического ночного снижения и повы-

шенная вариабельность АД также характерны для пациентов с НДС, что оказывает неблагоприятное влияние на прогноз сердечно-сосудистых осложнений [7, 8].

Цель исследования. Установить особенности изменений суточного профиля АД у больных хроническими ЦВЗ и НДС для оптимизации антигипертензивной терапии.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с хроническими ишемическими ЦВЗ, находившиеся на лечении во 2-м неврологическом отделении ФГБНУ НЦН.

Критерии включения: хронические ЦВЗ (дисциркуляторная энцефалопатия I–II стадии, последствия перенесенного ишемического инсульта давностью не менее 6 мес.), возраст старше 18 лет, подписание информированного согласия.

Критерии исключения: существенные ограничения самообслуживания в повседневной жизни (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 3 балла и более), выраженные когнитивные расстройства (оценка по шкале МоСА менее 26 баллов в сочетании с социальной дезадаптацией и необходимостью в постороннем уходе), острая респираторная патология, хронические заболевания легких и дыхательная недостаточность III–IV степени, нарушения носового дыхания, кардиальные и другие соматические заболевания в стадии обострения либо декомпенсации, отказ от участия в исследовании.

В исследование было включено 100 больных: 50 мужчин и 50 женщин. Средний возраст составил 65 (58,0; 74,5) лет. АГ выявлена у 92 % больных, атеросклероз брахиоцефальных артерий – у 94 %, стабильные формы ИБС (стенокардия напряжения 1–2 функционального класса, постинфарктный кардиосклероз) – у 31 % пациентов. Хроническая сердечная недостаточность I–II стадии диагностирована у 54 % пациентов, сахарный диабет 2 типа – у 19 %. Ранее острое нарушение мозгового кровообращения перенесли 37 % больных, на момент исследования они не нуждались в посторонней помощи (неинвалидизирующий инсульт), оценка по модифицированной шкале Рэнкина варьировала в диапазоне от 0 до 2 баллов.

Верификация НДС осуществлялась методом кардиореспираторного мониторинга (КРМ) с использованием регистратора КТ-04-ЗР(М) («ИНКАРТ», Санкт-Петербург). Запись проводилась ночью, в период с 22:00 до 07:00. Тяжесть синдрома НДС оценивали с помощью индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), который отражает среднее количество событий дыхательных нарушений за 1 час сна. Значения ИАГ от 5 до 14 соответствовали легкой степени НДС, от 15 до 29 – средней степени, от 30 – тяжелой степени. ИАГ менее 5 означает отсутствие НДС [9]. Также оценивали длительность эпизодов и степень десатурации артериальной крови во время эпизодов НДС.

Циркадный профиль АД изучали методом суточного мониторинга АД (СМАД) с помощью носимого монитора МДП-НС-02с «ВОСХОД» (ООО «ДМС Передовые техноло-

гии», Россия). Запись проводилась в течение 24 ч, дневное время включало период от 07:00 до 23:00, ночное – от 23:00 до 07:00. Интервал измерения АД – 30 мин. Первые три измерения исключались из дальнейшего анализа.

Анализировали средние, максимальные и минимальные значения уровня САД, ДАД и пульсового АД (ПАД). Эти показатели оценивали отдельно за суточный период (АДсут), дневные (АДд) и ночные (АДн) часы. Определяли величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД. Рассчитывали циркадный индекс (ЦИ) САД и ДАД – степень снижения АД в ночные часы по сравнению с дневными показателями [10]. Снижение на 10–20 % соответствует нормальным значениям (dipping). Также классифицировали изменения ЦИ по типу: снижение в пределах 0–10 % (non-dipping), дополнительное повышение в ночные часы, т.е. ЦИ<0 (night-peaking), избыточное снижение – >20 % (over-dipping). Регистрировали вариабельность (Var) САД и ДАД в дневные и ночные часы. Нормальные значения Var-САД и Var-ДАД днем – менее 15 мм рт. ст., Var-САД ночью – менее 14 мм рт. ст., Var-ДАД ночью – менее 12 мм рт. ст. [10].

Во время исследования ранее подобранная антигипертензивная терапия не изменялась.

Статистическую обработку выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, а нескольких независимых групп – по методу Краскела–Уоллиса. При проведении корреляционного анализа применяли критерий Спирмана. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Медицинского института РУДН (протокол № 27 от 21 декабря 2017 г.).

Результаты. При КРМ у 82 % больных зарегистрированы НДС (табл. 1). В среднем значение ИАГ было равно 13 (8; 21). НДС легкой степени выявлены у 37 %, средней степени – у 33 %, тяжелой степени – у 12 % больных. Эпизоды апноэ различались по длительности и не все сопровождалась значимой десатурацией. В среднем максимальная дли-

тельность эпизода десатурации составляла 78 с, суммарная длительность эпизодов десатурации на протяжении времени сна дости-

гала 1837 с (30 мин 37 с), при этом средний уровень сатурации равнялся 92 %, минимальный – 84,2 %.

Таблица 1

Table 1

Характеристика НДС (по данным КРМ)

Characteristics of sleep disordered breathing (SDB) (according to cardiorespiratory monitoring)

Параметр Parameter	Min-max	Me (25 %; 75 %)
ИАГ AHI	1–65	13 (8; 21)
НДС, количество эпизодов SDB, number of events	9–525	90 (49; 156)
НДС с гипоксемией, количество эпизодов SDB with hypoxemia, number of events	0–365	39 (12; 82)
Средняя сатурация крови O ₂ , % Average oxygen saturation level, %	85,7–94,1	91,95 (91,0; 92,6)
Минимальная сатурация крови O ₂ , % Minimal oxygen saturation level, %	50,6–90,4	84,15 (81,45; 86,80)
Максимальная сатурация крови O ₂ , % Maximum oxygen saturation level, %	88,1–95,7	93,6 (93,0; 94,3)
Суммарная длительность эпизодов десатурации, с Total duration of desaturation events, sec	7–23250	1837 (626,5; 3345,0)
Средний минимальный уровень O ₂ в эпизодах десатурации, % Average minimal oxygen level during desaturation events, %	77,0–92,9	88,75 (87,80; 89,95)

Общие показатели СМАД у большинства больных во время исследования были в пределах нормальных величин, отмечено увеличение значений АД в верхнем квартиле (Q3) у лиц с умеренной/тяжелой степенью НДС (САД_д≥135 мм рт. ст., САД_н≥120 мм рт. ст. и ДАД_н≥80 мм рт. ст.). Поэтому для дальнейшего анализа больных разделили на 2 группы: 1-я группа (n=51) – больные с ИАГ от 0 до 14, 2-я группа (n=43) – больные с ИАГ от 15 (табл. 2, 3).

Показатели САД, САД_д, САД_н и ДАД_н были выше во 2-й группе (p<0,05). Средние значения величины и скорости утреннего подъема АД между группами были сопоставимы, однако во 2-й группе отмечено расширение диапазона показателей от отрицательных до положительных значений. При этом отрицательные значения показывают, что ночью САД и ДАД были выше, чем в утренние

часы, при пробуждении, что нашло подтверждение в изменениях ЦИ.

В среднем показатели ЦИ САД и ЦИ ДАД были сопоставимы в обеих группах (табл. 3), наиболее часто отмечалось снижение степени ночной редукции АД в пределах 0–10 % (non-dipping). Во 2-й группе по сравнению с 1-й группой чаще (20 и 14 % соответственно) регистрировали ЦИ ДАД<0 (night-peaking), что говорит о повышении ДАД в ночные часы. ЦИ ДАД>20 (over-dipping) чаще выявлялся в 1-й группе (16 vs 7 %). Повышенная вариабельность САД в дневные часы зарегистрирована у каждого третьего/четвертого пациента в обеих группах. В ночные часы повышенная вариабельность АД в 2 раза чаще выявлялась во 2-й группе (САД – p=0,08; ДАД – p<0,05). При корреляционном анализе выявлена статистически значимая прямая взаимосвязь САД и ПАД в течение суток, ДАД_н и вариабельно-

сти САДн и ДАДн с ИАГ (основная характеристика тяжести НДС). Также ночные показатели САД, ПАД, ДАД и вариабельности САД положительно коррелировали с суммарной длительностью эпизодов десатурации и отри-

цательно – с минимальным уровнем сатурации артериальной крови кислородом ($p < 0,05$). Соответственно, ЦИ САД и ЦИ ДАД обнаружили сходную взаимосвязь ($p < 0,05$) с длительностью и глубиной десатурации в эпизодах НДС.

Таблица 2

Table 2

Показатели СМАД в зависимости от тяжести НДС
24-hour BP monitoring indicators depending on SDB severity

Параметр Parameter	1-я группа, n=51 Group 1, n=51	2-я группа, n=43 Group 2, n=43	p
САД, мм рт. ст. SBP, mm Hg	120 (112; 131)	124 (119; 136)	0,026
ДАД, мм рт. ст. DBP, mm Hg	73 (69; 79)	76 (70; 81)	0,243
ПАД, мм рт. ст. Pulse pressure, mm Hg	45 (40; 53)	48 (44; 53)	0,071
САДд, мм рт. ст. Day-time SBP, mm HG	123 (116; 132)	127 (120; 138)	0,043
ДАДд, мм рт. ст. Day-time DBP, mm Hg	78 (72; 82)	79 (72; 83)	0,501
ПАДд, мм рт. ст. Day-time pulse pressure, mm Hg	45 (39; 52)	49 (44; 54)	0,032
САДн, мм рт. ст. Night-time SBP, mm Hg	114 (105; 125)	119 (113; 128)	0,028
ДАДн, мм рт. ст. Night-time DBP, mm Hg	67 (62; 77)	72 (65; 80)	0,040
ПАДн, мм рт. ст. Night-time pulse pressure, mm Hg	44 (39; 54)	47 (43; 54)	0,090

Таблица 3

Table 3

Циркадный индекс и вариабельность АД в зависимости от тяжести НДС
Circadian rhythm (CR) and BP variability depending on SDB severity

Параметр Parameter	1-я группа (n=51) Group 1 (n=51)	2-я группа (n=43) Group 2 (n=43)	p
ЦИ САД, % CR SBP, % Число больных (%) Number of patients (%)	7 (3; 12)	7 (2; 11)	0,565
<0	7 (14)	6 (15)	
0–10 %	28 (55)	24 (59)	
10–20 %	16 (31)	11 (26)	
>20 %	-	-	

Параметр Parameter	1-я группа (n=51) Group 1 (n=51)	2-я группа (n=43) Group 2 (n=43)	p
ЦИ ДАД, % CR DBP, % Число больных (%) Number of patients (%)	10 (4; 19)	9 (5; 13)	0,191
<0	7 (14)	8 (20)	
0–10 %	21 (41)	18 (44)	
10–20 %	15 (29)	12 (29)	
>20 %	8 (16)	3 (7)	
Вар САДд, мм рт. ст. SBP variability, mm Hg Число больных (%) Number of patients (%)	12 (9; 15)	13 (11; 17)	0,245
≤15 (норма) ≤15 (norm)	39 (76)	30 (71)	
>15 (повышенная) >15 (increased)	12 (24)	12 (29)	
Вар ДАДд, мм рт. ст. DBP variability, mm Hg Число больных (%) Number of patients (%)	10 (7; 12)	11 (9; 12)	0,336
≤15 (норма) ≤15 (norm)	48 (94)	40 (95)	
>15 (повышенная) >15 (increased)	3 (6)	2 (5)	
Вар САДн, мм рт. ст. Night-time SBP variability, mm Hg Число больных (%) Number of patients (%)	11 (8; 13)	11 (9; 15)	0,197
≤14 (норма) ≤14 (norm)	44 (86)	29 (71)	0,08
>14 (повышенная) >14 (increased)	7 (14)	12 (29)	0,08
Вар ДАДн, мм рт. ст. Night-time DBP variability, mm Hg Число больных (%) Number of patients (%)	9 (7; 11)	10 (8; 13)	0,134
≤12 (норма) ≤12 (norm)	45 (88)	29 (71)	0,044
>12 (повышенная) >12 (increased)	6 (12)	12 (29)	0,044

Обсуждение. Цереброваскулярные заболевания – инсульт и сосудистая деменция – являются финальными событиями длительного влияния АГ, патогенетическая связь которой с НДС в настоящее время убедительно доказана. Повышение риска сердечно-сосудистых осложнений, включая ЦВЗ, связывают не только с абсолютным повышением АД, но и изменением его профиля в течение суток – утратой физиологического снижения АД в ночные часы и повышенной вариабельностью АД [11].

В нашем исследовании участвовали пациенты с сочетанием ЦВЗ и НДС. Во время исследования больные находились на антигипертензивной терапии, поэтому основные показатели СМАД (САД и ДАД) у многих пациентов были в пределах нормальных величин. Вместе с тем при умеренной и тяжелой степени НДС САД в течение суток, ПАД днем и ДАД ночью были выше, чем при отсутствии или легкой степени НДС, при этом уровни САД и ПАД обнаружили прямую взаимосвязь

с ИАГ, индексированным показателем тяжести НДС. Хотя в нашем исследовании различия в уровне САД и ДАД между группами с различной тяжестью НДС были небольшими – в пределах 4–5 мм рт. ст., но значимость данного факта понятна при сопоставлении с результатами исследования PROGRESS (2001), в котором было показано, что снижение АД на 9/4 мм рт. ст. у больных ЦВЗ снижает риск развития инсульта на 28 % (95 % ДИ 17–38, $p < 0,0001$) [12]. Особо отметим дополнительное повышение ПАД (самостоятельного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений) при умеренной/тяжелой степени НДС.

Другой аспект влияния НДС – изменение вариабельности АД. Наши результаты в целом совпадают с литературными данными [7, 8, 13]. Повышение вариабельности САД выявлено у 25 %, а в ночное время у 20 % больных регистрировалось повышение вариабельности САД и ДАД, которое напрямую зависело от тяжести НДС (ИАГ), а также длительности и степени десатурации крови.

Повышение вариабельности АД у больных с НДС связывают с нарушением автономной регуляции гемодинамики в ночное время [8]. У них наблюдается смещение симпатовагусного баланса в сторону симпатического преобладания и снижение тонуса блуждающего нерва [14]. Этот же механизм лежит в основе изменений циркадного профиля АД. Только у 30 % наших больных ЦИ САД и ДАД был в пределах нормы. Недостаточное снижение (non-dipping, ЦИ 0–10 %) САД наблюдалось у 56 % и ДАД – у 42 % больных. Ночная гипертония (night-picking, ЦИ < 0) по САД наблюдалась у 14 %, по ДАД – у 16 % больных. При этом избыточное снижение (over-dipping, ЦИ > 20) отмечалось у 12 % больных только по ДАД, а именно избыточное ночное снижение ДАД ассоциируется с ухудшением мозгового кровотока [15]. Вообще, тип over-dipping говорит о выраженной симпатической активации в дневное время и нивелировании ее в ночные часы. При НДС симпатическая активация в ночное время сохраняется, что обусловлено повторяющимися эпизодами апноэ и гипоксемии. Поэтому доля пациентов с суточным профилем АД over-dipping оказывается меньше, чем в популяции.

В целом у половины наших больных наблюдалось недостаточное снижение АД либо его повышение в ночное время, что согласуется с данными литературы [7, 8]. Более того, полагают, что выявление профиля СМАД по типу night-peaking может быть показанием к дополнительному обследованию пациента с целью верификации обструктивного апноэ сна [16].

Другая сторона проблемы – качество лечения АГ и достижение целевых значений АД [17]. В группе умеренной/тяжелой степени НДС показатели САД, ПАД и ДАД были выше, что отражает худший контроль АД в процессе антигипертензивной терапии. В связи с этим актуальным является обследование пациентов с резистентной и рефрактерной АГ на наличие НДС.

Клиническое значение исследований профиля АД при НДС становится понятным, если учитывать позитивное влияние СРАР-терапии на течение АГ, в т.ч. и при резистентной АГ [18]. Martinez-Garcia и соавт. (2013) в рандомизированном контролируемом исследовании показали эффективность СРАР-терапии в течение 12 нед. у пациентов с резистентной АГ и умеренной/тяжелой степенью НДС (ИАГ ≥ 15): снизилось ДАД с улучшением профиля АД, в частности в виде снижения АД в ночные часы [19]. Установлено также позитивное влияние СРАР-терапии в течение 6 мес. на состояние сердечно-сосудистой системы у больных среднего возраста с АГ и синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени в виде снижения АД, нормализации суточных колебаний АД и обратного ремоделирования сердца [20].

Заключение. Таким образом, у больных с хроническими ЦВЗ наличие НДС сопряжено с дополнительным повышением САД в течение суток, ПАД в дневные и ДАД в ночные часы, а также с повышенной вариабельностью АД в ночные часы, что напрямую связано со степенью тяжести НДС, длительностью и глубиной десатурации артериальной крови. У 65–70 % пациентов наблюдается редукция степени ночного снижения АД. Для повышения эффективности антигипертензивной терапии и контроля целевого уровня АД целесообразно своевременно обследовать больных ЦВЗ на наличие НДС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Sharma S., Culebras A. Sleep apnea and stroke. *Stroke Vasc. Neurol.* 2016; 19 (1): 185–191. DOI: 10.1136/svn-2016-000038.
2. Смольянинов С.В., Лышова О.В., Кулакова А.А. Диагностика и лечение нарушений дыхания во сне у больных терапевтического стационара. *Вестник современной клинической медицины.* 2017; 10 (4): 64–68. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(4).64-68.
3. Durán-Cantolla J., Aizpuru F., Montserrat J.M., Ballester E. Spanish Sleep and Breathing Group Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010; 341: 5991. DOI: 10.1136/bmj.c5991. PMID: 21106625.
4. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA.* 2000; 283 (14): 1829–1836. DOI: 10.1001/jama.283.14.1829.
5. Parati G., Di Rienzo M., Bonsignore M.R. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J. Hypertens.* 1997; 15 (12 pt 2): 1621–1626. DOI: 10.1097/00004872-199715120-00063.
6. Kohler M., Stradling J.R. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010; 7 (12): 677–685. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.145.
7. Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (7): 841–858. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.069.
8. Ke X., Sun Y., Yang R. Association of 24 h-systolic blood pressure variability and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017; 17: 287. DOI: 10.1186/s12872-017-0723-y. PMID: 29212465.
9. Berry R.B., Budhiraja R., Gottlieb D.J. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep. Med.* 2012; 8 (5): 597–619. DOI: 10.5664/jcsm.2172. PMID: 23066376.
10. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М.; 1999.
11. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R., Rapicetta C., Reboldi G. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20 (2): 154–161. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.07.017.
12. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001; 358 (9287): 1033–1041. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
13. Shi J., Piao J., Liu B. Obstructive sleep apnea increases systolic and diastolic blood pressure variability in hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 2017; 22 (4): 208–212. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000259.
14. Mansukhani M.P., Kara T., Caples S.M. Chemoreflexes, sleep apnea, and sympathetic dysregulations. *Curr. Hypertens. Rep.* 2014; 16 (9): 476. DOI: 10.1007/s11906-014-0476-2.
15. Siennicki-Lantz A., Reinprecht F., Axelsson J., Elmstahl S. Cerebral Perfusion in the Elderly With Nocturnal Blood Pressure Fall. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14 (7): 715–720. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01805.x. PMID: 17594325.
16. Genta-Pereira D.C., Furlan S.F., Omote D.Q. Non-dipping Blood Pressure Patterns Predict Obstructive Sleep Apnea in Patients Undergoing Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension.* 2018; 72 (4): 979–985. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11525. PMID: 30354706.
17. Мамонтов О.В., Свиричев Ю.В., Куталаева К.Т. Особенности автономной регуляции кровообращения у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне. *Артериальная гипертензия.* 2012; 18 (6): 560–568.
18. Iftikhar I.H., Valentine C.W., Bittencourt L.R. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2014; 32: 2341–2350. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000372.
19. Martinez-Garcia M.A., Capote F., Campos-Rodriguez F. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 310 (22): 2407–2415. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.11.009. PMID: 18207454.

20. Кучмин А.Н., Казаченко А.А., Куликов А.Н. СРАР-терапия – фактор защиты сердечно-сосудистой системы у пациентов с тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во сне. Артериальная гипертензия. 2017; 23 (4): 313–324. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-4-313-324.

Поступила в редакцию 18.04.2020; принята 29.05.2020.

Авторский коллектив

Гераскина Людмила Александровна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории кардионеврологии 2-го неврологического отделения, ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80; e-mail: neurocor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1253-1082>.

Шарипов Гайратджон Гуфонович – аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8; e-mail: neurocor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9640-0900>.

Фонякин Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории кардионеврологии 2-го неврологического отделения, ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80; e-mail: neurocor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5452-2152>.

Максимова Марина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая 2-м неврологическим отделением, ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80; e-mail: neurocor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>.

Образец цитирования

Гераскина Л.А., Шарипов Г.Г., Фонякин А.В., Максимова М.Ю. Суточный профиль артериального давления при хронических цереброваскулярных заболеваниях и нарушении дыхания во сне. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 21–30. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-21-30.

24-HOUR BLOOD PRESSURE PROFILE IN CHRONIC CEREBROVASCULAR DISEASES AND SLEEP-DISORDERED BREATHING

L.A. Geraskina¹, G.G. Sharipov², A.V. Fonyakin¹, M.Yu. Maksimova¹

¹ Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Arterial hypertension (AH) in patients with sleep-disordered breathing (SDB) is characterized by a higher level of blood pressure, increased variability and impaired circadian rhythm of blood pressure.

The goal of the paper is to establish the changes in 24-hour blood pressure profile in patients with chronic cerebrovascular diseases and sleep-disordered breathing to optimize antihypertensive therapy.

Materials and Methods. The trial enrolled 100 patients with chronic cerebrovascular diseases; the average age was 65 years (58.0; 74.5). Arterial hypertension was detected in 92 % of patients. All patients underwent 24-hour blood pressure monitoring. Cardiorespiratory monitoring was performed to verify sleep-disordered breathing. The authors also determined Apnea Hypopnea Index (AHI), saturation, and the duration of apnea episodes.

Results. Patients with moderate and severe sleep-disordered breathing (AHI≥15) demonstrated an increased systolic blood pressure (SBP) within 24 hours, an increased diastolic blood pressure (DBP) at night ($p<0.05$), as well as increased SBP and DBP variability at night. A decrease in circadian rhythm of blood pressure was observed in 65–70 % of patients, including 16 % of patients with increased night-time blood pressure. These changes correlated with the severity of sleep-disordered breathing (AHI), total desaturation duration and depth ($p<0.05$).

Conclusion. To increase the effectiveness of AH treatment and to control the target BP level in patients with chronic cerebrovascular diseases, it is necessary to find out whether patients suffer from sleep-disordered breathing, especially if night-time hypertension is detected.

Keywords: cerebrovascular diseases, 24-hour blood pressure monitoring, sleep-disordered breathing.

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

References

1. Sharma S., Culebras A. Sleep apnea and stroke. *Stroke Vasc. Neurol.* 2016; 19 (1): 185–191. DOI: 10.1136/svn-2016-000038.
2. Smol'yaninov S.V., Lyshova O.V., Kulakova A.A. Diagnostika i lechenie narusheniy dykhaniya vo sne u bol'nykh terapevticheskogo stacionara [Diagnosis and treatment of sleep breathing disorders in medical hospital patients]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2017; 10 (4): 64–68. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(4).64-68 (in Russian).
3. Durán-Cantolla J., Aizpuru F., Montserrat J.M., Ballester E. Spanish Sleep and Breathing Group Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010; 341: 5991. DOI: 10.1136/bmj.c5991. PMID: 21106625.
4. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA.* 2000; 283 (14): 1829–1836. DOI: 10.1001/jama.283.14.1829.
5. Parati G., Di Rienzo M., Bonsignore M.R. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J. Hypertens.* 1997; 15 (12 pt 2): 1621–1626. DOI: 10.1097/00004872-199715120-00063.
6. Kohler M., Stradling J.R. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010; 7 (12): 677–685. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.145.
7. Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (7): 841–858. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.069.
8. Ke X., Sun Y., Yang R. Association of 24 h-systolic blood pressure variability and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017; 17: 287. DOI: 10.1186/s12872-017-0723-y. PMID: 29212465.
9. Berry R.B., Budhiraja R., Gottlieb D.J. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep. Med.* 2012; 8 (5): 597–619. DOI: 10.5664/jcsm.2172. PMID: 23066376.
10. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. *Monitorirovanie arterial'nogo davleniya: metodicheskie aspekty i klinicheskoe znachenie* [Blood pressure monitoring: methodological aspects and clinical importance]. Moscow; 1999 (in Russian).
11. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R., Rapisetta C., Reboli G. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20 (2): 154–161. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.07.017.
12. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001; 358 (9287): 1033–1041. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
13. Shi J., Piao J., Liu B. Obstructive sleep apnea increases systolic and diastolic blood pressure variability in hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 2017; 22 (4): 208–212. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000259.
14. Mansukhani M.P., Kara T., Caples S.M. Chemoreflexes, sleep apnea, and sympathetic dysregulations. *Curr. Hypertens. Rep.* 2014; 16 (9): 476. DOI: 10.1007/s11906-014-0476-2.
15. Siennicki-Lantz A., Reinprecht F., Axelsson J., Elmstahl S. Cerebral Perfusion in the Elderly With Nocturnal Blood Pressure Fall. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14 (7): 715–720. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01805.x. PMID: 17594325.
16. Genta-Pereira D.C., Furlan S.F., Omote D.Q. Non-dipping Blood Pressure Patterns Predict Obstructive Sleep Apnea in Patients Undergoing Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension.* 2018; 72 (4): 979–985. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11525. PMID: 30354706.
17. Mamontov O.V., Sviryaev Yu.V., Kitaleva K.T. Osobennosti avtonomnoy regulyatsii krovoobrashcheniya u bol'nykh arterial'noy gipertenzii s sindromom obstruktivnogo apnoe/gipopnoe vo sne [Autonomic circulatory control in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome]. *Arterial'naya gipertenziya.* 2012; 18 (6): 560–568 (in Russian).
18. Iftikhar I.H., Valentine C.W., Bittencourt L.R. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2014; 32: 2341–2350. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000372.

19. Martinez-Garcia M.A., Capote F., Campos-Rodríguez F. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310 (22): 2407–2415. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.11.009. PMID: 18207454.
20. Kuchmin A.N., Kazachenko A.A., Kulikov A.N. CPAP-terapiya – faktor zashchity serdechno-sosudistoy sistemy u patsientov s tyazhelyoy stepen'yu sindroma obstruktivnogo apnoe vo sne [CPAP-therapy as a protective cardiovascular factor in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2017; 23 (4): 313–324. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-4-313-324 (in Russian).

Received 18 April 2020; accepted 29 May 2020.

Information about the authors

Geraskina Lyudmila Aleksandrovna, Doctor of Sciences (Medicine), Leading Researcher, Cardiac Neurology Laboratory, 2nd Neurological Department, Research Center of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe Avenue, 80; e-mail: neurocor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1253-1082>.

Sharipov Gayratdzhon Gufonovich, Post-graduate Student, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery named after Yu.S. Martynov, Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay Street, 8; e-mail: neurocor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9640-0900>.

Fonyakin Andrey Viktorovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Leading Researcher, Head of Cardiac Neurology Laboratory, 2nd Neurological Department, Research Center of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe Avenue, 80; e-mail: neurocor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5452-2152>.

Maksimova Marina Yur'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the 2nd Neurological Department, Scientific Center of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe Avenue, 80; e-mail: neurocor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>.

For citation

Geraskina L.A., Sharipov G.G., Fonyakin A.V., Maksimova M.Yu. Sutochnyy profil' arterial'nogo davleniya pri khronicheskikh tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh i narushenii dykhaniya vo sne [24-hour blood pressure profile in chronic cerebrovascular diseases and sleep-disordered breathing]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 2: 21–30. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-21-30 (in Russian).

УДК 616.596-002.828

DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-31-37

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К УГЛЕВОДАМ ПРИ ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫМИ АНТИМИКОТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

И.Ю. Ермолаева, А.С. Нестеров

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

Онихомикозы представляют собой давнюю проблему с неубывающей актуальностью. Эффективная терапия больных онихомикозом представляет собой сложную задачу. Трудности лечения обусловлены наличием генетически детерминированной устойчивости микромицетов к препаратам и приобретенной резистентностью. При тотальном или множественном поражении ногтевых пластин проводится терапия системными антимикотическими препаратами. Проблема гепатотоксичности системных антимикотиков известна, однако особенности изменений у больных онихомикозами с нарушенной толерантностью к углеводам остаются малоизученными.

Цель работы – изучение функциональных изменений основных показателей гепатобилиарной системы у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам на фоне антимикотической терапии.

Материалы и методы. Отобрана группа из 11 пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам, которым было проведено биохимическое исследование крови до лечения пероральными антимикотическими препаратами и через месяц после его начала. При первичном обследовании у 4 больных выявлено незначительное повышение общего билирубина и ALT, остальные показатели находились в пределах нормы. Пациенты принимали системные противогрибковые препараты с учетом выявленной чувствительности возбудителей.

Результаты. На фоне терапии антимикотическими препаратами у всех пациентов наблюдалось статистически значимое повышение печеночных проб.

Выводы. Выявленные изменения состояния гепатобилиарной системы, подвергающейся выраженной нагрузке при применении системных антимикотических препаратов, позволяют разработать алгоритм диагностики и терапии онихомикозов у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам.

Ключевые слова: онихомикоз, нарушение толерантности к глюкозе, печеночные пробы.

Введение. Онихомикозы – грибковые инфекции ногтей – представляют собой давнюю проблему с неубывающей актуальностью [1, 2]. Заболеваемость населения России онихомикозами составляет не менее 5–15 % и определяется различными факторами, включая экологические и социальные, а также индивидуальными особенностями организма, такими как пол, возраст, состояние сосудистой, иммунной и эндокринной систем [3–8].

Возбудителями онихомикозов могут быть дерматофиты, дрожжеподобные и плесневые грибы [4, 5, 9, 10]. Роль многих грибов как возможных возбудителей онихомикоза в настоящее время до конца не установлена, однако не подлежит сомнению тот факт, что основными

возбудителями онихомикозов являются дерматомицеты, на долю которых приходится около 80–90 % случаев заболевания [2, 3, 6, 11]. Вторыми по частоте встречаемости возбудителями онихомикозов являются *Candida spp.*, их доля составляет 5–10 %. Среди плесневых грибов в ногтевых пластинках чаще выявляются следующие виды: *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium spp.* [1, 4, 7, 12].

Ведущими предрасполагающими к онихомикозу факторами являются периферические ангиопатии любой этиологии (21 %), ожирение (17 %) и различные деформации стопы (15 %). Четвертый (8 %) по значимости фактор – сахарный диабет (СД), при котором

распространенность заболевания возрастает в 3 раза [3, 4, 8, 13].

Ежегодная заболеваемость СД составляет 4–5 %. К началу XXI в. в мире было зарегистрировано более 151 млн больных СД 2-го типа, что составило 85–90 % от общего количества больных сахарным диабетом [6–9].

Масштабность проблемы тем более значительна, что, наряду с официально зарегистрированными случаями СД 2-го типа, у значительной части населения диагноз не установлен.

Согласно техническому отчету ВОЗ, в понятие преддиабета, или ранних нарушений углеводного обмена, входят нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак. По данным эпидемиологических исследований, в мире 314 млн чел. имеют преддиабет (8–14 % взрослой популяции), через 20 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн [7–9]. Эти пациенты также имеют высокий риск неблагоприятных клинических исходов [5, 6, 11].

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention), каждый четвертый взрослый больной диабетом не знает о наличии у него заболевания. Исследования на наличие СД обычно проводятся только при клиническом подозрении на болезнь. В результате сахарный диабет 2-го типа часто не диагностируется, пока не станут очевидными поздние осложнения [9, 14].

Эффективная терапия больных онихомикозом представляет собой сложную задачу. Трудности лечения обусловлены наличием генетически детерминированной устойчивости микромицетов к препаратам и приобретенной резистентности. Согласно клиническим рекомендациям по лечению больных с заболеваниями кожи, при тотальном или множественном поражении ногтевых пластин проводится терапия системными антимикотическими препаратами. Показано, что многие антифунгальные средства метаболизируются с использованием системы цитохрома P450 и CYP3A4 печени, что приводит к прогрессирующему гепатотоксичному эффекту [12, 14].

Проблема гепатотоксичности системных антимикотиков известна, однако особенности

этих изменений у больных онихомикозами с нарушенной толерантностью к углеводам остаются малоизученными.

Цель исследования. Изучить функциональные изменения основных показателей гепатобилиарной системы у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам на фоне антимикотической терапии.

Материалы и методы. Под наблюдением в ГУЗ ОККВД г. Ульяновска находилось 38 пациентов (28 женщин и 10 мужчин) с диагнозом онихомикоза, у которых были выявлены один или несколько признаков нарушения углеводного обмена (избыточная масса тела, кожный зуд, кандидоз, высокий уровень глюкозы в одном из исследований в анамнезе, жажда, упадок сил, сонливость, полиурия). Возраст обследованных составлял 45–65 лет.

На основании оценки степени тяжести онихомикоза (индекс КИОТОС) было выявлено, что у больных с НТГ достоверно чаще встречаются поражения ногтевых пластин с КИОТОС 13–16 баллов – 68,3 % случаев (рис. 1). КИОТОС 13–16 баллов свидетельствует об обширном вовлечении пластинки ногтя в патологический процесс, что требует длительного лечения системными препаратами. Кроме того, 11,1 % больных с КИОТОС 17–20 баллов и 4,8 % пациентов с КИОТОС 21–30 баллов нуждаются в комбинированной терапии с применением кератолитиков или удалением ногтевой пластинки. Из оставшихся 20 чел. у 12,7 % КИОТОС был равен 4–6 баллам, у 1,6 % – 7–9 баллам и у 1,6 % – 10–12 баллам.

Все больные были направлены на обследование к врачу-эндокринологу, где был проведен тест на толерантность к углеводам и определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c), который является интегральным показателем гликемии за последние 2–3 мес.

При сборе анамнеза заболевания также удалось установить, что 27 чел. ранее проходили лечение системными препаратами по поводу грибкового поражения ногтевых пластин, но оно оказалось безуспешным, 4 чел. ранее не лечились и только 7 пациентов имели опыт успешного излечения в анамнезе, но через несколько лет у них наблюдался рецидив онихомикоза.

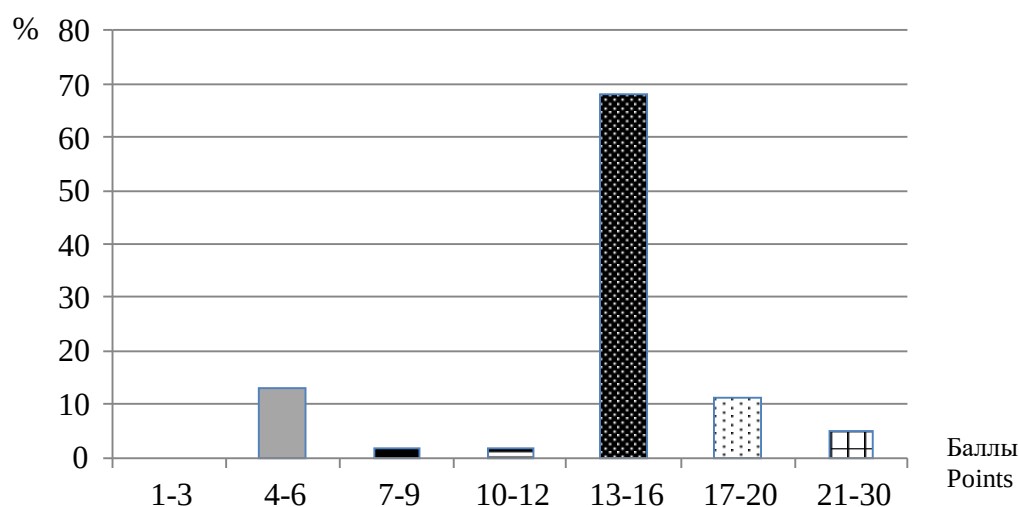


Рис. 1. Распределение больных с НТГ по степени тяжести онихомикоза, %

Fig. 1. Distribution of patients with impaired glucose tolerance by the severity of onychomycosis, %

Нарушение толерантности к глюкозе было подтверждено у 27 обследуемых (17 женщин и 10 мужчин), еще 5 пациентам выставлен диагноз СД 2-го типа. Превышение нормы гликолизированного гемоглобина диагностировано у 20 чел. (у 15 чел. с НТГ и 5 чел. с СД).

У всех пациентов с НТГ было проведено изучение этиологической структуры микромицетов (посев на селективную питательную среду Сабуро).

Результаты и обсуждение. Грибы-дерматофиты выявлены у 54,3 % обследованных пациентов с НТГ, недерматофитные микромицеты – у 45,7 %.

Из недерматофитов встречались следующие виды возбудителей: *Candida spp.* – 22,5 %, *Aspergillus spp.* – 31,7 %, *Penicillium spp.* – 12,5 %, *Aspergillus spp.* в сочетании с другими возбудителями – 33,3 % случаев (рис. 2).

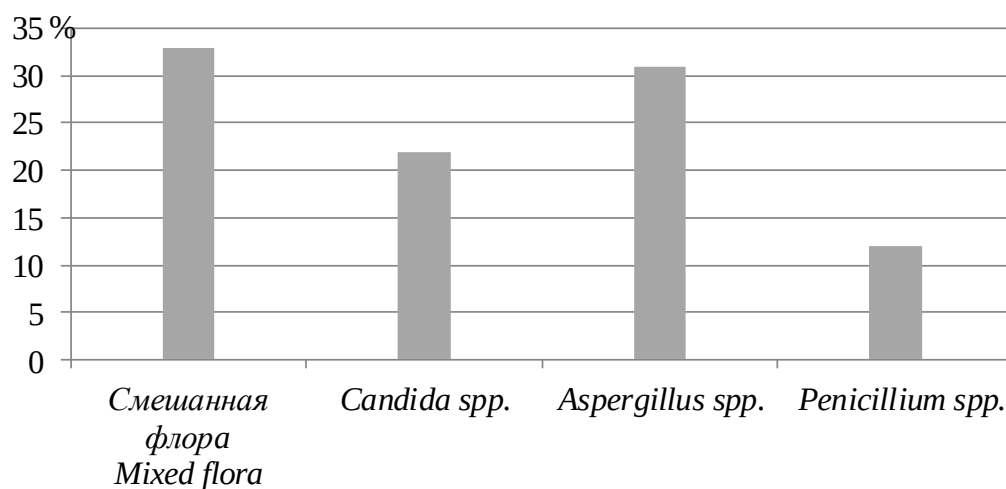


Рис. 2. Соотношение грибов-недерматофитов у больных с НТГ, %

Fig. 2. The ratio of non-dermatophyte fungi in patients with impaired glucose tolerance, %

Среди представителей плесневых грибов рода *Aspergillus* в половине случаев выделены *A. flavus*, в 24,7 % – *A. niger* и в 25,3 % – *A. fumigatus*. Следует отметить, что грибы в виде монокультуры выделены у 7 пациентов, в виде двухчленных ассоциаций – у 3 больных, трехчленных – у 2 чел.

Этой группе пациентов (12 чел.) до начала лечения системными антимикотическими препаратами было проведено биохимическое исследование крови (общий билирубин, холестерин, мочевина, ALT, AST, ЩФ). В результате первичного обследования выявлено не-

значительное повышение общего билирубина и ALT у 4 больных, остальные показатели находились в пределах нормы. У одного пациента были значительно увеличены показатели общего билирубина, холестерина и ALT, он был направлен на консультацию к терапевту, антимикотическую терапию не получал. Остальные 11 чел. принимали системные противогрибковые препараты с учетом выявленной чувствительности возбудителей. Повторное обследование проводилось через месяц от начала терапии. Результаты исследования представлены на рис. 3 и 4.

ммоль/л
mmol/l

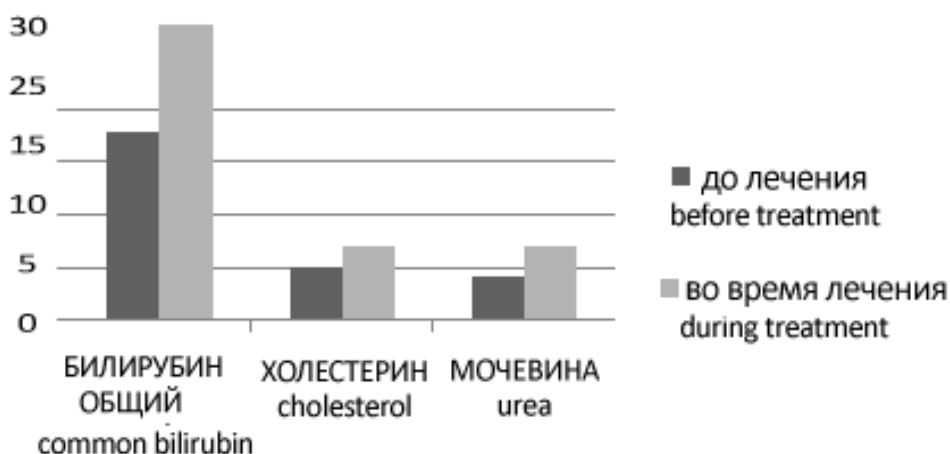


Рис. 3. Средние значения показателей общего билирубина, холестерина, мочевины, ммоль/л

Fig. 3. Average values of total bilirubin, cholesterol, and urea, mmol/l

Ед/л
Units/l

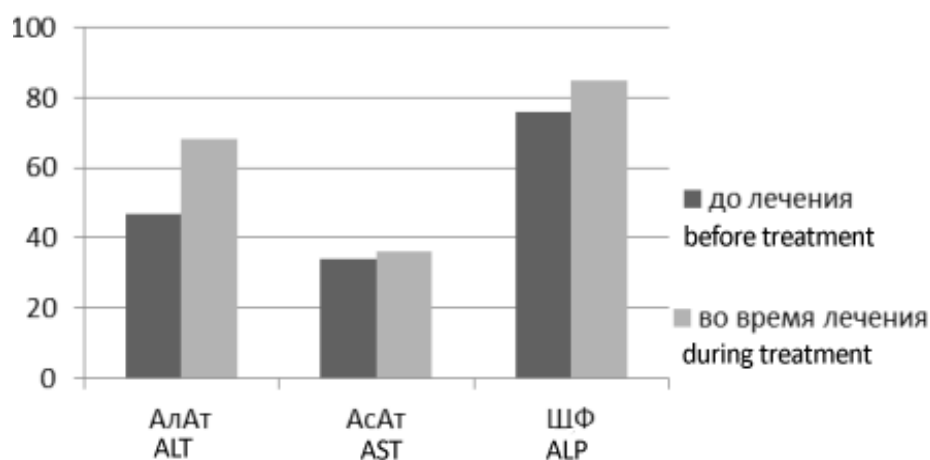


Рис. 4. Средние значения показателей ALT, AST, ЩФ, Ед/л

Fig. 4. The average values of ALT, AST, ALP, U/l

Установлено, что на фоне терапии антимикотическими препаратами у всех пациентов наблюдалось статистически значимое повышение печеночных проб.

Заключение. Выявленные изменения состояния гепатобилиарной системы, которая

подвергается выраженной нагрузке при нарушении углеводного обмена и применении системных антимикотических препаратов, позволят разработать алгоритм диагностики и терапии онихомикозов у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Баткаев Э.А., Мальгинова Л.В., Баткаева Н.В. Онихомикоз: оптимизация комплексной терапии включением кератолитического препарата «Уродерм». Москва; 2016. URL: <https://retinoids.ru/pub/articles/onihomikoz-optimizatsiya-kompleksnoi-terapii-vklucheniem-keratoliticheskogo-preparata-uroderm> (дата обращения: 15.01.2020).
2. Белоусова Т.А. Онихомикозы: особенности современного течения и рациональные терапевтические решения. Российский медицинский журнал. 2007; 19: 1383.
3. Васенова В.Ю., Бутов Ю.С. Современные возможности терапии онихомикозов. Российский медицинский журнал. 2016; 10: 623–627.
4. Динер А.В. Современные подходы в лечении микозов. Российский медицинский журнал. 2003; 17: 994.
5. Золотоева Э.И., Галстян Г.Р. Особенности течения микозов у больных сахарным диабетом. URL: <https://www.lvrach.ru/2004/06/4531427> (дата обращения: 15.01.2020).
6. Мамедов М.Н. Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Москва; 2005. URL: <http://oscardio.ru/flash/ktpi/62005/Mamedov.CVTP6-2005.P1.pdf> (дата обращения: 15.01.2020).
7. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Метформин – единственный бигуанид с широким спектром действий, рекомендованный IDF как препарат первого ряда выбора. Российский медицинский журнал. 2006; 27: 1991.
8. Потеев Н.С. Программа лечения онихомикоза у взрослых. Российский медицинский журнал. 2015; 5: 249–250.
9. Потешкина Н.Г., Мирина Е.Ю. Коррекция нарушений обмена веществ при сахарном диабете 2 типа. Российский медицинский журнал. 2010; 9: 608.
10. Sigurgeirsson B., Olafsson J.H., Steinsson J.B., Paul C., Billstein S., Evans E.G. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. Arch. Dermatol. 2002; 138 (3): 353–357.
11. Сергеев А.Ю. Опыт изучения онихомикозов, подходы к их терапии и профилактике. Российский медицинский журнал. 2011; 11: 461.
12. Sterry W., Paus R., Burgdoerfer W. Dermatology. Germany; 2006: 4–16.
13. Цыкин А.А., Ломоносов К.М. Онихомикоз: этиология, диагностика, клиника и лечение. Российский медицинский журнал. 2015; 19: 1371.
14. Random plasma glucose predicts the diagnosis of diabetes. URL: <https://www.univadis.ru/medical-news/183> (дата обращения: 15.01.2020).
15. Сергеев А.Ю., Щербо С.Н., Богущ П.Г. Успехи медицинской микологии. Москва; 2006; 8: 105–106.

Поступила в редакцию 19.01.2020; принята 25.03.2020.

Авторский коллектив

Ермолаева Ирина Юрьевна – врач-дерматовенеролог; очный аспирант кафедры инфекционных и кожно-венерологических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ulkvd9@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6276-7440>.

Нестеров Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий курсом кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: nesterov-alex@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9844-3237>.

Образец цитирования

Ермолаева И.Ю., Нестеров А.С. Изучение функциональных показателей гепатобилиарной системы у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам при терапии системными антимикотическими препаратами. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 31–37. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-31-37.

STUDY OF HEPATOBILIARY SYSTEM FUNCTIONAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH IMPAIRED CARBOHYDRATE TOLERANCE UNDER SYSTEMIC ANTIMYCOTIC THERAPY

I.Yu. Ermolaeva, A.S. Nesterov

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Onychomycosis is a long-standing challenging problem. Effective treatment of patients with onychomycosis is a difficult task. Genetically determined resistance of micromycetes to drugs and acquired resistance contribute to problematic treatment. Systemic antimycotic therapy is conducted in case of total or multiple lesions of ungual plates. The problem of hepatotoxicity of systemic antimycotics is known; however, lesion pattern in patients with onychomycosis and impaired carbohydrate tolerance are still understudied.

The purpose of the work is to study functional changes in the main indicators of the hepatobiliary system in patients with impaired carbohydrate tolerance under antimycotic therapy.

Materials and Methods. The study enrolled 11 patients with impaired carbohydrate tolerance. They underwent a biochemical blood test before treatment with oral antimycotic drugs and a month after treatment onset. At presentation, 4 patients revealed a slight increase in total bilirubin and ALT; other findings were normal. Patients took systemic antifungal drugs, providing for the identified sensitivity of pathogens.

Results. All patients under antimycotic therapy demonstrated a statistically significant increase in liver tests. Conclusion. The revealed changes in the hepatobiliary system under a pronounced load in case of systemic antimycotic therapy allow us to develop an algorithm for diagnosis and treatment of onychomycosis in patients with impaired carbohydrate tolerance.

Keywords: onychomycosis, impaired glucose tolerance, liver function tests.

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

References

1. Batkaev E.A., Mal'ginova L.V., Batkaeva N.V. *Onikhomikoz: optimizatsiya kompleksnoy terapii vkhlyucheniem keratoliticheskogo preparata «Uroderm»* [Onychomycosis: optimization of complex therapy with the keratolytic drug "Uroderm"]. Moscow; 2016. Available at: <https://retinoids.ru/pub/articles/onikhomikoz-optimizatsiya-kompleksnoi-terapii-vkhlyucheniem-keratoliticheskogo-preparata-uroderm> (accessed: 15.01.2020) (in Russian).
2. Belousova T.A. *Onikhomikozy: osobennosti sovremennogo techeniya i ratsional'nye terapevticheskie resheniya* [Onychomycosis: modern characteristics of clinical course and rational therapy]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 19: 1383 (in Russian).
3. Vasenova V.Yu., Butov Yu.S. *Sovremennye vozmozhnosti terapii onikhomikozov* [Current treatment options for onychomycosis]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 10: 623–627 (in Russian).
4. Diner A.V. *Sovremennye podkhody v lechenii mikozov* [Modern approaches in mycoses treatment]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2003; 17: 994 (in Russian).
5. Zoloeva E.I., Galstyan G.R. *Osobennosti techeniya mikozov u bol'nykh sakharnym diabetom* [Characteristics of mycoses development in patients with diabetes mellitus]. Available at: <https://www.lvrach.ru/2004/06/4531427> (accessed: 15.01.2020) (in Russian).
6. Mamedov M.N. *Narushenie tolerantnosti k glyukoze: kto i kak dolzhen lechit'? Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Glucose tolerance disorder: who should treat it and how? Cardiovascular therapy and prevention]. Moscow; 2005. Available at: <http://oscardio.ru/flash/ktpi/62005/Mamedov.CVTP6-2005.P1.pdf> (accessed: 15.01.2020) (in Russian).

7. Mkrtumyan A.M., Biryukova E.V. Metformin – edinstvennyy biguanid s shirokim spektrom deystviy, rekomendovannyi IDF kak preparat pervogo ryada vybora [Metformin as the only wide-action biguanide recommended by IDF as the first-line drug]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 27: 1991 (in Russian).
8. Potekaev N.S. Programma lecheniya onikhomikoza u vzroslykh [Onychomycosis treatment in adults]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 5: 249–250 (in Russian).
9. Poteshkina N.G., Mirina E.Yu. Korrektsiya narusheniy obmena veshchestv pri sakharnom diabete 2 tipa [Correction of metabolic disorders in type 2 diabetes]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 9: 608 (in Russian).
10. Sigurgeirsson B., Olafsson J.H., Steinsson J.B., Paul C., Billstein S., Evans E.G. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch. Dermatol.* 2002; 138 (3): 353–357.
11. Sergeev A.Yu. Opyt izucheniya onikhomikozov, podkhody k ikh terapii i profilaktike [Experience in the study of onychomycosis, approaches to their therapy and prevention]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 11: 461 (in Russian).
12. Sterry W., Paus R., Burgdoorn W. *Dermatology*. Germany; 2006: 4–16.
13. Tsykin A.A., Lomonosov K.M. Onikhomikoz: etiologiya, diagnostika, klinika i lechenie [Onychomycosis: etiology, diagnosis, clinical course and treatment]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 19: 1371 (in Russian).
14. *Random plasma glucose predicts the diagnosis of diabetes*. Available at: <https://www.univadis.ru/medical-news/183> (accessed: 15.01.2020).
15. Sergeev A.Yu., Shcherbo S.N., Bogush P.G. *Uspekhi meditsinskoy mikologii* [Successes in medical mycology]. Moscow; 2006; 8: 105–106 (in Russian).

Received 19 January 2020; accepted 25 March 2020.

Information about the authors

Ermolaeva Irina Yur'evna, Dermatologist/Venereologist; Full-time Postgraduate Student, Chair of Infectious and Skin Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ulkvd9@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6276-7440>.

Nesterov Aleksey Sergeevich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Course of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: nesterov-alex@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9844-3237>.

For citation

Ermolaeva I.Yu., Nesterov A.S. Izuchenie funktsional'nykh pokazateley gepatobiliarnoy sistemy u patsientov s narushennoy tolerantnost'yu k uglevodam pri terapii sistemnymi antimikoticheskimi preparatami [Study of hepatobiliary system functional parameters in patients with impaired carbohydrate tolerance under systemic antimycotic therapy]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2020; 2: 31–37. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-31-37 (in Russian).

УДК 618.39-085.2/3

DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-38-47

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОСЛЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕРЫВАНИЯ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННЕГО СРОКА

Н.В. Григорьева

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Тюмень, Россия

В современной гинекологии одной из ключевых является проблема неразвивающейся беременности. В частности, не до конца решен вопрос о необходимости приема конкретных средств гормональной реабилитации и времени их назначения.

Цель исследования – оценка состояния эндометрия и системы гемостаза при приеме гормональных средств после фармакологического прерывания неразвивающейся беременности.

Материалы и методы. Обследовано 60 женщин, перенесших медикаментозное прерывание неразвивающейся беременности. В постабортном периоде часть женщин принимала гормональный препарат, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела, другая часть – 20 мг дидрогестерона. Оценка показателей гемостаза и данных сонографического исследования состояния эндометрия проводили в сравнении с группой женщин, не принимавших гормональные препараты.

Результаты. При отсутствии гормональной реабилитации в постабортном периоде отмечалась нормализация показателей системы гемостаза, при этом в 75 % случаев обнаруживалось несоответствие УЗ-признаков должной фазе менструального цикла, в 58 % формировалась очаговая и разлитая гиперплазия эндометрия. При приеме гормональных препаратов отмечалась нормализация цикла, отсутствие избыточной пролиферации эндометрия, но наряду с этим происходила активация системы гемостаза. Так, в группе, принимающей комбинированный оральные контрацептив, на 20,2 % ($17,3 \pm 3,1$ до $13,8 \pm 1,8$ с, $p \leq 0,05$) сокращалось время агрегации тромбоцитов, на 54,8 % увеличивалась степень агрегации тромбоцитов, на 19,7 % сокращалось АВР и в 2 раза повышалась концентрация РФМК. При приеме дидрогестерона гемостатические изменения отмечались в значительно меньшей степени. Время агрегации сокращалось на 9,2 %, степень агрегации повышалась на 20 %, прирост РФМК составил 10,7 % ($2,8 \pm 0,8$ до $3,1 \pm 1,2$ г/л), при этом большинство показателей не выходило за рамки нормативного значения.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в данной области с целью поиска возможных способов коррекции обнаруженных изменений и предотвращения осложнений.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, медикаментозный аборт, гормональная реабилитация, гемостаз.

Введение. В последнее время количество случаев невынашивания беременности на ранних сроках не только не уменьшается, но даже, напротив, имеет устойчивую тенденцию к росту [1–4]. Одной из ведущих патологий среди них является неразвивающаяся беременность (НБ), которая характеризуется наличием погибшего плодного яйца в полости матки без самопроизвольной его экспульсии [5, 6]. При этом длительное персистирование мертвого плодного яйца в полости матки способствует постоянному поступлению в кровоток матери тромбопластических и некробио-

тических веществ [5, 7, 8], что приводит к высокому риску развития различных осложнений: геморрагических, инфекционных и коагулопатических, требующих адекватной терапии [2, 5, 9, 10].

Общепризнанной тактикой при данной патологии является немедленное хирургическое опорожнение [2, 7, 11], но в последнее время стало возможным прервать такую патологическую беременность более щадящим, медикаментозным методом [5, 12–14]. Однако было доказано, что любое прерывание беременности приводит к постабортному стрессу,

который также сопряжен с комплексом нарушений, в частности гормональных [5, 7, 15]. Так, из-за гормонального срыва возрастает вероятность развития дисгормональных состояний и нарушений цикла, поэтому прием гормональных средств в период реабилитации становится необходимым и патогенетически оправданным [5, 16–19]. Известно, что прием половых стероидов вызывает активацию системы гемостаза, что может усилить риск развития тромбозов и геморрагических осложнений [12, 20]. В связи с этим вопрос о возможности и особенностях применения гормональной реабилитации в постабортном периоде при НБ остается не до конца решенным.

Цель исследования. Оценка состояния эндометрия и системы гемостаза при приеме комбинированных гормональных контрацептивов и чисто гестагенных препаратов после фармакологического прерывания неразвивающейся беременности раннего срока.

Материалы и методы. Исследование было проведено на базе гинекологического отделения Университетской многопрофильной клиники Тюменского ГМУ в 2016–2017 гг. Обследовано 60 женщин после фармакологического прерывания регрессирующей беременности сроком до 63 дней аменореи включительно. С целью гормональной реабилитации часть женщин (23 чел.) принимала комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат, содержащий 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела в качестве гестагенного компонента. Другая часть женщин (25 чел.) принимала в постабортном периоде чисто гестагенный препарат, содержащий 20 мг дидрогестерона с 15-го по 25-й дни следующего после прерывания цикла. С целью контрацепции в данной подгруппе пациенток был рекомендован дополнительно барьерный метод. Группу контроля составили 12 женщин, перенесших медикаментозное прерывание НБ раннего срока, но отказавшихся принимать в постабортном периоде гормональные препараты, что документально было оформлено в виде добровольного информированного отказа от дальнейшего лечения. Проведение исследования было одобрено 30.11.2016 на заседании комитета по этике Тюменского ГМУ.

Материалом для исследования служила венозная кровь, которую забирали у женщин натощак на фоне приема гормональных препаратов после фармакологического прерывания неразвивающейся беременности.

Подсчет числа тромбоцитов проводили с помощью автоматического гематологического анализатора МЕК-6.400 J-K (Япония). Скорость агрегации тромбоцитов определяли экспресс-методом с помощью набора реагентов «Агрескрин-тест» фирмы «Технология-Стандарт». Агрегационную активность тромбоцитов исследовали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ 2 «Биола» (Россия). Определяли степень агрегации тромбоцитов (СА, отн. ед.), размер максимальных агрегатов (МРА, отн. ед.), время их достижения (tМРА, с), а также время достижения максимальной агрегации (tМА, с).

Показатели коагуляционного звена гемостаза (активированное время рекальцификации (АВР, с), активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ, с) и тромбиновое время (ТВ, с)) определяли на автоматическом гемоклаулометре Destiny Plus (Tcoag, Ирландия). Для оценки состояния фибринолитической системы оценивали уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК, г/л) при помощи теста с ортофенантролином.

Также проводили комплексную оценку ультразвуковых признаков состояния эндометрия. УЗИ органов малого таза выполняли на 10–14-й день после приема мизопростолa согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Медикаментозное прерывание беременности в I триместре» (2015) с целью определения эффективности фармакологического метода опорожнения полости матки, а также в постабортном периоде на 19–23-й день следующего после прерывания менструального цикла на фоне приема гормональных препаратов. Ультразвуковое исследование проводили на аппарате экспертного класса Medison Accuvix V20 (Корея) с применением датчика для трансвагинального сканирования частотой 4 МГц.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0. Вычисляли среднее значение исследуемых параметров и стандартное откло-

нение ($M \pm SD$). Описательную часть обрабатывали с применением стандартного пакета программ Microsoft Office.

Результаты и обсуждение. Средний возраст женщин составил $29,3 \pm 6,4$ года. У всех обследуемых данная неразвивающаяся беременность была первой, но при этом первобеременными были лишь 27,6 %, второй данная беременность была у 41,7 %, третьей и последующей – у 30,7 %. У всех повторно беременных предыдущие беременности заканчивались родами.

Эффективность медикаментозного метода прерывания НБ в данном исследовании составила 100 % – у всех пациенток при сонографическом обследовании во время третьего визита на 10–14-й день не было зарегистрировано остатков плодного яйца в полости матки. Переносимость данного метода среди пациенток признана «хорошей» у 76,7 % женщин, «удовлетворительной» – у 23,3 %. Средняя продолжительность кровопотери при медикаментозном прерывании неразвивающейся беременности составила $13,2 \pm 2,9$ дня. Экспульсия плодного яйца у большинства обследуемых (93 %) происходила после приема мизопростол. Обращает на себя внимание достаточно высокий процент безосложнённого прерывания патологической беременности. Так, гематометра встречалась у 13,4 % обследованных, формирование плацентарного полипа – у 3,3 % женщин (табл. 1), данные состояния потребовали медикаментозной коррекции и назначения утеротоников. У 8,3 % женщин наблюдалась симптоматика острого эндометрита в постабортном периоде, потребовавшая антибактериальной терапии.

В дальнейшем всем женщинам в постабортном периоде было проведено комплексное исследование в середине секреторной фазы цикла (на 19–23-й день менструального цикла). Оценке подлежали переносимость принимаемых препаратов, а также их влияние на состояние эндометрия и клинические эффекты.

В ходе обследования было выявлено, что большая часть пациенток, принимавших гормональные препараты, оценивали свое состояние как хорошее и удовлетворительное. Среди ультразвуковых критериев оценки со-

стояния эндометрия было выявлено достоверное увеличение показателя его толщины у женщин, отказавшихся от приема гормональных препаратов. В данной группе исследуемых толщина эндометрия составила $16,3 \pm 3,1$ мм, тогда как на фоне приема комбинированного орального контрацептива (КОК) данный показатель находился на уровне $10,4 \pm 3,2$ мм, а при приеме дидрогестерона – $12,1 \pm 2,4$ мм. При этом без дополнительной дозы стероидов значительно изменялся и тип эндометрия. Так, в группе, не принимавшей гормональных препаратов в постабортном периоде, в 75 % случаев эндометрий был пролиферативного типа на 19–23-й день менструального цикла (табл. 1). У 58 % женщин уже отмечалась гиперплазия эндометрия, у 25 % имелись ультразвуковые признаки его очагового изменения – формирование полипа эндометрия. При приеме гормонального контрацептива признаки пролиферативного типа эндометрия выявлялись только в 4 % случаев, а секреторного – в 96 %, что и соответствовало реальной фазе менструального цикла при проведении исследования. При приеме в качестве гормональной реабилитации чисто гестагенного препарата секреторные признаки трансформации эндометрия обнаруживались у всех пациенток данной группы; также у всех пациенток определялось полноценное желтое тело в яичнике.

Наличие желтого тела в середине фазы секреции в группе без гормональной терапии у женщин в постабортном периоде определялось лишь в 33 % случаев, тогда как наличие доминантного фолликула, часто с признаками персистенции фолликула, – в 67 % случаев. Таким образом, несоответствие ультразвуковых признаков реальной фазе менструального цикла отмечалось у 75 % женщин, не принимавших гормональных препаратов в постабортном периоде, а также у одной женщины (4 %), принимавшей комбинированный гормональный контрацептив, что, вероятно, может быть обусловлено нарушением режима применения назначенного препарата. В группе принимавших чисто гестагенный препарат сонографическая картина половых органов соответствовала секреторной фазе менструального цикла.

Таблица 1
Table 1

**Особенности течения постабортного периода
после фармакологического прерывания неразвивающейся беременности
раннего срока на фоне приема различных гормональных препаратов**

**Characteristics of the post-abortion period after pharmacological termination
of an early non-developing pregnancy under various hormonal drugs**

Показатель Parameter	Исходное состояние (после аборта на 10–14-й день), n=60 Baseline (10–14 days after abortion), n=60	На 19–23-й день 2-го менструального цикла 19–23 days of the 2 nd menstrual cycle		
		Без гормональной реабилитации, n=12 Without hormonal therapy, n=12	На фоне КОК, n=23 COC therapy, n=23	На фоне гестагена, n=25 Gestogen therapy, n=25
Переносимость препаратов Drug tolerance				
Хорошая High tolerability	-	5 (42 %)	12 (52 %)	14 (56 %)
Удовлетворительная Satisfactory tolerability		6 (50 %)	10 (44 %)	9 (36 %)
Плохая Low tolerability		1 (8 %)	1 (4 %)	2 (8 %)
Характеристика состояния эндометрия Endometrium state				
Толщина, М±SD, мм Thickness, M±SD, mm	11,5±4,3	16,3±3,1*	10,4±3,2	12,1±2,4
Пролиферативный тип Proliferative type	49 (82 %)	9 (75 %)	1 (4 %)	0 (0)
Секреторный тип Secretory type	11 (18 %)	3 (25 %)	22 (96 %)	25 (100 %)
Наличие патологии эндометрия Endometrial pathology				
Гематометра Hematometra	8 (13 %)	2 (17 %)	0 (0)	1 (4 %)
Полип эндометрия Endometrial polyp	2 (3 %)	3 (25 %)	0 (0)	0 (0)
Гиперплазия эндометрия Endometrial hyperplasia	9 (15 %)	7 (58 %)	1 (4 %)	0 (0)
Строение яичника Follicle constitution				
Доминантный фолликул Leading follicle	-	8 (67 %)	1 (4 %)	0 (0)
Желтое тело Corpus luteum		4 (33 %)	0 (0)	25 (100 %)

Примечание. * – достоверное отличие от показателей исходного состояния ($p \leq 0,05$).

Note. * – the differences are significant compared with the initial state ($p \leq 0.05$).

При исследовании показателей гемостаза в постабортном периоде у женщин на фоне применения мифепристона и мизопростала (исходное состояние) выявлялись признаки активации как тромбоцитарного, так и коагу-

ляционного звеньев, обусловленные непосредственным действием препаратов, применяемых с целью прерывания беременности, а также наличием влияния самой НБ. В этот период отмечалось снижение общего количе-

ства тромбоцитов, вызванное кровопотерей, при этом увеличивалась степень и сокращалось время их агрегации. Наблюдался общий рост тромбоцитического потенциала крови и ак-

тивация фибринолиза, выражавшаяся в возрастании уровня РФМК, выходящего за пределы референтных значений (до $5,25 \pm 1,6$ г/л) (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Состояние коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у женщин на фоне гормональной постабортной реабилитации

Coagulation and platelet hemostasis in women under hormonal postabortion therapy

Показатель Parameter	Исходное состояние (после аборта на 10–14-й день), n=60 Baseline (10–14 days after the abortion), n=60	На 19–23-й день 2-го менструального цикла 19–23 days of the 2 nd menstrual cycle		
		Без гормональной реабилитации, n=12 Without hormonal therapy, n=12	На фоне КОК, n=23 COC therapy, n=23	На фоне гестагена, n=25 Gestogen therapy, n=25
Тромбоцитарное звено Thrombocyte link				
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л Thrombocytes, ×10 ⁹ /l	207,7±49,1	237,0±69,3	282,2±41,4	265,4±58,2
Агрегация тромбоцитов, с Platelet aggregation, sec	14,5±2,0	17,3±3,1*	13,8±1,8	15,7±4,1
СА, отн. ед. CA, rel. units	6,8±1,8	4,2±2,1*	6,5±1,9"	5,1±2,3
tМРА, с tMPA, s	19,2±11,7	24,0±13,4*	16,3±8,9"	20,4±8,8
МРА, отн. ед. MPA, rel. units	12,9±7,9	15,3±6,9	19,6±2,0*	10,4±1,9 [#]
tМА, с tMA, sec	225,3±6,9	268,0±16,2	200,7±18,6	273,9±7,4 [#]
Коагуляционное звено Coagulation link				
ABP, с ART, sec	102,4±18,3	107,6±18,2	86,4±17,9*"	105,7±16,1 [#]
АЧТВ, с APTT, sec	29,4±3,2	31,2±3,3	28,2±4,0	29,6±4,0
ТВ, с TT, sec	15,6±1,4	16,1±2,4	14,7±1,6	15,2±1,4
РФМК, г/л SFMC, g/l	5,25±1,6	2,8±0,8*	6,4±3,2"	3,1±1,2 [#]

Примечание. * – достоверное отличие от показателей исходного состояния ($p \leq 0,05$); " – достоверное отличие от показателей группы женщин, не принимавших гормональных препаратов ($p \leq 0,05$); # – достоверное отличие от показателей группы женщин, принимавших в постабортном периоде комбинированный гормональный контрацептив ($p \leq 0,05$).

Note. * – the differences are significant compared with the indicators of the initial state ($p \leq 0.05$); " – the differences are significant compared with the indicators of women who did not take hormonal drugs ($p \leq 0.05$); # – the differences are significant compared with the indicators of women who took combined hormonal contraceptives during the post-abortion period ($p \leq 0.05$).

Через месяц при отсутствии приема гормональных препаратов отмечалась положительная динамика в восстановлении показателей системы гемостаза. Так, уровень тромбоцитов увеличился на 14,1 %; время их агрегации возросло на 19,3 % и достигло нормативных показателей (с $14,5 \pm 2,0$ до $17,3 \pm 3,1$ с, $p \leq 0,05$); степень агрегации тромбоцитов сократилась в 1,6 раза (с $6,8 \pm 1,8$ до $4,2 \pm 2,1$ отн. ед., $p \leq 0,05$). На 15,7 % увеличился размер образующихся тромбоцитарных агрегатов и на 25 % возросло время образования максимальных тромбоцитарных агрегатов, что связано с включением в процесс агрегации молодых тромбоцитарных клеток, больших по размеру, но не вполне активных. В коагуляционном звене также отмечалась стабилизация показателей: прирост АВР на 4,8 %, возрастание АЧТВ на 6,1 % (с $29,4 \pm 3,2$ до $31,2 \pm 3,3$ с), снижение концентрации РФМК в плазме крови почти в 2 раза. Поскольку в данной группе чаще отмечались нарушение цикла, внутриматочная и яичниковая патология (табл. 1), то прием гормональных препаратов является необходимым условием для полноценного восстановления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции и регенерации эндометрия.

При сравнительном анализе состояния тромбоцитарного звена гемостаза у женщин, получавших в постабортном периоде гормональные препараты, определялась преимущественная его активация на фоне приема КОК в сравнении с показателями на фоне чистого гестагена. Так, время агрегации при приеме КОК увеличилось на 4,8 % в сравнении с состоянием после прерывания беременности и на 20,2 % в сравнении с показателями группы, не принимавшей гормональных препаратов ($17,3 \pm 3,1$ против $13,8 \pm 1,8$ с, $p \leq 0,05$). Ускорение агрегации в группе, принимавшей чистые гестагены, составило 9,2 % в сравнении с показателями группы, не принимавшей гормональных препаратов (табл. 2). Степень агрегации тромбоцитов у женщин, принимавших комбинированный контрацептив, увеличилась в 1,5 раза (с $4,2 \pm 2,1$ до $6,5 \pm 1,9$ отн. ед., $p \leq 0,05$), а у принимавших чистый гестаген – лишь на 21,4 % (с $4,2 \pm 2,1$ до $5,1 \pm 2,3$ отн. ед.). Отмечалось значительное увеличение (с $15,3 \pm 6,9$ до

$19,6 \pm 2,0$ отн. ед.) размера максимальных тромбоцитарных агрегатов, образующихся на фоне приема КОК, при этом время их образования уменьшилось на 32 % (с $24,0 \pm 13,4$ до $16,3 \pm 8,9$ с, $p \leq 0,05$).

При оценке коагуляционного звена гемостаза было выявлено, что степень его активации в большей степени выражена у женщин, применявших комбинированный гормональный препарат в постабортном периоде. Так, сокращение активированного времени рекальцификации в данной группе составило 19,7 % ($86,4 \pm 17,9$ против $107,6 \pm 18,2$ с, $p \leq 0,05$), тромбинового времени – 8,7 %, активация фибринолиза, которая выражалась в увеличении концентрации РФМК, возросла в 2,3 раза (с $2,8 \pm 0,8$ до $6,4 \pm 3,2$ г/л, $p \leq 0,05$) в сравнении с группой женщин, не применявших гормональных препаратов в постабортном периоде. У женщин, принимавших чистый гестаген, прирост концентрации РФМК был выражен в меньшей степени и составил 10,7 % (с $2,8 \pm 0,8$ до $3,1 \pm 1,2$ г/л) в сравнении с женщинами без гормональной реабилитации, а в сравнении с женщинами, принимавшими КОК, уровень РФМК был ниже в 2,1 раза ($3,1 \pm 1,2$ против $6,4 \pm 3,2$ г/л, $p \leq 0,05$). На фоне приема гестагена также отмечалось в меньшей степени выраженное сокращение тромбинового времени – на 5,6 %, в сравнении с группой, не принимавшей гормональных препаратов. Сокращение АВР также было выражено в меньшей степени – $107,6 \pm 18,2$ против $105,7 \pm 26,1$ с, при этом уровень АВР был выше на 22,3 % в сравнении с показателями группы женщин, применявших КОК ($105,7 \pm 16,1$ против $86,4 \pm 17,9$ с, $p \leq 0,05$).

Закключение. Таким образом, прием гормональных препаратов в постабортном периоде вызывает активацию системы гемостаза, повышая риск развития тромбгеморрагических осложнений. Необходимо также отметить, что изменения только некоторых показателей: времени агрегации тромбоцитов и уровня РФМК – выходили за пределы референсных границ, остальные же показатели изменялись в рамках физиологической нормы, что клинически не проявляется развитием тяжелых, угрожающих жизни состояний, но тре-

бует от клиницистов внимания к их изменениям и готовности при необходимости к их коррекции.

Учитывая клиническую необходимость применения гормональных препаратов в постабортном периоде при неразвивающейся беременности, препаратом выбора, в меньшей

степени оказывающим влияние на систему гемостаза, может являться дидрогестерон. Перспективной дальнейшего изучения данной темы может явиться определение оптимального срока его назначения и разработка методов коррекции обнаруживаемых сдвигов в системе гемостаза.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Олина А.А., Садыкова Г.К. Есть ли влияние невынашивания беременности на демографическую ситуацию? Фарматека. 2019; 6: 26–30.
2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 2: 62.
3. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России. Социальные аспекты здоровья населения. 2011; 6 (22): 32–36.
4. Beucher G., Dolley P., Stewart Z., Carles G., Dreyfus M. First trimester miscarriages: Benefits and harms of different management. Gynecologie, obstetrique & fertilite. 2014; 42: 608–621. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2014.07.006.
5. Неразвивающаяся беременность: методические рекомендации МАРС. Москва: Редакция журнала StatusPraesens; 2015. 48.
6. Олина А.А., Метелева Т.А., Садыкова Г.К., Шевлюкова Т.П. Курение как фактор риска неразвивающейся беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 5: 35–39.
7. Григорьева Н.В., Рюмин И.В., Спирина Е.А. Оценка состояния коагуляционного звена гемостаза у женщин, прервавших неразвивающуюся беременность раннего срока медикаментозным способом. Университетская медицина Урала. 2018; 3 (14): 12–14.
8. Рогожина И.Е. Особенности структурно-функциональных механизмов иммунитета и системы гемостаза при неразвивающейся беременности. Фундаментальные исследования. 2011; 10: 375–379.
9. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017; 2: 56–61.
10. Карпова И.А., Полякова В.А., Аксентьева А.В. Особенности изменений коагуляционного звена гемостаза на фоне медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности раннего срока. Университетская медицина Урала. 2016; 4: 5–7.
11. Bettahar K., Pinton K., Boissramé T. Medical induced abortion. J. Gynecol. Obstet Biol. Reprod (Paris). 2016; 45 (10): 1490–1514. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.09.033.
12. Медикаментозное прерывание беременности: клинические рекомендации (протокол лечения). Москва; 2015. 35.
13. Дикке Г.Б. Показания и современные схемы медикаментозного завершения беременности. Практическая медицина. 2017; 7 (108): 35–39.
14. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С. Медикаментозное опорожнение матки при неразвивающейся беременности в амбулаторных условиях – есть ли опасность? Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2014; 5: 5–8.
15. Серов В.Н. Гормональная контрацепция как метод реабилитации после аборт. Русский медицинский журнал. 2008; 17: 1139–1142.
16. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А. Сохранение репродуктивного здоровья в постабортном периоде. Русский медицинский журнал. 2012; 21: 1106.
17. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Сидерополу Н.Х. Контрацепция после медикаментозного аборта. Трудный пациент. 2007; 1: 19–20.
18. Хамошина М.Б., Савельева И.С., Зорина Е.А. Послеабортная реабилитация – грани проблемы: что могут комбинированные оральные контрацептивы. Гинекология. 2013; 1: 60–63.

19. Ящук А.Г., Даутова Л.А., Попова Е.М., Масленников А.В., Имельбаева А.Г. Реабилитация женщин после медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности. Медицинский вестник Башкортостана. 2017; 5 (71): 75–81.
20. Карпова И.А., Полякова В.А., Санников А.Г. Автоматизированный индивидуальный подбор гормональной контрацепции у женщин. Медицинская наука и образование Урала. 2018; 4 (96): 77–83.

Поступила в редакцию 18.02.2020; принята 1.05.2020.

Автор

Григорьева Наталья Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет». 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: Grigorevanatalya90@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1239-1152>.

Образец цитирования

Григорьева Н.В. Клинико-гематологические особенности применения гормональных препаратов после фармакологического прерывания неразвивающейся беременности раннего срока. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 38–47. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-38-47.

CLINICAL AND HEMATOLOGICAL PECULIARITIES FOR HORMONAL DRUG ADMINISTRATION AFTER PHARMACOLOGICAL TERMINATION OF EARLY NON-DEVELOPING PREGNANCY

N.V. Grigor'eva

Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia

One of the major challenges in modern gynecology is the problem of non-developing pregnancy. In particular, it is not still clear whether patients should be administered certain hormonal drugs and when such drugs should be taken.

The purpose of the study was to assess endometrium and hemostatic system in women taking hormonal drugs after pharmacological termination of a non-developing pregnancy.

Materials and Methods. The authors examined 60 women who underwent medical termination of a non-developing pregnancy. During the post-abortion period, one group of women took a hormonal drug containing 30 µg of ethinylestradiol and 0.15 mg of desogestrel, and another group took a hormonal drug containing 20 mg of dydrogesterone. The authors evaluated hemostasis indicators and data of a sonographic endometrium study and compared the results obtained with parameters observed in women who did not take any hormonal drugs.

Results. Improvement of hemostatic system parameters was observed without hormonal rehabilitation in the post-abortion period. Nonetheless, in 75 % of cases there was a discrepancy between ultrasound indicators and a phase of the menstrual cycle. Moreover, focal and diffuse endometrial hyperplasia was formed in 58 % of cases. Menstrual cycle normalization and lack of excessive endometrium proliferation were observed under hormonal therapy. However, at the same time agitation of the hemostatic system was noted. Thus, platelet aggregation time reduced by 20.2 % (from 17.3±3.1 to 13.8±1.8 s, $p \leq 0.05$), platelet aggregation increased by 54.8 %, ART decreased by 19.7 %, and SFMC concentration was 2 times higher in women taking combined oral contraceptives. Hemostatic changes were less evident in women taking dydrogesterone. Platelet aggregation time reduced by 9.2 %, platelet aggregation increased by 20 %, the SFMC increased by 10.7 % (from 2.8±0.8 to 3.1±1.2 g/l). At the same time most indicators were within the norm. Conclusion. The data obtained indicate the need for further research in the area in order to find possible ways to correct the detected changes and prevent possible complications.

Keywords: non-developing pregnancy, medical abortion, hormonal therapy, hemostasis.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. Olina A.A., Sadykova G.K. Est' li vliyanie nevnashivaniya beremennosti na demograficheskuyu situatsiyu? [Is there an effect of miscarriage on a demographic situation?]. *Farmateka*. 2019; 6: 26–30 (in Russian).
2. Sidel'nikova V.M. Nevynashivanie beremennosti – sovremennyy vzglyad na problemu [Miscarriage: current view on the problem]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014; 2: 62 (in Russian).
3. Starodubov V.I., Sukhanova L.P., Sychenkov Yu.G. Reproktivnye poteri kak mediko-sotsial'naya problema demograficheskogo razvitiya Rossii [Reproductive losses as a medical and social problem of the demographic development in Russia]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2011; 6 (22): 32–36 (in Russian).
4. Beucher G., Dolley P., Stewart Z., Carles G., Dreyfus M. First trimester miscarriages: Benefits and harms of different management. *Gynecologie, obstetrique & fertilite*. 2014; 42: 608–621. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2014.07.006.
5. *Nerazvivayushchaya beremennost': metodicheskie rekomendatsii MARS* [Non-developing pregnancy: MARS guidelines]. Moscow: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2015. 48 (in Russian).
6. Olina A.A., Meteleva T.A., Sadykova G.K., Shevlyukova T.P. Kurenie kak faktor riska nerazvivayushcheysya beremennosti [Smoking as a risk factor for undeveloped pregnancy]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2018; 5: 35–39 (in Russian).
7. Grigor'eva N.V., Ryumin I.V., Spirina E.A. Otsenka sostoyaniya koagulyatsionnogo zvena gemostaza u zhenshin, prervavshikh nerazvivayushchuyusya beremennost' rannego sroka medikamentoznym sposobom [Assessment of hemostasis coagulation link in women who pharmacologically terminated early non-developing pregnancy]. *Universitetskaya meditsina Urala*. 2018; 3 (14): 12–14 (in Russian).
8. Rogozhina I.E. Osobennosti strukturno-funktsional'nykh mekhanizmov immuniteta i sistemy gemostaza pri nerazvivayushcheysya beremennosti [Characteristics of structural and functional mechanisms of immune and hemostasis systems under non-developing pregnancy]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; 10: 375–379 (in Russian).
9. Kozyreva E.V., Davidyan L.Yu., Kometova V.V. Khronicheskiy endometrit v aspekte besplodiya i nevnashivaniya beremennosti [Chronic endometritis in the context of infertility and miscarriage]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2017; 2: 56–61 (in Russian).
10. Karpova I.A., Polyakova V.A., Aksent'eva A.V. Osobennosti izmeneniy koagulyatsionnogo zvena gemostaza na fone medikamentoznogo preryvaniya nerazvivayushcheysya beremennosti rannego sroka [Changes in the hemostasis coagulation link under medical termination of an early non-developing pregnancy]. *Universitetskaya meditsina Urala*. 2016; 4: 5–7 (in Russian).
11. Bettahar K., Pinton K., Boisramé T. Medical induced abortion. *J. Gynecol. Obstet Biol. Reprod*. 2016; 45 (10): 1490–1514. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.09.033.
12. *Medikamentoznoe preryvanie beremennosti: klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)* [Medical termination of pregnancy: Clinical recommendations (treatment protocol)]. Moscow; 2015. 35 (in Russian).
13. Dikke G.B. Pokazaniya i sovremennye skhemy medikamentoznogo zaversheniya beremennosti [Indications and current patterns of medical termination of pregnancy]. *Prakticheskaya meditsina*. 2017; 7 (108): 35–39 (in Russian).
14. Radzinskiy V.E., Ordinyants I.M., Pobedinskaya O.S. Medikamentoznoe oporozhnenie matki pri nerazvivayushcheysya beremennosti v ambulatornykh usloviyakh – est' li opasnost'? Effektivnaya farmakoterapiya [Outpatient medical termination of pregnancy under non-developing pregnancy – is there any danger? Effective pharmacotherapy]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 5: 5–8 (in Russian).
15. Serov V.N. Gormonal'naya kontratsepsiya kak metod reabilitatsii posle abortov [Hormonal contraception as a post-abortion aftertreatment]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 17: 1139–1142 (in Russian).
16. Tikhomirov A.L., Ledenkova A.A. Sokhranenie reproduktivnogo zdorov'ya v postabortnom periode [Reproductive health maintenance in the post-abortion period]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 21: 1106 (in Russian).
17. Radzinskiy V.E., Ordinyants I.M., Sideropolu N.Kh. Kontratsepsiya posle medikamentoznogo aborta [Contraception after medical abortion]. *Trudnyy patsient*. 2007; 1: 19–20 (in Russian).
18. Khamoshina M.B., Savel'eva I.S., Zorina E.A. Posleabortnaya reabilitatsiya – grani problemy: chto mogut kombinirovannye oral'nye kontratseptivy [Post-abortion aftertreatment – the nature of a problem: Prospects of combined oral contraceptives]. *Ginekologiya*. 2013; 1: 60–63 (in Russian).

19. Yashchuk A.G., Dautova L.A., Popova E.M., Maslennikov A.V., Imel'baeva A.G. Reabilitatsiya zhenshchin posle medikamentoznogo preryvaniya nerazvivayushcheysya beremennosti [Adjustment of women after medical termination of non-developing pregnancy]. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana*. 2017; 5 (71): 75–81 (in Russian).
20. Karpova I.A., Polyakova V.A., Sannikov A.G. Avtomatizirovanny individual'nyy podbor gormonal'noy kontratseptsii u zhenshchin [Automated individual adjustment of hormonal contraception in women]. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2018; 4 (96): 77–83 (in Russian).

Received 18 February 2020; accepted 01 May 2020.

Information about the author

Grigor'eva Natal'ya Vladimirovna, Post-graduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya Street, 54; e-mail: Grigorevanatalya90@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1239-1152>.

For citation

Grigor'eva N.V. Kliniko-gematologicheskie osobennosti primeneniya gormonal'nykh preparatov posle farmakologicheskogo preryvaniya nerazvivayushcheysya beremennosti rannego sroka [Clinical and hematological peculiarities for hormonal drug administration after pharmacological termination of early non-developing pregnancy]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2020; 2: 38–47. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-38-47 (in Russian).

УДК 618.1-089

DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-48-56

ДИСБАЛАНС НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ДИСФУНКЦИИ КАК ПРЕДИКАТИВНЫЕ ФАКТОРЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА В КЛИНИКЕ ОПЕРАТИВНОЙ ГИНЕКОЛОГИИ

Л.Н. Гуменюк, Л.И. Сейтумерова, А.А. Серафимова, А.В. Яцив

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

Хроническая послеоперационная боль – одна из актуальных медико-социальных проблем оперативной гинекологии, что обусловлено высоким уровнем распространенности, значительным влиянием на исходы хирургического лечения и, как следствие, качество жизни пациентов.

Цель – изучение роли предоперационных нейромедиаторных и психоэмоциональных дисфункций в формировании хронического послеоперационного болевого синдрома в клинике оперативной гинекологии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 156 больных в возрасте от 18 до 45 лет, которым выполнено плановое хирургическое лечение по поводу гинекологической патологии. Пациенты в последующем были разделены на 2 группы: 1-я – женщины с хроническим послеоперационным болевым синдромом; 2-я – пациентки без хронического послеоперационного болевого синдрома. Наряду с общеклиническим обследованием с помощью иммуноферментного анализа определяли уровень кислоты и β -эндорфина в сыворотке крови. С целью оценки количественной характеристики боли применяли визуальную аналоговую шкалу, качественной – болевой опросник McGill, для оценки психоэмоционального статуса – клиническую шкалу HAM-A и HDRS.

Результаты. Спустя 12 мес. после оперативного вмешательства хронический послеоперационный болевой синдром наблюдался у 39,7 % обследованных. В предоперационном периоде у всех обследованных отмечался болевой синдром, при этом достоверных межгрупповых различий его интенсивности не выявлено. В структуре болевого синдрома у пациенток 1-й группы выявлено статистически значимое преобладание показателей аффективной шкалы, у женщин 2-й группы – сенсорной ($p=0,003$). У пациенток 1-й группы изменения уровней ГАМК и β -эндорфина носили более выраженный характер. Установлена обратная корреляционная связь уровня β -эндорфина с показателями аффективной и эвалюативной шкал опросника McGill. Аффективная патология различной степени выраженности верифицирована у всех больных 1-й группы. В структуре преобладали депрессивные нарушения. У пациенток 2-й группы наблюдались лишь субдепрессивные состояния и отдельные, клинически не оформленные симптомы тревоги. Установлены корреляции депрессивных расстройств с выраженностью предоперационного болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, аффективной шкалой опросника McGill, концентрацией β -эндорфина.

Выводы. Нейромедиаторные и психологические дисфункции влияют на формирование послеоперационного хронического болевого синдрома. Установлена связь между хроническим послеоперационным болевым синдромом и предоперационными значениями концентрации β -эндорфина ($r=-0,70$; $p=0,028$), выраженностью депрессивных расстройств ($r=0,65$; $p=0,012$), что подтверждает их роль как неспецифических прогностических маркеров при мониторинге формирования послеоперационного хронического болевого синдрома.

Ключевые слова: гинекологическая патология, хронический послеоперационный болевой синдром, нейромедиаторы, аффективные расстройства.

Введение. Хроническая послеоперационная боль – одна из актуальных медико-социальных проблем оперативной гинекологии, что обусловлено высоким уровнем распространенности, значительным влиянием на исходы хирургического лечения и, как след-

ствие, выраженным снижением качества жизни пациентов [1–3]. Несмотря на значительные успехи в борьбе с острой послеоперационной болью, проблема хронической боли по-прежнему остается нерешенной. В целом хронический послеоперационный болевой син-

дром (ХПБС) регистрируется у 6–12 % пациентов после выполненных гинекологических операций. Годовая стоимость терапии ХПБС в мире достигает сотен миллиардов долларов [2].

В настоящее время ХПБС рассматривается как гетерогенное состояние, объединяемое патологической направленностью функционирования механизмов ноницепции [4, 5]. Боль при этом трансформируется в интегральное страдание, воздействующее как активный соматопсихотравмирующий стимул. Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению патогенетической основы ХПБС, результаты исследований имеют противоречивый характер [6–10]. Научный интерес в данном аспекте представляет оценка состояния нейромедиаторных структур стресс-лимитирующей системы [11, 12]. Обладая митогенным эффектом на клеточном и органном уровне, опиоидные нейропептиды ограничивают стресс-реакции и посредством координации нейроиммуноэндокринных связей оказывают анальгезирующий, антидепрессивный и конативный эффекты [13–15]. В исследованиях последних лет доказано, что аффективная патология может инспирировать исходы хирургического лечения [16–20], при этом работ, выполненных в данной сфере, недостаточно. Вышеизложенное указывает на необходимость дальнейшего изучения связи ХПБС с показателями нейромедиаторов и особенностями психоэмоционального статуса.

Цель исследования. Изучение роли предоперационных нейромедиаторных и психоэмоциональных дисфункций в формировании хронического послеоперационного синдрома в клинике оперативной гинекологии.

Материалы и методы. В исследование включено 156 женщин в возрасте от 18 до 45 лет, которым выполнено плановое хирургическое лечение по поводу гинекологической патологии в гинекологическом отделении Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (г. Симферополь) в период с 2016 по 2017 г. Критерии включения в исследование: 1) репродуктивный возраст; 2) верифицированная гинекологическая патология, требующая хирургического лечения; 3) плановый характер вмешательства; 4) отсутствие противопоказаний

к применению лапароскопического доступа; 5) отсутствие в анамнезе обращений к психиатру; 6) наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Средний возраст пациенток составил $29,8 \pm 4,6$ года. Структура гинекологической патологии, по поводу которой выполнялись оперативные вмешательства: эндометриоз яичника – в 61 (38,9 %) случае, простая серозная киста яичника – в 47 (29,6 %), тератома – в 29 (18,4 %), миома тела матки – в 21 (13,1 %) случае.

Для достижения поставленной цели были сформированы 2 клинические группы: 1-я группа (основная группа, ОГ) ($n=62$) – пациентки с ХПБС; 2-я группа (группа сравнения, ГС) ($n=94$) – пациентки без ХПБС. Группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,913$, χ^2), диагнозу гинекологического заболевания ($p=0,239$, χ^2), степени операционно-анестезиологического риска ASA ($p=0,581$, χ^2), объему выполненного оперативного вмешательства ($p=0,584$, χ^2), что позволило максимально достоверно осуществить оценку полученных результатов исследования.

Контрольную группу (КГ) составили 30 лиц в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст – $31,1 \pm 4,7$ года), относящихся к 1-й группе здоровья.

Больные обследовались дважды: в предоперационном периоде и спустя 12 мес. после выполненного оперативного вмешательства. Обследование КГ осуществлялось однократно.

Всем пациенткам оперативные вмешательства выполнялись с использованием лапароскопического доступа под общей комбинированной анестезией с искусственной вентиляцией легких. Периоперационное ведение осуществлялось согласно основным принципам Fast Track. Анестезиологическое пособие включало: в целях превенции постоперационной тошноты и рвоты – введение 8 мг Odnasteroni; в целях вводной анестезии и интубации трахеи – внутривенное введение Propofoli ($2\text{--}3$ мг/кг) и Phentanyli ($1,5\text{--}2,0$ мкг/кг до 100 мг); в целях поддержания анестезии – ингаляционное средство Sevofluranum в минимальной альвеолярной концентрации (до 1 МАК); в целях достижения седативного эффекта – инфузию эмульсии Propofoli

(4–8 мг/кг/ч); для обеспечения миорелаксации – внутривенное введение Dithylini (1,5–2,0 мг/кг) и Arduani (0,07–0,08 мг/кг); для центральной анальгезии – субнаркозные дозы (2,0–2,5 мкг/кг) Phentanyli под контролем BIS-мониторинга; для поддержания нормотермии – подогретые инфузионные среды; в целях профилактики ишемии – высокие концентрации кислорода во время наркоза; перед хирургическим разрезом – внутримышечное введение 75 мг Diclophenacum и внутривенное введение 1 г Paracetamoli. Для послеоперационного обезболивания использовали мультимодальный подход согласно индивидуализированной схеме: комбинированное применение внутривенного введения 1 г Paracetamoli каждые 6 ч, внутримышечного введения 75 мг Diclophenacum каждые 12 ч в сочетании с внутримышечной анальгезией 100 мг Tramadol по запросу больного (при максимальной дозировке в сутки).

Исследование было выполнено согласно стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Получено одобрение этического комитета при Крымской медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Перед включением в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

С целью систематизации и качественной оценки ранних послеоперационных осложнений применена универсальная классификация Dindo–Clavien. Для оценки количественной характеристики боли использована визуальная аналоговая шкала (ВАШ) [21], качественной – болевой опросник McGill (MPQ) [22]; для оценки психоэмоционального статуса – объективные квантифицированные клинические шкалы HAM-A и HDRS [23]. Уровень γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и β -эндорфина в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (тест-система «ЭЛИ-Н-Тест», Россия; Bachem-BCM Diagnostics, USA).

Для статистической обработки полученных результатов использовали программы

Statistica 10.0 и SPSS 23. При проверке на нормальность распределения вариационных рядов выявлено их нормальное распределение, в связи с чем в работе использовали параметрические методы статистики. Для количественных данных применяли среднее арифметическое (M), среднеквадратичное отклонение и стандартную ошибку (m). Достоверность различий определяли с использованием параметрического критерия Стьюдента. Для вычисления достоверности различий долевых и процентных показателей использовали метод углового преобразования Фишера (Ф). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Спустя 12 мес. после выполненного оперативного вмешательства ХПБС наблюдался у 39,7 % обследованных.

В ходе анализа влияния интенсивности болевого синдрома, нейромедиаторных показателей и особенностей психоэмоционального статуса в предоперационном периоде на вероятность возникновения ХПБС нами получены следующие результаты. В предоперационном периоде у всех обследованных отмечался болевой синдром, при этом статистически значимых межгрупповых различий его интенсивности не выявлено: средние значения по ВАШ в ОГ составляли $6,8 \pm 1,7$, в ГС – $7,0 \pm 1,9$ балла. Большинство пациенток оценило испытываемую боль как умеренную: в ОГ – 39 (62,3 %) чел., в ГС – 61 (64,6 %) чел. Кроме того, пациенты оценивали боль как сильную – 18 (28,4 %) и 25 (26,9 %) чел., а также как слабую – 5 (9,3 %) и 8 (8,5 %) чел. соответственно. Полученные данные не совпадают с результатами исследований, выполненных другими авторами. Согласно им интенсивный предоперационный болевой синдром повышает вероятность трансформации боли в хроническую форму [35, 36], что, на наш взгляд, подтверждает мультифакториальный генез ХПБС и наличие триггеров различных уровней его инициации, способных «перекрывать» действие друг друга.

Учитывая, что психологические факторы повышают вероятность появления болевых жалоб и перехода эпизодических болей в хроническую форму, мы изучили качественную оценку боли пациентками. Так, несмотря на отсутствие статистически значимых межгрупп-

повых различий по шкале ВАШ, при сравнительном анализе значений шкал опросника McGill в структуре болевого синдрома у пациенток 1-й группы выявлено статистически значимое преобладание показателей аффективной шкалы ($p=0,004$), у женщин 2-й группы – сенсорной ($p=0,003$). В обеих группах установлена достоверная корреляционная взаимосвязь между значениями ВАШ и индексами сенсорной (в 1-й группе: $r=0,61$; $p<0,01$, во 2-й: $r=0,63$; $p<0,01$) и аффективной шкал ($r=0,44$; $p<0,05$ и $r=0,43$; $p<0,01$ соответственно) опросника McGill, свидетельствующая о синергизме нарастания уровней соматосенсорной и мотивационно-аффективной перцепции боли. При этом в 1-й группе показатели ВАШ и аффективной шкалы коррелировали с рангом эвалюативной шкалы ($r=0,55$; $p<0,01$), что свидетельствовало о склонности пациентов данной группы к ипохондрической фиксации на физическом дискомфорте и подтверждало значимый вклад аффективной составляющей в перцепцию боли.

Учитывая, что стресс-реакция, вызванная болевым фактором, закономерно сопряжена с активацией ГАМК-ергического антиноцицеп-

тивного механизма и β -эндорфина, мы изучили данные показатели. В предоперационном периоде в обеих группах значения концентраций ГАМК и β -эндорфина были несколько ниже в сравнении с КГ. Однако у пациенток 1-й группы данные изменения носили более выраженный характер: концентрация ГАМК снижена в 1,1 раза ($p=0,044$), β -эндорфина – в 1,2 раза ($p=0,048$) в сравнении со 2-й группой (табл. 1), что свидетельствовало о наличии у пациенток 1-й группы значительного дистресса и нарушения диффузной ноницептивной модулирующей координации (эндогенного звена подавления боли). На наш взгляд, низкая концентрация компонентов стресслимитирующей системы в предоперационном периоде, опосредствуя нейроиммунноэндокринные связи, не позволяла оказывать необходимый анальгезирующий и антидепрессивный эффекты в послеоперационном периоде, тем самым пролонгируя действие операционного стресса и формируя «порочный круг». В 1-й группе установлена обратная корреляционная связь уровня β -эндорфина с показателями аффективной и эвалюативной шкал опросника McGill ($r=0,54$; $p<0,05$).

Таблица 1

Table 1

Показатели нейромедиаторов в предоперационном периоде ($M\pm m$)Neurotransmitters in the preoperative period ($M\pm m$)

Показатели Indicator	КГ Control group	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
ГАМК, пмоль/мл GABA, pmol/ml	843,4 $\pm$ 22,7	673,1 $\pm$ 20,5**•	772,2 $\pm$ 22,2**
β -эндорфин, нмоль/мл β -endorphin, nmol/ml	34,8 $\pm$ 2,6	27,1 $\pm$ 3,7•	33,3 $\pm$ 3,5

Примечание. ** – $p<0,01$ по отношению к КГ, • – $p<0,05$ по отношению ко 2-й группе.

Note. ** – $p<0.01$ compared to control group, • – $p<0.05$ compared to Group 2.

Несмотря на то что в настоящее время накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о существенном влиянии эмоций на восприятие боли, до настоящего времени взаимосвязь между послеоперационным хроническим болевым синдромом и коморбидными ему аффективными расстройствами в предоперационном периоде остается

предметом дискуссии, в которой противопоставляются соматоцентрическая и психоцентрическая концепции. Нами выполнен сравнительный анализ частоты встречаемости и структуры психоэмоциональных расстройств в группах обследованных. В предоперационном периоде аффективная патология различной степени выраженности верифицирована у

всех больных 1-й группы. В ее структуре преобладали депрессивные нарушения: клинически выраженная депрессия диагностирована у 46 (74,2 %) чел. ($p=0,001$), генерализованная тревога – у 16 (25,8 %) пациенток ($p=0,001$). В то время как у пациенток 2-й группы наблюдались лишь субдепрессивные состояния и отдельные, клинически не оформленные симптомы тревоги – в 33 (34,9 %) и 20 (21,8 %) случаях соответственно, которые расценивались нами как паттерны психической субадаптации, но не как психопатология. Полученные данные подтверждают значительный вклад предоперационной аффективной патологии в развитие и поддержание хронической боли в послеоперационном периоде, с одной стороны, за счет дисфункции нейротрансмиттерной регуляции в ЦНС и снижения активности антиноцицептивных систем мозга, с другой – за счет формирования феномена «психосоматического балансирования», обусловленного изменениями различных вариантов нейрофизиологической, иммунологической и реактивно-эмоциональной реактивности, что укладывается в теорию «воротного контроля боли», предложенную R. Melzack и P.D. Wall.

Установлены корреляции депрессивных расстройств с выраженностью предоперационного болевого синдрома по шкале ВАШ ($r=0,51$; $p=0,001$), аффективной шкалой опросника McGill ($r=0,50$; $p<10^{-6}$), концентрацией β -эндорфина ($r=-0,41$; $p=0,0001$).

В раннем послеоперационном периоде осложнения регистрировались (при анализе учитывались как общие, так и специфические) у 4 (6,5 %) пациенток 1-й группы и у 5 (5,3 %) женщин 2-й, статистически значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$).

В соответствии с критериями универсальной классификации Dindo–Clavien ранние послеоперационные осложнения относились преимущественно к I степени тяжести: в 1-й группе – в 2 (50,0 %), во 2-й группе – в 3 (60,0 %) случаях ($p>0,05$); II степень наблюдалась в 2 (50,0 %) и 1 (20,0%) случае соответственно ($p>0,05$); IIIa степень – в 1 (20,0 %) случае во 2-й группе ($p>0,05$).

Поздние послеоперационные осложнения у пациенток в обследованных группах не регистрировались.

В ходе выполненного корреляционного анализа установлена связь ХПБС с предоперационными показателями β -эндорфина ($r=-0,70$; $p=0,028$) и выраженностью депрессивных расстройств ($r=0,65$; $p=0,012$), что позволяет рассматривать данные параметры как предикативные в формировании ХПБС. Показатели со слабым уровнем или отсутствием корреляционной связи нами не рассматривались как не существенные в отношении развития ХПБС.

Заключение. Нейромедиаторные и психологические дисфункции влияют на формирование послеоперационного хронического болевого синдрома. Установлена связь между хроническим послеоперационным болевым синдромом и предоперационными значениями концентрации β -эндорфина ($r=-0,70$; $p=0,028$), выраженностью депрессивных расстройств ($r=0,65$; $p=0,012$), что подтверждает их роль как неспецифических прогностических маркеров при мониторинге формирования послеоперационного хронического болевого синдрома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Любошевский П.А., Овечкин А.М. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2014; 8 (4): 5–21.
2. Овечкин А.М. Хронический послеоперационный болевой синдром – подводный камень современной хирургии. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2016; 4: 6–19.
3. Овечкин А.М. Послеоперационное обезболивание в акушерстве и гинекологии (аналитический обзор). Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2014; 8: 5–16.
4. Голубев В.Л. Боль – междисциплинарная проблема. Русский медицинский журнал. 2008; 15 (4): 215–219.

5. Данилов А.Б. Боль смешанного типа. Патофизиологические механизмы – значение для клинической практики. Подходы к диагностике и лечению смешанных типов болевых синдромов. Российский международный журнал. 2014; 4: 10–16.
6. Баринев А.Н. Комплексное лечение боли. Русский медицинский журнал. 2007; 15 (4): 215–219.
7. Gerbeshagen H., Aduckathil H., Van Wijck A. Pain intensity on the first day after surgery. Anesthesiology. 2018; 118: 934–944.
8. Joshi G.P., Kehlet H. Procedure-specific Pain Management The Road to Improve Postsurgical Pain Management? Anesthesiology. 2013; 118: 780–782.
9. Пчелинцев М.В. Проблемы применения сильных опиоидов при хронической боли в России. Возможные пути их решения. Врач. 2013; 5: 19–22.
10. Macrae W. Chronic pain after surgery. Br. J. Anaesth. 2001; 87: 88–98.
11. Самохвалов И.М., Зачиняев Г.В., Андрюков Б.Г. Динамика эндокринного ответа при стресс-реакциях в хирургическом лечении калькулезного холецистита. Вестник российской военно-медицинской академии. 2013; 3 (43): 1–5.
12. Mertens M.C. Trait anxiety predicts outcome 6 weeks after cholecystectomy. A prospective follow-up study. Ann. Behav. Med. 2011; 41 (2): 264–269.
13. Ломакина Ю.В., Булык Р.Е., Черновская Н.В. Стресслимитирующая система стареющего организма при иммобилизационном стрессе. Приоритетные направления развития науки и образования. 2015; 2 (5): 14–15.
14. Голиков А.П., Павлов В.А., Карев В.А. Влияние транскраниальной электростимуляции опиоидных систем на репаративные процессы у больных инфарктом миокарда. Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. СПб.: Питер; 2005: 432–439.
15. Трофименко А.И., Каде А.Х., Нехай Ф.А. Динамика уровня эндорфина при моделировании ишемического инсульта у крыс. Кубанский научный медицинский вестник. 2014; 3 (245): 115–118.
16. Connerney L., Sloan R.P. Depression is associated with increased mortality 10 years after coronary artery bypass surgery. Psychosomatic Medicine. 2010; 72: 874–881.
17. Robert M., Kenneth E., Veith R.C. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. Psychosomatic Medicine. 67, Supplement. 2005; 1: 29–33.
18. Кирпиченко А.А. Компенсация аффективных нарушений в медицинской реабилитации пациентов с желчекаменной болезнью. Военная медицина. 2018; 1 (46): 20–24.
19. Di Saverio S., Coccolini F., Galati M. Bologna Guidelines for Diagnosis and Management of Adhesive Small Bowel Obstruction (ASBO): 2013 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. World J. Emerg. Surg. 2013; 8 (42): 1–14.
20. Пахомова С.А., Деренок А.П., Кузьмина И.А. Расстройства тревожно-депрессивного спектра у больных с сердечно-сосудистой патологией. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015; 5 (2): 65–67.
21. Жудро А.А. Острая боль в хирургической практике и ее количественная оценка. Медицинские новости. 2007; 7: 12–18.
22. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain. 1975; 1 (3): 277–299.
23. Hamilton M. A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1960; 23: 56–62.

Поступила в редакцию 16.02.2020; принята 23.05.2020.

Авторский коллектив

Гуменюк Леся Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии с курсом общей и медицинской психологии, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: lesya_gymenyuk@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2785-388>.

Сейтумерова Левиза Исмаиловна – студентка Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: Livka.97@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4676-6389>.

Серафимова Арина Александровна – студентка Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: Serafimova.arina@gmail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6369-0035>.

Яцив Антонина Васильевна – студентка Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: antoninayaciv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2464-0419>.

Образец цитирования

Гуменюк Л.Н., Сейтумерова Л.И., Серафимова А.А., Яцив А.В. Дисбаланс нейромедиаторных систем и психологические дисфункции как предикативные факторы послеоперационного хронического болевого синдрома в клинике оперативной гинекологии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 48–56. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-48-56.

NEUROTRANSMITTER IMBALANCES AND PSYCHOLOGICAL DYSFUNCTIONS AS PREDICATIVE FACTORS OF POSTOPERATIVE CHRONIC PAIN SYNDROME IN OPERATIVE GYNECOLOGY CENTER

L.N. Gumenyuk, L.I. Seytumerova, A.A. Serafimova, A.V. Yatsiv

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

Chronic postoperative pain is one of the urgent medical and social problems of operative gynecology. The problem is preconditioned by a high prevalence rate, a significant impact on the outcomes of operative therapy and, as a consequence, patients' quality of life.

The goal of the paper is to study the role of preoperative neurotransmitter and psychoemotional dysfunctions in the development of postoperative chronic pain syndrome in an operative gynecology center.

Materials and Methods. The study enrolled 156 patients aged 18–45 years who underwent planned surgical treatment for gynecological pathology. Patients were subsequently divided into 2 groups: Group 1 – women with postoperative chronic pain syndrome; Group 2 – women without chronic postoperative pain syndrome.

The authors conducted general clinical examination, and also determined the levels of γ -aminobutyric acid and β -endorphin in serum of patients using enzyme-linked immunosorbent assay. A visual analogue scale was used to assess quantitative characteristics of pain syndrome. Qualitative characteristics of pain syndrome were assessed according to the McGill Pain Questionnaire. HAM-A and HDRS were used to assess psychoemotional state.

Results. Postoperative chronic pain was observed in 39.7 % of patients 12 months after surgery. In the preoperative period, a pain syndrome was registered in all patients. However, there were no significant intergroup differences in its severity. Statistically significant predominance of the affective scale indicators was revealed in the pain syndrome structure in Group 1, while Group 2 demonstrated predominance of the sensory scale indicators ($p=0.003$). Group 1 demonstrated more pronounced changes in GABA and β -endorphin levels. An inverse correlation was found between the level of β -endorphin and the affective and evaluative McGill questionnaire scales. Various affective pathologies were verified in Group 1. However, depressive disorders dominated. Group 2 demonstrated only subdepression and individual clinically unformed anxiety symptoms. The authors found out depressive disorder correlation with the severity of preoperative pain syndrome according to visual-analogue scale, McGill questionnaire affective scale, and β -endorphin concentration.

Conclusion. Neurotransmitter disorders and psychological dysfunctions affect the formation of postoperative chronic pain syndrome. There is a correlation between chronic postoperative pain syndrome, preoperative β -endorphin concentration ($r=-0.70$; $p=0.028$), and the severity of depressive disorders ($r=0.65$; $p=0.012$), which confirms their role as non-specific prognostic markers while monitoring the postoperative chronic pain syndrome.

Keywords: gynecological pathology, postoperative chronic pain syndrome, neurotransmitters, affective disorders.

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

References

1. Lyuboshevskiy P.A., Ovechkin A.M. Vozmozhnosti otsenki i korrektsii khirurgicheskogo stress-otveta pri operatsiyakh vysokoy travmatichnosti [Assessment and correction of surgical stress response in high morbidity surgery]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2014; 8 (4): 5–21 (in Russian).
2. Ovechkin A.M. Khronicheskiy posleoperatsionnyy bolevoy sindrom – podvodnyy kamen' sovremennoy khirurgii [Chronic postoperative pain syndrome as a trap of modern surgery]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2016; 4: 6–19 (in Russian).
3. Ovechkin A.M. Posleoperatsionnoe obezbolivanie v akusherstve i ginekologii (analiticheskiy obzor) [Postoperative analgesia in obstetrics and gynecology (analytical review)]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2014; 8: 5–16 (in Russian).
4. Golubev V.L. Bol' – mezhdistsiplinarnaya problema [Pain as an interdisciplinary problem]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 15 (4): 215–219 (in Russian).
5. Danilov A.B. Bol' smeshannogo tipa. Patofiziologicheskie mekhanizmy – znachenie dlya klinicheskoy praktiki. Podkhody k diagnostike i lecheniyu smeshannykh tipov bolevykh sindromov [Pathophysiological mechanisms and their importance for clinical practice. Approaches to the diagnosis and treatment of mixed pain syndromes]. *Rossiyskiy mezhdunarodnyy zhurnal*. 2014; 4: 10–16 (in Russian).
6. Barinov A.N. Kompleksnoe lechenie boli [Comprehensive pain management]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 15 (4): 215–219 (in Russian).
7. Gerbeshagen H., Aduckathil H., Van Wijck A. Pain intensity on the first day after surgery. *Anesthesiology*. 2018; 118: 934–944.
8. Joshi G.P., Kehlet H. Procedure-specific Pain Management The Road to Improve Postsurgical Pain Management? *Anesthesiology*. 2013; 118: 780–782.
9. Pchelintsev M.V. Problemy primeneniya sil'nykh opioidov pri khronicheskoy boli v Rossii. Vozmozhnye puti ikh resheniya [Problems of strong opioids usage for chronic pain therapy in Russia. Possible ways of their solution]. *Vrach*. 2013; 5: 19–22 (in Russian).
10. Macrae W. Chronic pain after surgery. *Br. J. Anaesth*. 2001; 87: 88–98.
11. Samokhvalov I.M., Zachinyaev G.V., Andryukov B.G. Dinamika endokrinnogo otveta pri stress-reaktsiyakh v khirurgicheskom lechenii kal'kuleznogo kholetsistita [Dynamics of endocrine response under stress in surgical treatment of calculous cholecystitis]. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2013; 3 (43): 1–5 (in Russian).
12. Mertens M.C. Trait anxiety predicts outcome 6 weeks after cholecystectomy. A prospective follow-up study. *Ann. Behav. Med*. 2011; 41 (2): 264–269.
13. Lomakina Yu.V., Bulyk R.E., Chernovskaya N.V. Stresslimitiruyushchaya sistema stareyushchego organizma pri immobilizatsionnom stresse [Stress-limiting system of an aging organism under immobilization stress]. *Prioritetnye napravleniya razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2015; 2 (5): 14–15 (in Russian).
14. Golikov A.P., Pavlov V.A., Karev V.A. Vliyaniye transkranal'noy elektrostimulyatsii opioidnykh sistem na reparativnye protsessy u bol'nykh infarktomyokarda [Effect of transcranial electrostimulation of opioid systems on reparative processes in patients with myocardial infarction]. *Transkranal'naya elektrostimulyatsiya: eksperimental'no-klinicheskie issledovaniya*. St Petersburg: Piter; 2005: 432–439 (in Russian).
15. Trofimenko A.I., Kade A.Kh., Nekhay F.A. Dinamika urovnya endorfina pri modelirovaniy ishemicheskogo insulta u krysa [Dynamics of endorphin levels in modelled ischemic stroke in rats]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2014; 3 (245): 115–118 (in Russian).
16. Connerney L., Sloan R.P. Depression is associated with increased mortality 10 years after coronary artery bypass surgery. *Psychosomatic Medicine*. 2010; 72: 874–881.
17. Robert M., Kenneth E., Veith R.C. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosomatic Medicine*. 67, Supplement. 2005; 1: 29–33.
18. Kirpichenko A.A. Kompensatsiya affektivnykh narusheniy v meditsinskoy reabilitatsii patsientov s zhelchekamennoy bolezn'yu [Compensation of affective disorders in medical rehabilitation of patients with cholelithiasis]. *Voennaya meditsina*. 2018; 1 (46): 20–24 (in Russian).
19. Di Saverio S., Coccolini F., Galati M. Bologna Guidelines for Diagnosis and Management of Adhesive Small Bowel Obstruction (ASBO): 2013 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J. Emerg. Surg*. 2013; 8 (42): 1–14.

20. Pakhomova S.A., Derenok A.P., Kuz'mina I.A. Rasstroystva trevozhno-depressivnogo spektra u bol'nykh s serdechno-sosudistoy patologiyey [Disorders of the anxiety-depressive spectrum in cardiovascular patients]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2015; 5 (2): 65–67 (in Russian).
21. Zhudro A.A. Ostraya bol' v khirurgicheskoy praktike i ee kolichestvennaya otsenka [Acute pain in surgical practice and its quantitative evaluation]. *Meditsinskie novosti*. 2007; 7: 12–18 (in Russian).
22. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975; 1 (3): 277–299.
23. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1960; 23: 56–62.

Received 16 February 2020; accepted 23 May 2020.

Information about the authors

Gumenyuk Lesya Nikolaevna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Psychiatry, Addictology, and Psychotherapy with a Course in General and Medical Psychology, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin blvd., 5/7; e-mail: lesya_gymenyuk@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2785-388>.

Seytumerova Leviza Ismailovna, Student, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin blvd., 5/7; e-mail: Livka.97@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4676-6389>.

Serafimova Arina Aleksandrovna, Student, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin blvd., 5/7; e-mail: Serafimova.arina@gmail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6369-0035>.

Yatsiv Antonina Vasil'evna, Student, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin blvd., 5/7; e-mail: antoninayciv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2464-0419>.

For citation

Gumenyuk L.N., Seytumerova L.I., Serafimova A.A., Yatsiv A.V. Disbalans neyromediatornykh sistem i psikhologicheskie disfunktsii kak predikativnye faktory posleoperatsionnogo khronicheskogo bolevogo sindroma v klinike operativnoy ginekologii [Neurotransmitter imbalances and psychological dysfunctions as predicative factors of postoperative chronic pain syndrome in operative gynecology center]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 2: 48–56. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-48-56 (in Russian).

УДК 616.981.21

DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-57-69

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖИТЕЛЬНИЦ СУБАРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА

Т.Н. Соколова^{1, 2}, А.Э. Каспарова¹, Л.В. Коваленко¹,
Л.А. Сус³, В.С. Шелудько¹, И.И. Мордовина¹

¹ БУ ВО «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия;

² БУ «Сургутская городская клиническая поликлиника № 2» г. Сургут, Россия;

³ ООО «СибМедЛаб», г. Сургут, Россия

Цель – представить данные научной литературы об особенностях течения беременности и механизмах формирования ее патологии у ВИЧ-инфицированных жительниц субарктического региона.

Материалы и методы. Проведен литературный поиск в базах «КиберЛенинка», PubMed, Medline, журналах Scopus, ВАР, а также изучены статистические показатели ВИЧ в мире, России и ХМАО – Югре. Глубина исследования в основном не превышала 10 лет.

Результаты. Длительное проживание в условиях субарктического региона не может не отразиться на течении хронической вирусной инфекции у беременной. Высокоактивная антивирусная терапия, несмотря на профилактику вертикальной передачи ВИЧ от матери ребенку, является дополнительным фактором развития преждевременных родов, анемии беременных и других осложнений гестации.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, лейкоцитарные индексы, адаптация, антивирусная терапия, преждевременные роды.

Введение. Эпидемия ВИЧ-инфекции считается самой разрушительной в мире, она не имеет объективных причин для снижения темпов своего роста, вышла за пределы ограниченного круга лиц, входящих в группы риска заражения ВИЧ, и представляет важнейшую проблему современности [1, 2].

Не является исключением и развитие однотипных тенденций эпидемии ВИЧ в России. В 2018 г. в Европе 64 % всех новых случаев ВИЧ-инфекции зарегистрировано в РФ [3, 4]. По данным официальной статистики на 1 января 2018 г., общее количество зараженных ВИЧ в нашей стране составляло 1224,8 тыс. чел.; инфицировано более 1,23 % населения в возрасте от 15 до 49 лет. При этом возрастает количество женщин, инфицированных ВИЧ.

Ханты-Мансийский автономный округ находится на 15-м месте по уровню заболеваемости в РФ и стабильно занимает эту позицию последние 3–5 лет [1].

В 2019 г. общая численность населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры составляла 1646 тыс. чел. (средний возраст – 34,9 года), из них 52 % – женщины, из которых 51,8 % – фертильного возраста [5]. Кумулятивная заболеваемость достигла 26,5 тыс. чел. Показатель заболеваемости ВИЧ на 100 тыс. населения – 1296,5, пораженность ВИЧ-инфекцией – 807,1.

Территория Ханты-Мансийского автономного округа – Югры относится к субарктическому региону, который характеризуется суровым климатом, сезонными и суточными колебаниями атмосферного давления, повышенной геомагнитной активностью и другими неблагоприятными климатическими факторами [6–8], способными оказывать комплексное воздействие на течение ВИЧ-инфекции [2].

Сообщения, касающиеся характера течения беременности у пациенток с ВИЧ, проживающих в неблагоприятных климатических

условиях, имеют единичный характер. На основании вышеизложенного, определена актуальность изучения научной литературы по этому вопросу.

Цель исследования. Представить данные научной литературы об особенностях течения беременности и механизмах формирования ее патологии у ВИЧ-инфицированных жителей субарктического региона.

Материалы и методы. Проведен литературный поиск в базах «КиберЛенинка», PubMed, Medline, журналах Scopus, ВАК, а также изучены статистические показатели ВИЧ в мире, России и ХМАО – Югре. Глубина исследования в основном не превышала 10 лет. Согласие на публикацию материала от организаций получено.

Результаты и обсуждение. В соответствии с методикой районирования территорий России, разработанной Министерством экономического развития РФ в 2003 г., Ханты-Мансийский автономный округ – Югра приравнен по условиям проживания к субарктической зоне [9].

По результатам поиска получено достаточно много литературных источников о неблагоприятном воздействии на человека природно-климатических условий Севера [6, 10, 11]. Определены негативные синдромы, такие как полярное напряжение, полярный метаболизм, задержка развития, минимизация физиологических функций и др. Развитие данных синдромов обуславливает состояния, формирующиеся у человека при длительном проживании в условиях Севера. К таким состояниям можно отнести гиповитаминоз, микроэлементоз, иммунодефицит, гиперлипидемию, гипергликемию, снижение неспецифической резистентности, тиреоидную гиперплазию, гипоинформационный невроз, снижение репродуктивной функции [12].

Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, как и большинство территорий Сибири, является субарктической зоной для мигрирующего населения, которая несет экологическую нагрузку на жизнеобеспечивающие процессы у мигрантов при коротком (до 3 лет) и длительном (более 10 лет) проживании. В связи с этим у беременных с ВИЧ-инфекцией, проживающих на Севере более 10 лет,

возможно формирование выраженных изменений органов иммунной защиты, а также белкового и углеводного обмена как проявление иммунобиологического ответа [7, 13]. Все это, по мнению ряда исследователей, может способствовать прогрессированию ВИЧ, увеличению частоты осложнений беременности и риска присоединения оппортунистических инфекций [2].

Известно, что иммуносупрессия, возникающая при беременности, может препятствовать естественной противовирусной резистентности [14], а у женщин с ВИЧ – прогрессировать и способствовать развитию осложнений беременности, связанных как с дизадаптивными расстройствами и болезнями адаптации, так и с формированием плацентарных нарушений, возникновением внутриутробного инфицирования структур плодного яйца и плаценты [15, 16].

Влиянию ВИЧ-инфекции на развитие осложнений беременности посвящено достаточно много публикаций [17, 18]. Однако их данные зачастую носят противоречивый характер. Так, в исследованиях О.А. Яковлевой [4] установлено, что ВИЧ-инфекция является фактором риска преждевременных родов: их частота достигает 25 %. В исследовании Г.Т. Сухих, И.И. Баранова сделаны противоположные выводы: ВИЧ-инфекция не способствует повышению частоты осложнений гестации, но при условии отсутствия иммунодефицита и оппортунистических инфекций [19].

Исследования, проведенные в Америке, указывают на связь невынашивания беременности с ВИЧ: у инфицированных пациенток риск самопроизвольных абортов повышался в 3 раза [20]. При этом более чем в половине случаев у плода имелись признаки ВИЧ-инфекции, проявляющиеся главным образом в поражении вилочковой железы. Группа авторов под руководством Sarah Finocchario-Kessler [21] оценивала исходы беременностей у 127 ВИЧ-инфицированных женщин из Уганды. Из них 53 % закончились самопроизвольными выкидышами, при этом 75 % абортусов имели признаки регрессии (в сроке около 11,3 нед.).

М.А. Иглиной [22] при проведении ретроспективного (2959 медицинских документов

ВИЧ-позитивных женщин) и проспективного анализа (80 беременных с ВИЧ-инфекцией) в г. Ульяновске (Приволжский федеральный округ) установлено, что ВИЧ-инфекция почти в 2 раза увеличивает частоту осложнений беременности. Наиболее существенными осложнениями были угроза прерывания беременности, анемия (в 2 раза чаще, чем в контрольной группе), преэклампсия (11,9 %), синдром задержки развития плода (5,5 %), многоводие (6,5 %). При этом частота преждевременных родов у пациенток с ВИЧ не превышала среднепопуляционную. Автором отмечено, что у 15,0 % беременных выявлялись признаки прогрессирования симптомов ВИЧ.

По данным отечественных исследований (г. Санкт-Петербург), наиболее частыми осложнениями беременности у пациенток с ВИЧ являются железодефицитная анемия (40,2 %) и хроническая плацентарная недостаточность (35,5 %) [23]. Исследования Е.Н. Кравченко с соавт. [24] показали, что у беременных с ВИЧ-инфекцией наиболее часто развиваются анемия (61,8 %) и задержка роста плода (34,2 %). При этом, по мнению авторов, более высокая частота преждевременных родов ($p < 0,01$) у беременных с ВИЧ обусловлена высокой вероятностью микст-коинфицирования, недостаточной элиминацией оппортунистической инфекции, а также значимой для формирования плацентарной недостаточности экстрагенитальной патологией.

Большинство исследователей указывают на наличие дополнительных факторов риска у беременных с ВИЧ, таких как низкое количество CD4⁺-клеток крови (иммунопатическое влияние ВИЧ-инфекции), курение, употребление наркотиков и алкоголя [25, 26], анемия, наличие хронического воспаления и других инфекционных процессов [27], низкий социально-экономический уровень и стресс [28–30].

О.Н. Новикова с соавт. [31] провели анализ факторов риска преждевременных родов методом случайной выборки у 90 пациенток с ВИЧ (г. Кемерово). С помощью отношения шансов проведено ранжирование факторов риска, таких как гепатит С, курение, сифилис, отсутствие образования, вагинальный дисбиоз и др. Сочетание данных факторов неблагоприятно сказывается на развитии плода и про-

является в задержке роста, патологии различных систем, церебральной ишемии.

И.О. Маринкиным [26] плацентарная недостаточность выявлена у 37,4 % беременных с ВИЧ-инфекцией, синдром задержки роста плода – у 18,2 %. Преждевременные роды имели место в 32 % случаев, т.е. в 3,4 раза чаще, чем у беременных без ВИЧ ($p < 0,05$).

Другое исследование показало статистически значимое увеличение уровня РНК ВИЧ в крови при уменьшении количества CD4-лимфоцитов как фактор риска преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин [4]. При исследовании иммунологических показателей у ВИЧ-инфицированных женщин, проживающих в условиях Севера, было выявлено выраженное угнетение клеточного звена иммунитета за счет CD4-субпопуляции лимфоцитов; при сочетании ВИЧ с другими инфекциями снижение уровня CD4-лимфоцитов достигало крайних величин ($0,07 \times 10^9/\text{л}$) [22].

В исследовании Е.Б. Ястребовой [32] уровень CD4-лимфоцитов был статистически значимо выше в группе женщин, родивших ВИЧ-негативных детей, по сравнению с женщинами, родившими ВИЧ-позитивных детей ($p < 0,05$).

Основной проблемой при хронических вирусных инфекциях (в т.ч. ВИЧ-инфекции) считается развитие поражений фетоплацентарного комплекса, которые до настоящего времени, по мнению ряда авторов, изучены недостаточно [18, 33]. Учеными из Санкт-Петербурга при исследовании 78 плацент от ВИЧ-инфицированных женщин было установлено, что при ВИЧ-инфекции в плацентарной ткани происходит нарушение баланса в пользу антиангиогенных факторов, что является причиной диссоциированного созревания ворсинчатого хориона и плацентарных нарушений, которые облегчают проникновение ВИЧ к плоду [23].

Высказывается мысль, что на фоне ВИЧ-инфекции действует плацентарно-мембранный механизм повреждения с нарушением синцитиокапиллярной мембраны. В исследованиях М.В. Гурьяновой [34] выявлено, что у пациенток с ВИЧ при длительном инфицировании изменяется содержание общих липидов, в т.ч. фосфолипидов, входящих в состав

клеточных мембран. Автором установлено, что у больных ВИЧ-инфекцией в третьей стадии с длительностью заболевания более 5 лет содержание общих липидов выше, а фосфолипидов ниже, чем в группе с меньшим стажем болезни ($495,3 \pm 27,4$ и $346,2 \pm 28,4$ мг% соответственно, $p < 0,001$) [35].

Считается доказанным, что в основе развития больших акушерских синдромов (преэклампсии, преждевременных родов, плацентарных нарушений) лежит типовой патологический процесс [35, 36]. В случае многокомпонентного влияния – длительного проживания некоренного населения в условиях экологического диссонанса, наличия хронической ВИЧ-инфекции с проведением химиотерапии, беременности – формируется иммунопатологический ответ, который может быть причиной осложнений у всех или у большинства женщин этой группы [37, 38].

Выявление механизмов формирования патологии беременности у ВИЧ-инфицированных женщин является сложной задачей. ВИЧ-инфекция – это хроническое заболевание, которое сопровождается развитием острого и хронического стресса, изменением гомеостаза. Фундаментальные исследования, посвященные развитию острого и хронического стресса и неспецифическим реакциям организма человека на его развитие, были проведены Л.Х. Гаркави в XX и начале XXI в. [39]. Автор установил, что показатели белого ряда крови могут указывать на адаптационную реакцию у человека и служить маркерами системного воспалительного ответа. В соответствии с данной концепцией при хроническом стрессе, к которому могут быть отнесены длительное течение ВИЧ-инфекции и продолжительная высокоактивная противовирусная терапия, а также проживание и вынашивание беременности в неблагоприятных климатических условиях, неизменным признаком белого ряда крови должно быть снижение процентного содержания лимфоцитов в лейкограмме.

Для подтверждения неспецифических иммунных реакций на хроническое воспаление и формирование патологии беременности у женщин с ВИЧ возможно использование не только количественной оценки клеток крови: лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, – но и

их качественной характеристики – проведения анализа крови с использованием компьютерной морфометрии.

Так, Т.Ю. Винокурова [40] для подтверждения иммунопатологических и инфекционных процессов использовала метод компьютерной морфометрии у пациентов с повреждениями головного мозга и получила параметры, указывающие на стадийность развития системной воспалительной реакции. По мнению автора, отклонения в морфоцитохимических показателях клеток крови возникают раньше значений лейкограммы, полученной с помощью традиционной методики, что позволяет оценить степень активации клеток и спрогнозировать возможные варианты развития процессов перестройки гомеостаза.

В.В. Скрыбиной [41] при исследовании лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) было выявлено, что для физиологического течения беременности характерны самые низкие показатели ЛИИ в первом триместре. При осложнениях гестации (изучены 4 нозологии), в т.ч. у пациенток с преждевременными родами, выявлены более высокие показатели лимфоцитов, ЛИИ, что можно объяснить напряжением адаптивных механизмов и развитием воспалительной реакции.

М.А. Иглиной [22] на основе морфологических маркеров структуропостроения крови определена устойчивость гемостаза у беременных с ВИЧ. Выявлены маркеры выраженного воспаления, интоксикации и гипоксии, нарушения микроциркуляции и ангиоспазма. Отмечено, что у 60,0 % беременных с ВИЧ гомеостаз был физиологически неустойчивым, у 40,0 % – патологически устойчивым, 30,0 % ВИЧ-инфицированных имели низкий резерв адаптационных возможностей.

Фактором, повышающим риск развития осложнений беременности (преждевременных родов, преэклампсии, плацентарных нарушений) у пациенток с ВИЧ-инфекцией, могут быть нарушения в системе гемостаза, а также приобретенные и врожденные тромбофилии, способствующие формированию на фоне инфекции эндотелиальной дисфункции и микроциркуляторных нарушений. При этом маркерами осложнений беременности являются увеличение агрегации и среднего объема

тромбоцитов, повышение гематокрита и тромбокрита [42].

Общеизвестно, что функциональные свойства тромбоцитов оказывают непосредственное влияние на гемореологические показатели, проницаемость сосудов и др. и формируют неблагоприятные исходы гестации. У ВИЧ-инфицированных на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ) и без нее отмечается частое снижение уровня тромбоцитов крови [43]. При длительном проживании в неблагоприятных климатических условиях, по мнению Е.Б. Ястребовой с соавт. [32], активность тромбоцитов имеет динамику к повышению, затем к снижению и стабилизации. У женщин с ВИЧ-инфекцией, проживающих в субарктической зоне и имеющих осложнения беременности, данный вопрос изучен недостаточно.

В условиях субарктического климата в организме людей наблюдается усиление эритропоэза, повышение концентрации фетального гемоглобина и кислородной емкости крови, сокращение времени функционирования эритроцитов [44]. Характер эритропоэза при высокой частоте развития анемии у беременных с ВИЧ также требует дальнейшего изучения.

Учитывая возрастающее количество женщин с ВИЧ-инфекцией, вынашивающих беременность, а также женщин репродуктивного возраста с 3-й и 4-й стадиями заболевания с высокой вирусной нагрузкой, в настоящий момент обоснованно используется практика проведения АРВТ. С эпидемиологической точки зрения назначение АРВТ является оправданным. Однако на сегодняшний день не существует ни одного антиретровирусного препарата, который был бы полностью лишен побочных эффектов [45, 46].

К негативным эффектам АРВТ можно отнести рвоту, усталость, уменьшение числа нейтрофилов, повышение уровня ферментов печени. Возможно тяжелое поражение печени (около 6 % больных). Неблагоприятные гепатотоксичные эффекты зависят не только от вида препаратов для АРВТ, но и от сопутствующих заболеваний [47, 48].

Система свертывания крови также зависит от функционального состояния гепатоцитов и белоксинтезирующей функции печени. De Andrade et al. [49] исследовали действие АРВТ на функцию печени и риск развития кровотечений.

К более поздним эффектам АРВТ относятся нарушения углеводного обмена, вплоть до развития диабета [50], липидного обмена, что увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [38, 47, 51].

Побочные эффекты могут быть причиной преждевременных родов и плацентарных нарушений (эндотелиальная дисфункция и нарушение метаболизма). До сих пор спорным остается влияние ВИЧ-инфекции и АРВТ на частоту преждевременных родов. Одни исследования утверждают, что АРВТ у ВИЧ-инфицированных повышает риск преждевременных родов. В пользу этого положения говорит вдвое большее рождение недоношенных детей у женщин с ВИЧ, но, по мнению J. Sibide [52], это связано не с применением АРВТ, а с поражением ВИЧ-инфекцией. В других исследованиях выявлена тесная взаимосвязь между АРВТ и преждевременными родами [53]. Однако авторами не подводится научная база, доказывающая существование биологических механизмов, которые посредством АРВТ могут увеличить риск преждевременных родов. S. Fiore et al. [54] предположили, что влияние АРВТ на Т-хелперы приводит к нарушению баланса Th2/Th1, что может быть причиной невынашивания и преждевременных родов, но в последующем эта гипотеза не была подтверждена.

Заключение. Таким образом, механизмы формирования патологии беременности у женщин с ВИЧ-инфекцией, проживающих в условиях субарктического региона, а также взаимное отягощение развития патологии при сочетании неблагоприятных факторов внешней среды, нарушений адаптации у жительниц северных территорий и ВИЧ-инфекции с проведением высокоактивной антивирусной терапии требуют изучения и осмысления.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. ВИЧ-инфекция: информационный бюллетень № 43. Москва; 2018. 55. URL: <http://www.hivrus-sia.info/elektronnye-versii-informatsionnyh-byulletenij> (дата обращения: 20.05.2019).
2. Хоффман К., Рокипро Ю.К., ред. ВИЧ 2014/2015. Гамбург; Бонн; 2014. 942. URL: www.hivbuch.de (дата обращения: 20.05.2019).
3. Федеральная служба государственной статистики. Демография. 2018. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/ (дата обращения: 27.05.2019).
4. Яковлева О.А., Кравченко Е.Н., Куклина Л.В. Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин с преждевременными родами. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018; 1 (72): 67–71.
5. Здоровье населения ХМАО – Югры и деятельности медицинских организаций в 2018 г. (статистические материалы). Ханты-Мансийск; 2019. 127.
6. Суханов С.Г., Конкиева Н.А., Аликберова А.Н. Избранные вопросы экологической морфологии и физиологии человека (репродуктивная система и состояние триады «мать-плацента-плод»). Архангельск: Издательство Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова; 2014. 173.
7. Черная Е.Е. Особенности некоторых метаболических и морфологических реакций гестационной адаптации пришлых жительниц субарктического региона. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2017; 4: 49–57.
8. Скосырева Г.А. Влияние природных факторов азиатского севера на репродуктивное здоровье женщин: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск; 2002.
9. Хаснулин В.И. Подходы к районированию территории России по условиям дискомфорта окружающей среды для жизнедеятельности населения. *Бюллетень СО РАМН*. 2005; 3 (117): 106–111.
10. Агаджанян Н.А. Адаптационная и этническая физиология: продолжительность жизни и здоровья человека. Москва: РУДН; 2009. 34.
11. Багнетова Е.А. Особенности адаптации, психологического и функционального состояния организма человека в условиях севера. *Вестник РУДН. Сер. Экология и безопасность жизнедеятельности*. 2014; 4: 63–68.
12. Максимов А.Л. Роль медико-биологических и экологических факторов при формировании концепции районирования территории Российской Федерации. *Экология человека*. 2004; 6: 35–42.
13. Башкатова Ю.В., Карпин В.А. Общая характеристика функциональных систем организма человека в условиях Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. *Экология человека*. 2014; 5: 9–16.
14. Унанян А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С., Гуриев Т.Д., Ильичева Т.С., Бабури Д.В., Коссович Ю.М. Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 37–40.
15. Мельников А.С., Рукояткина Е.А., Фунден Р.А., Латышева И.Б. Женщина и ВИЧ-инфекция, современное состояние проблемы. *Педиатр*. 2015; VI (1): 5–10.
16. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Покровская А.В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни. *Демографическое обозрение*. 2017; 4 (1): 65–82.
17. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Тефнац Н.А., Каспарова А.Э. Особенности влияния ВИЧ-инфекции на течение беременности и новорожденного на фоне приема АРВ-препаратов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018; 17 (2): 62–66. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-2-62-66.
18. Al-Husaini A.M. Role of placenta in the vertical transmission of human immunodeficiency virus. *J. Perinatol*. 2009; 29 (5): 331–336.
19. Сухих Г.Т., Баранов И.И. Репродуктивное здоровье и ВИЧ-инфекция. Москва; Тверь: ООО Изд-во «Триада»; 2009. 208.
20. HIV in pregnancy: a review. World Health Organization; 1999.
21. Sarah Finocchiaro-Kessler, Kathy Goggin, Vince Staggs, Rhoda K. Wanyenze, Jolly Beyeza-Kashesya, Deborah Mindry, Josephine Birungi, Glenn J. Wagner. High report of miscarriage among women living with HIV who want to conceive in Uganda. *BMC Res. Notes*. 2018; 11: 753. DOI: 10.1186/s13104-018-3857-9.
22. Иглина М.А. Современные аспекты течения ВИЧ-инфекции при беременности, прогноз и исходы для матери и плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2009. 27.
23. Ниаури Д.А., Колобов А.В., Цинзерлинг В.А., Гзгзян А.М., Джемлиханова Л.Х., Колобова О.Л., Хубулава Н.В. Плацента человека как эпидемический фактор риска вертикальной передачи ВИЧ

- в условиях коморбидности. ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии. 2016; 8 (4): 7–16. DOI: 10.22328/2077-9828-2016-8-4-7-16.
24. Кравченко Е.Н., Яковлева О.А., Куклина Л.В. Акушерские и перинатальные исходы преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019; 11 (3): 16–22. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-3-16-22.
25. Маринкин И.О. Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-серопозитивных женщин. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015; 3: 71–78.
26. Покровская А.В., Козырина Н.В., Гущина Ю.Ш., Юрин О.Г., Суворова З.С., Покровский В.В. Социально-демографический портрет пациента, живущего с ВИЧ и посещающего центры СПИД в России. Терапевтический архив. 2016; 88 (11): 12–16.
27. Short C.E., Taylor G.P. Antiretroviral therapy and preterm birth in HIV-infected women. Expert. Rev. Anti Infect. Ther. 2014; 12 (3): 293–306.
28. Muglia L.J., Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 529–535.
29. Ульянич А.Л., Ишмухаметова Л.Э. Особенности психического состояния и мотивов сохранения беременности у беременных женщин с ВИЧ-положительным статусом. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: материалы Международной научно-практической конференции; 30–31 мая 2016, Санкт-Петербург, Россия. СПб.: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»; 2016: 184–188.
30. Akdemir N., Cevrioglu A.S., Ozden S., Kuru B., Bilir F., Bilir C. Platelet Indices and Blood Groups in Early Recurrent Miscarriage: A Study in Pregnant Women. J. Clin. Gynecol. Obstet. 2013; 2: 27–30.
31. Новикова О.Н., Швец Е.М. Факторы риска и особенности течения беременности, родов и состояния новорожденного у ВИЧ-инфицированных женщин. Мать и дитя в Кузбассе. 2017; 3: 16–20.
32. Ястребова Е.Б., Рахманова А.Г., Самарина А.В. Клинико-иммунологическая и вирусологическая характеристика ВИЧ-инфицированных женщин, родивших детей. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011; 3 (3): 35–39.
33. Michael N.L., Moore J.P. HIV-1 entry inhibitors: evading the issue. Nat. Med. 1999; 5 (7): 740–742.
34. Гурьянова М.В. Клинико-лабораторные особенности течения третьей стадии ВИЧ-инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2011. 26.
35. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани И.В. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. Акушерство, гинекология и репродуктология. 2016; 10 (4): 72–82.
36. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Балущкина А.А. Способы терапии угрожающих преждевременных родов. Эффективная фармакотерапия. 2013; 18: 20–25.
37. Яковлева О.В., Глухова Т.Н., Рогожина И.Е. Акушерские проблемы у ВИЧ-инфицированных женщин. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019; 11 (3): 23–29. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-3-23-29.
38. Machado E.S., Krauss M.R., Megazzini K., Coutinho C.M. Hypertension, preeclampsia and eclampsia among HIV-infected women from Latin America and Caribbean countries. J. Infect. 2014; 68 (6): 572–580.
39. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета; 1990. 224.
40. Винокурова Т.Ю. Влияние повреждений головного мозга на количественное соотношение и функциональную активность лейкоцитов периферической крови: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2006. 22.
41. Скрябина В.В. Сравнительная оценка информативности традиционно анализируемых показателей общего анализа крови и лейкоцитарного индекса интоксикации у женщин с физиологическим и осложненным течением беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 12: 23–25.
42. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурова С.М., Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Хизроева Д.Х., Донина Е.В., Акинъшина С.В. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии (синдром потери плода, гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбозы и тромбозэмболии): руководство для врачей. Москва: Триада – X; 2008. 152.
43. Колосова О.Н. Особенности адаптации беременных женщин в условиях высоких широт. Природные ресурсы Арктики и Субарктики. 2018; 23 (1): 102–107.
44. Морот А.П. Модель несостоявшегося тромбоза: гемостазиологические особенности разных сроков беременности. StatusPraesens. 2018; 2: 100–108.

45. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013.
46. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку: клинические рекомендации (протокол лечения). 2015.
47. Jong E., Louw S., Meijers J.C. The hemostatic balance in HIV infected patients with and without antiretroviral therapy: partial restoration with antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS*. 2009; 23 (12): 1001–1007.
48. Sturt A.S., Dokubo E.K., Sint T.T. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ARTeligible pregnant women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 17 (3): CD008440.
49. De Andrade C.M., Duarte G., Quintana S.M. Effect of antiretroviral therapy on hemostasis in Brazilian pregnant women with HIV infection. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2007; 18 (8): 769–774.
50. Ssinabulya I. Subclinical atherosclerosis among HIV-infected adults attending HIV/AIDS care at two large ambulatory HIV clinics in Uganda. *PLoS One*. 2014; 9 (2).
51. De Socio G.V. CISA study group. Identifying HIV patients with an unfavorable cardiovascular risk profile in the clinical practice: results from the SIMONE study. *J. Infect.* 2008; 57 (1): 33–40.
52. Sibiude J., Warszawski J., Tubiana R. Premature Delivery in HIV-Infected Women Starting Protease Inhibitor Therapy During Pregnancy: Role of the Ritonavir Boost? *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 54 (9): 1348–1360.
53. Kourtis A.P., Schmid C.H., Jamieson D.J., Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV infected women and the risk of preterm delivery: a meta-analysis. *AIDS*. 2007; 21: 607–615.
54. Fiore S., Newell M.L., Trabattini D. Antiretroviral therapy associated modulation of Th1 and Th2 immune responses in HIV-infected pregnant women. *J. Reprod. Immunol.* 2006; 70: 143–150.

Поступила в редакцию 19.12.2019; принята 11.02.2020.

Авторский коллектив

Соколова Татьяна Николаевна – аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; заместитель главного врача БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 2». 628405, Россия, г. Сургут, пр. Комсомольский, 10/1; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0957-5305>.

Каспарова Анжелика Эдуардовна – врач – акушер-гинеколог, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7665-2249>.

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и общей патологии, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5708-7328>.

Сус Лариса Анриевна – кандидат медицинских наук, врач – акушер-гинеколог, главный врач, ООО «СибМедЛаб». 628405, Россия, г. Сургут, пр. Комсомольский, 13; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6560-1240>.

Шелудько Виктория Сергеевна – врач – акушер-гинеколог, аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7814-6005>.

Мордовина Инна Игоревна – врач – акушер-гинеколог, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4415-7897>.

Образец цитирования

Соколова Т.Н., Каспарова А.Э., Коваленко Л.В., Сус Л.А., Шелудько В.С., Мордовина И.И. Особенности течения ВИЧ-инфекции и механизмы формирования патологии беременности у жительниц субарктического региона. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 57–69. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-57-69.

COURSE OF HIV INFECTION AND MECHANISMS OF PREGNANCY FAILURE DEVELOPMENT IN WOMEN LIVING IN THE SUBARCTIC REGION

T.N. Sokolova^{1, 2}, A.E. Kasparova¹, L.V. Kovalenko¹,
L.A. Sus³, V.S. Shelud'ko¹, I.I. Mordovina¹

¹Surgut State University, Surgut, Russia;

²Surgut City Outpatients Clinic № 2, Surgut, Russia;

³SibMedLab, Surgut, Russia

The aim of the paper is to present the results obtained from scientific literature on the characteristics of gestation course and the mechanisms of its failure in HIV-infected women of the Subarctic region.

Materials and Methods. The authors conducted a literary search in the CyberLeninka, PubMed, Medline, Scopus, and HAC journals. They also studied statistical HIV indicators in the world, in Russia and in the Khanty-Mansi Autonomous Area – Yugra. Literary sources are no older than 10 years.

Results. Long-term residence in a Subarctic region cannot but affect the course of a chronic viral infection in pregnant women. Besides the prevention of vertical HIV transmission from a woman to her child, highly active antiretroviral therapy is an additional factor contributing to the development of premature birth, anemia and other gestation complications in pregnant women.

Keywords: HIV infection, leukocyte indices, adaptation, antiretroviral therapy, premature birth.

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

References

1. *VICH-infektsiya: informatsionnyy byulleten' № 43* [HIV infection: newsletter No. 43]. Moscow; 2018. 55. Available at: <http://www.hivrussia.info/elektronnye-versii-informatsionnyh-byulletenij> (accessed: 20.05.2019) (in Russian).
2. Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstroh, ed. *VICH 2014/2015* [HIV 2014/2015]. Hamburg; Bonn; 2014. 942. Available at: <http://www.hivbuch.de> (accessed: 20.05.2019) (in Russian).
3. *Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Demografiya* [Federal State Statistics Service. Demography]. 2018. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/ (accessed: 27.05.2019) (in Russian).
4. Yakovleva O.A., Kravchenko E.N., Kuklina L.V. Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u VICH-infitsirovannykh zhenshchin s prezhdrevremennymi rodami [Course of pregnancy and childbirth in HIV-infected women with premature births]. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2018; 1 (72): 67–71 (in Russian).
5. *Zdorov'e naseleniya KhMAO – Yugry i deyatel'nosti meditsinskikh organizatsiy v 2018 g. (statisticheskie materialy)* [Public health in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra and activities of healthcare organizations in 2018 (statistical data)]. Khanty-Mansiysk; 2019. 127 (in Russian).
6. Sukhanov S.G., Konkova N.A., Alikberova A.N. *Izbrannye voprosy ekologicheskoy morfologii i fiziologii cheloveka (reproduktivnaya sistema i sostoyaniye triady «mat'-platsenta-plod»)* [Selected issues of ecological morphology and human physiology (reproductive system and the state of the mother-placenta-fetus triad)]. Arkhangelsk: Izdatel'stvo Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta im. M.V. Lomonosova; 2014. 173 (in Russian).
7. Chernaya E.E. Osobennosti nekotorykh metabolicheskikh i morfologicheskikh reaktsiy gestatsionnoy adaptatsii prishlykh zhitel'nykh subarkticheskogo regiona [Characteristics of some metabolic and morphological reactions of gestational adaptation of newcomers to the Subarctic region]. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2017; 4: 49–57 (in Russian).

8. Skosyreva G.A. *Vliyanie prirodnikh faktorov aziatskogo severa na reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin* [Influence of the Asian North natural factors on women reproductive health]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Novosibirsk; 2002 (in Russian).
9. Khasnulin V.I. Podkhody k rayonirovaniyu territorii Rossii po usloviyam diskomfortnosti okruzhayushchey sredy dlya zhiznedeyatel'nosti naseleniya [Approaches to regionalization of the Russian territory according to environmental discomfort for public life and activity]. *Byulleten' SO RAMN*. 2005; 3 (117): 106–111 (in Russian).
10. Agadzhanian N.A. *Adaptatsionnaya i etnicheskaya fiziologiya: prodolzhitel'nost' zhizni i zdorov'ya cheloveka* [Adaptation and ethnic physiology: life expectancy and human health]. Moscow: RUDN; 2009. 34 (in Russian).
11. Bagnetova E.A. Osobennosti adaptatsii, psikhologicheskogo i funktsional'nogo sostoyaniya organizma cheloveka v usloviyakh severa [Characteristics of adaptation, psychological and functional state of the humans living in the Northern regions]. *Vestnik RUDN. Ser. Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*. 2014; 4: 63–68 (in Russian).
12. Maksimov A.L. Rol' mediko-biologicheskikh i ekologicheskikh faktorov pri formirovanii kontseptsii rayonirovaniya territorii Rossiyskoy Federatsii [Role of biomedical and environmental factors while forming the zoning concept on the territory of the Russian Federation]. *Ekologiya cheloveka*. 2004; 6: 35–42 (in Russian).
13. Bashkatova Yu.V., Karpin V.A. Obshchaya kharakteristika funktsional'nykh sistem organizma cheloveka v usloviyakh Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga – Yugry [General characteristics of the human body functional systems in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra]. *Ekologiya cheloveka*. 2014; 5: 9–16 (in Russian).
14. Unanyan A.L., Arakelov S.E., Polonskaya L.S., Guriev T.D., Il'icheva T.S., Baburin D.V., Kossovich Yu.M. Platsentarnaya nedostatochnost': osobennosti etiopatogeneza, terapii i profilaktiki [Placental insufficiency: peculiarities of etiopathogenesis, therapy and prevention]. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 37–40 (in Russian).
15. Mel'nikov A.S., Rukoyatkina E.A., Funden R.A., Latysheva I.B. Zhenshchina i VICH-infektsiya, sovremennoe sostoyanie problemy [Woman and HIV infection, current state of the problem]. *Pediatr*. 2015; VI (1): 5–10 (in Russian).
16. Pokrovskiy V.V., Ladnaya N.N., Pokrovskaya A.V. VICH/SPID sokrashchaet chislo rossiyan i prodolzhitel'nost' ikh zhizni [HIV/AIDS reduces the number of Russians and their life expectancy]. *Demograficheskoe obozrenie*. 2017; 4 (1): 65–82 (in Russian).
17. Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Tefnants N.A., Kasparova A.E. Osobennosti vliyaniya VICH-infektsii na techenie beremennosti i novorozhden'nogo na fone priema ARV-preparatov [Impact of HIV infection on pregnancy and the state of the newborn against the background of intake of ARV medication]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2018; 17 (2): 62–66. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-2-62-66 (in Russian).
18. Al-Husaini A.M. Role of placenta in the vertical transmission of human immunodeficiency virus. *J. Perinatol*. 2009; 29 (5): 331–336.
19. Sukhikh G.T., Baranov I.I. *Reproduktivnoe zdorov'e i VICH-infektsiya* [Reproductive health and HIV infection]. Moscow; Tver': OOO Izd-vo «Triada»; 2009. 208 (in Russian).
20. HIV in pregnancy: a review. World Health Organization; 1999.
21. Sarah Finocchiaro-Kessler, Kathy Goggin, Vince Staggs, Rhoda K. Wanyenze, Jolly Beyeza-Kashesya, Deborah Mindry, Josephine Birungi, Glenn J. Wagner. High report of miscarriage among women living with HIV who want to conceive in Uganda. *BMC Res. Notes*. 2018; 11: 753. DOI: 10.1186/s13104-018-3857-9.
22. Iglina M.A. *Sovremennyye aspekty techeniya VICH-infektsii pri beremennosti, prognoz i iskhody dlya materi i ploda* [Current aspects of the course of HIV infection during pregnancy, prognosis and outcomes for a woman and her fetus]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 2009. 27 (in Russian).
23. Niauri L.Kh., Kolobova O.L., Khubulava N.V. Platsenta cheloveka kak epidemicheskii faktor riska vertikal'noy peredachi VICH v usloviyakh komorbidnosti [Human placenta as an epidemic risk factor for HIV vertical transmission in conditions of comorbidity]. *VICH-infektsii i immunosupressii*. 2016; 8 (4): 7–16. DOI: 10.22328/2077-9828-2016-8-4-7-16 (in Russian).

24. Kravchenko E.N., Yakovleva O.A., Kuklina L.V. Akusherskie i perinatal'nye iskhody prezhdvremennykh rodov u VICH-infitsirovannykh zhenshchin [Obstetric and perinatal outcomes of premature births in HIV-infected women]. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2019; 11 (3): 16–22. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-3-16-22 (in Russian).
25. Marinkin I.O. Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u VICH-seropozitivnykh zhenshchin [Course of pregnancy and childbirth in HIV-seropositive women]. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; 3: 71–78 (in Russian).
26. Pokrovskaya A.V., Kozyrina N.V., Gushchina Yu.Sh., Yurin O.G., Suvorova Z.S., Pokrovskiy V.V. Sotsial'no-demograficheskiy portret patsienta, zhivushchego s VICH i poseshchayushchego tsentry SPID v Rossii [Social and demographic portrait of a HIV-patient visiting AIDS centers in Russia]. *Terapevticheskiiy arkhiv*. 2016; 88 (11): 12–16 (in Russian).
27. Short C.E., Taylor G.P. Antiretroviral therapy and preterm birth in HIV-infected women. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2014; 12 (3): 293–306.
28. Muglia L.J., Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 529–535.
29. Ul'yanich A.L., Ishmukhametova L.E. Osobennosti psikhicheskogo sostoyaniya i motivov sokhraneniya beremennosti u beremennykh zhenshchin s VICH-polozhitel'nyy statusom [Mental state and motives for maintaining pregnancy in pregnant HIV-positive women]. *Aktual'nye voprosy VICH-infektsii: materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*; 30–31 maya 2016, Sankt-Peterburg, Rossiya [Topical issues of HIV infection: Proceedings of the International Science-to-Practice Conference; May 30–31, 2016, St. Petersburg, Russia]. St. Petersburg: Sankt-Peterburgskaya obshchestvennaya organizatsiya «Chelovek i ego zdorov'e»; 2016: 184–188 (in Russian).
30. Akdemir N., Cevrioglu A.S., Ozden S., Kuru B., Bilir F., Bilir C. Platelet Indices and Blood Groups in Early Recurrent Miscarriage: A Study in Pregnant Women. *J. Clin. Gynecol Obstet.* 2013; 2: 27–30.
31. Novikova O.N., Shvets E.M. Faktory riska i osobennosti techeniya beremennosti, rodov i sostoyaniya novorozhdennoy u VICH-infitsirovannykh zhenshchin [Risk factors and peculiarities of pregnancy development, childbirth and newborn in HIV-infected women]. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2017; 3: 16–20 (in Russian).
32. Yastrebova E.B., Rakhmanova A.G., Samarina A.V. Kliniko-immunologicheskaya i virusologicheskaya kharakteristika VICH-infitsirovannykh zhenshchin, rodivshikh detey [Clinical, immunological and virological characteristics of HIV-infected women who have given birth to children]. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2011; 3 (3): 35–39 (in Russian).
33. Michael N.L., Moore J.P. HIV-1 entry inhibitors: evading the issue. *Nat. Med.* 1999; 5 (7): 740–742.
34. Gur'yanova M.V. *Kliniko-laboratornye osobennosti techeniya tret'ey stadii VICH-infektsii* [Clinical and laboratory characteristics of the third stage of HIV infection]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. St. Peterburg; 2011. 26 (in Russian).
35. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Khamani I.V. Platsentarnaya nedostatochnost' pri oslozhnennoy beremennosti i vozmozhnosti primeneniya dipiridamola [Placental insufficiency in complicated pregnancy and dipyrindamole manifestation]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktologiya*. 2016; 10 (4): 72–82 (in Russian).
36. Serov V.N., Tyutyunnik V.L., Balushkina A.A. Sposoby terapii ugrozhayushchikh prezhdvremennykh rodov [Therapy of threatening premature birth]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013; 18: 20–25 (in Russian).
37. Yakovleva O.V., Glukhova T.N., Rogozhina I.E. Akusherskie problemy u VICH-infitsirovannykh zhenshchin [Obstetric problems in HIV-infected women]. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2019; 11 (3): 23–29. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-3-23-29 (in Russian).
38. Machado E.S., Krauss M.R., Megazzini K., Coutinho C.M. Hypertension, preeclampsia and eclampsia among HIV-infected women from Latin America and Caribbean countries. *J. Infect.* 2014; 68 (6): 572–580.
39. Garkavi L.Kh., Kvakina E.B., Ukolova M.A. *Adaptatsionnye reaktsii i rezistentnost' organizma* [Adaptive reactions and body resistance]. Rostov-na-Donu: Izd-vo Rostovskogo universiteta; 1990. 224 (in Russian).
40. Vinokurova T.Yu. *Vliyanie povrezhdeniy golovnogo mozga na kolichestvennoe sootnoshenie i funktsional'nuyu aktivnost' leykotsitov perifericheskoy krovi* [Effect of brain damage on the quantitative ratio and functional activity of peripheral blood leukocytes]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2006. 22 (in Russian).

41. Skryabina V.V. Sravnitel'naya otsenka informativnosti traditsionno analiziruemyykh pokazateley obshchego analiza krovi i leykotsitarnogo indeksa intoksikatsii u zhenshchin s fiziologicheskimi i oslozhnennym techeniem beremennosti [Comparative assessment of the information content of traditionally analyzed indicators of the general blood test and leukocyte intoxication index in women with physiological and complicated pregnancy]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 12: 23–25 (in Russian).
42. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Baymurova S.M., Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B., Khirzoeva D.Kh., Donina E.V., Akin'shina S.V. *Profilaktika povtornykh oslozhneniy beremennosti v usloviyakh trombofilii (sindrom poteri ploda, gestozy, prezhevremennaya otsloyka normal'no raspolozhennoy platsenty, trombozy i tromboembolii): rukovodstvo dlya vrachey* [Prevention of repeated pregnancy complications in thrombophilia (fetal loss syndrome, gestosis, premature detachment of normally located placenta, thrombosis and thromboembolism): Physicians Manual]. Moscow: Triada – Kh; 2008. 152 (in Russian).
43. Kolosova O.N. Osobennosti adaptatsii beremennykh zhenshchin v usloviyakh vysokikh shirot [Adaptation of pregnant women in high latitudes]. *Prirodnye resursy Arktiki i Subarkтики*. 2018; 23 (1): 102–107 (in Russian).
44. Morot A.P. Model' nesostoyavshegosya tromboza: gemostaziologicheskie osobennosti raznykh srokov beremennosti [Failed thrombosis model: hemostasiological features of different gestational periods]. *StatusPraesens*. 2018; 2: 100–108 (in Russian).
45. World Health Organization. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach*. Geneva: World Health Organization; 2013.
46. *Primenenie antiretrovirusnykh preparatov v komplekse mer, napravlennoy na profilaktiku peredachi VICH ot materi rebenku: klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)* [Administration of antiretroviral drugs aimed at preventing HIV transmission of from a woman to her child: clinical recommendations (treatment protocol)]. 2015 (in Russian).
47. Jong E., Louw S., Meijers J.C. The hemostatic balance in HIV infected patients with and without antiretroviral therapy: partial restoration with antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS*. 2009; 23 (12): 1001–1007.
48. Sturt A.S., Dokubo E.K., Sint T.T. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ARTeligible pregnant women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 17 (3): CD008440.
49. De Andrade C.M., Duarte G., Quintana S.M. Effect of antiretroviral therapy on hemostasis in Brazilian pregnant women with HIV infection. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2007; 18 (8): 769–774.
50. Ssinabulya I. Subclinical atherosclerosis among HIV-infected adults attending HIV/AIDS care at two large ambulatory HIV clinics in Uganda. *PLoS One*. 2014; 9 (2).
51. De Socio G.V. CISAI study group. Identifying HIV patients with an unfavorable cardiovascular risk profile in the clinical practice: results from the SIMONE study. *J. Infect.* 2008; 57 (1): 33–40.
52. Sibiude J., Warszawski J., Tubiana R. Premature Delivery in HIV-Infected Women Starting Protease Inhibitor Therapy During Pregnancy: Role of the Ritonavir Boost? *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 54 (9): 1348–1360.
53. Kourtis A.P., Schmid C.H., Jamieson D.J., Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV infected women and the risk of preterm delivery: a meta-analysis. *AIDS*. 2007; 21: 607–615.
54. Fiore S., Newell M.L., Trabattini D. Antiretroviral therapy-associated modulation of Th1 and Th2 immune responses in HIV-infected pregnant women. *J. Reprod. Immunol.* 2006; 70: 143–150.

Received 19 December 2020; accepted 11 February 2020.

Information about the authors

Sokolova Tat'yana Nikolaevna, Postgraduate Student, Department of Pathophysiology and General Pathology, Surgut State University. 628412, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; Deputy Chief Physician, Surgut City Outpatient Clinic No. 2. 628405, Russia, Surgut, Komsomol'skiy Ave., 10/1; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0957-5305>.

Kasparova Anzhelika Eduardovna, Obstetrician-Gynecologist, Doctor of Science (Medicine), Professor, Chair of Pathophysiology and General Pathology, Surgut State University. 628412, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7665-2249>.

Kovalenko Lyudmila Vasil'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Pathophysiology and General Pathology, Surgut State University. 628412, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5708-7328>.

Sus Larisa Anrievna, Candidate of Sciences (Medicine), Obstetrician-Gynecologist, Chief Doctor, SibMed-Lab. 628405, Russia, Surgut, pr. Komsomol'skiy Ave., 13; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6560-1240>.

Shelud'ko Viktoriya Sergeevna, Obstetrician-Gynecologist, Postgraduate Student, Chair of Pathophysiology and General Pathology, Surgut State University. 628412, Russia, Surgut, Lenin Ave, 1; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7814-6005>.

Mordovina Inna Igorevna, Obstetrician-Gynecologist, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Surgut State University. 628412, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4415-7897>.

For citation

Sokolova T.N., Kasparova A.E., Kovalenko L.V., Sus L.A., Shelud'ko V.S., Mordovina I.I. Osobennosti techeniya vich-infektsii i mekhanizmy formirovaniya patologii beremennosti u zhitel'nits subarkticheskogo regiona [Course of HIV infection and mechanisms of pregnancy failure development in women living in the Subarctic region]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 2: 57–69. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-57-69 (in Russian).

УДК 617.541.1

DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-70-79

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ СРЕДИННОЙ СТЕРНОТОМИИ

А.Л. Чарышкин¹, А.А. Гурьянов^{1, 2}

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

² ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия

Ежегодно в Российской Федерации выполняется более 53 000 операций на открытом сердце и грудном отделе аорты. Основным доступом при данных операциях является срединная стернотомия. Цель исследования – оценка влияния факторов риска на развитие раневой инфекции у пациентов после срединной стернотомии.

Материалы и методы. Исследование ретроспективное, проспективное. 58 больных были распределены на две сопоставимые по полу и возрасту группы. В первую вошли 28 пациентов с наличием стеральной инфекции в раннем послеоперационном периоде, во вторую – 30 пациентов без гнойно-воспалительных осложнений стеральной раны.

Результаты. Сахарный диабет, ожирение, генерализованный атеросклероз и их сочетание у пациентов с гнойно-воспалительными раневыми осложнениями по сравнению с больными второй группы встречаются чаще в 3,2; 2,9; 2,4; 5,4 раза соответственно ($p < 0,05$). Продолжительность проведения искусственного кровообращения, окклюзии аорты и длительность выполнения операции у пациентов с послеоперационной раневой инфекцией были достоверно больше, чем у пациентов без признаков стеральной инфекции ($p < 0,05$).

Выводы. Сахарный диабет, ожирение, генерализованный атеросклероз и их сочетание у больных с раневой инфекцией наблюдаются достоверно чаще. Более длительное время проведения операции, искусственного кровообращения и окклюзии аорты способствует возникновению раневой инфекции у пациентов после срединной стернотомии.

Ключевые слова: факторы риска, срединная стернотомия, раневая инфекция, операции на открытом сердце.

Введение. По данным статистики Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, в 2018 г. отмечалось увеличение заболеваемости болезнями сердечно-сосудистой системы с 28 447 до 30 654 случаев на 100 тыс. населения [1]. Данная динамика свидетельствует о необходимости дальнейшего развития кардиологической помощи и наращивания объемов кардиохирургических вмешательств.

Ежегодно в Российской Федерации выполняется около 40 тыс. операций коронарного шунтирования, 10 тыс. вмешательств по поводу приобретенных пороков сердца и 3 тыс. операций по протезированию грудного отдела аорты [1]. В подавляющем большинстве случаев в качестве хирургического доступа применяется срединная стернотомия [2].

Активное использование срединной стернотомии обусловлено удобством и эффективностью метода [2]. Однако применение данного вида доступа связано с рисками развития нестабильности грудины и стеральной инфекции в раннем послеоперационном периоде [2].

Частота случаев инфекционных осложнений после подобных операций варьирует в широком диапазоне от 0,25 до 10 % [3, 4] и зависит от множества факторов. Кроме того, летальность также остается высокой и составляет от 7 до 47 % [4, 5]. При этом послеоперационный период, осложненный стеральной инфекцией, оказывает существенное влияние на стоимость лечения пациентов, перенесших вмешательства на открытом сердце. Затраты на данную группу больных в несколько раз выше, чем при ведении пациентов без стер-

нальной инфекции [5–7]. Это обусловлено длительностью пребывания пациента в стационаре и сложностью патологического процесса. Спектр лекарственных средств, используемых при лечении данной группы больных, также значительно шире, нежели при стандартной тактике ведения пациентов, перенесших операцию на открытом сердце.

Таким образом, определение рисков развития септических осложнений после срединной стернотомии и принятие дополнительных мер по предупреждению данного вида осложнений позволят обезопасить пациентов и сэкономить ресурсы клиники.

Цель исследования. Оценка влияния факторов риска на развитие стеральной инфекции у пациентов после срединной стернотомии.

Материалы и методы. В отделении кардиохирургии и нарушений ритма сердца Ульяновской областной клинической больницы за период с января 2015 по декабрь 2019 г. выполнено 468 операций на открытом сердце, из них 127 (27,1 %) по поводу приобретенных пороков сердца и 341 (72,9 %) по поводу ишемической болезни сердца. В общей группе прооперированных больных мужчин было 369 (78,8 %), женщин – 99 (21,2 %). Средний возраст пациентов – 59,7±8,0 года.

Все больные в догоспитальном периоде обследовались на предмет наличия эндогенной инфекции. В плановом порядке проводилась санация ротовой полости. В обязательном порядке пациенты консультировались отоларингологом, урологом, гинекологом. Также всем пациентам выполнялась обзорная рентгенография органов грудной клетки.

Тактики предоперационной подготовки, интраоперационного и послеоперационного ведения являлись абсолютно идентичными во всех случаях. Принципы асептики и антисептики, антибактериальной терапии соответствовали общепринятым стандартам в кардиохирургии.

При подготовке к операции всем пациентам проводился мониторинг уровня глюкозы крови. При наличии у больного в анамнезе сахарного диабета либо при первичном выявле-

нии нарушений углеводного обмена в обязательном порядке исследовался гликемический профиль крови, проводился анализ уровня гликозилированного гемоглобина с последующей консультацией эндокринолога и коррекцией терапии. Таким образом, все пациенты с сахарным диабетом на момент проведения оперативного лечения находились в стадии компенсации.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, стернотомия, оперативное вмешательство на сердце по поводу ишемической болезни и приобретенных пороков.

Критерии исключения: возраст младше 18 лет, острые нарушения мозгового кровообращения, злокачественные новообразования.

Исследование ретроспективное, проспективное. Для определения факторов риска развития стеральной инфекции мы разделили 58 больных на две сопоставимые по полу и возрасту группы. В первую вошли 28 пациентов с наличием стеральной инфекции в раннем послеоперационном периоде. Вторую группу составили 30 пациентов без гнойно-воспалительных осложнений стеральной раны.

При статистической обработке результатов исследования определялись среднее арифметическое (M), стандартная ошибка среднего (m), критерий Стьюдента (t). Средние статистические показатели приведены в виде $M \pm m$. Различия значений показателей считались значимыми при доверительной вероятности 0,95 и более ($p \leq 0,05$). Применялись непараметрическая статистика, критерий χ^2 Пирсона, критерий Фишера.

Результаты и обсуждение. Пациенты в обеих группах равномерно распределились между двумя возрастными категориями. В первой группе в возрастном диапазоне 40–59 лет находились 14 (50 %) чел., в диапазоне 60–74 лет – 13 (46,4 %) чел. Во второй группе в возрасте 40–59 лет было 14 (46,6 %) чел., а в возрасте 60–74 лет – 16 (53,4 %) чел. (табл. 1). На основании этих данных можно утверждать, что возраст не влиял на развитие гнойно-септических осложнений у пациентов после срединной стернотомии.

Таблица 1
Table 1

Распределение пациентов по возрасту

Patient disposition by age

Возраст, лет Age, years	1-я группа, чел. (%) (n=28) Group 1 (n=28)	2-я группа, чел. (%) (n=30) Group 2 (n=30)
18–39	1 (3,6)	0
40–59	14 (50)	14 (46,6)
60–74	13 (46,4)	16 (53,4)

Примечание. Достоверных различий по возрасту не обнаружено, $p>0,05$.

Note. There are no significant age differences, $p>0,05$.

Среди пациентов, перенесших операцию на открытом сердце, как в первой, так и во второй группе в значительной степени преобладали мужчины. Однако соотношение женщин и мужчин в группе со стеральной инфекцией

составило 1:6 (4 (14,3 %) женщины и 24 (85,7 %) мужчины), а среди пациентов с неосложненным послеоперационным периодом – 1:3 (7 (23,3 %) женщин и 23 (76,7 %) мужчины) (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Соотношения в группах по полу

Group ratio by gender

Пол пациентов Gender	1-я группа, чел. (%) (n=28) Group 1 (n=28)	2-я группа, чел. (%) (n=30) Group 2 (n=30)
Мужчины Males	24 (85,7)	23 (76,7)
Женщины Females	4 (14,3)	7 (23,3)

Примечание. Достоверных различий по полу не обнаружено, $p>0,05$.

Note. There are no significant gender differences, $p>0,05$.

Таким образом, частота стеральной инфекции у мужчин оказалась выше, чем у женщин.

Одним из факторов, способных влиять на возникновение патологической подвижности грудины и развитие стеральной инфекции, является избыточная масса тела [7–11]. При оценке данного показателя применялась клас-

сификация ВОЗ, где пациенты с индексом массы тела больше 25 расцениваются как имеющие избыточный вес.

В первой группе число больных с той или иной степенью ожирения составило 22 (78,6 %) чел. При этом во второй группе пациентов с избытком массы тела было 8 (26,7 %) чел. (табл. 3).

Таблица 3
Table 3

Анализ влияния ожирения на возникновение стеральной инфекции

Influence of obesity on sternal infection development

Сопутствующая патология Comorbidity	1-я группа, чел. (%) (n=28) Group 1 (n=28)	2-я группа, чел. (%) (n=30) Group 2 (n=30)
Избыточная масса тела (индекс массы тела >25) Overweight (Body mass index >25)	22 (78,6)	8 (26,7)

Примечание. $\chi^2=15,626$, $p<0,001$. Критерий Фишера (двусторонний) составил 0,00009 при $p<0,05$.

Note. $\chi^2=15,626$, $p<0,001$. Fischer's ratio test (two-way) =0,00009, $p<0,05$.

Таким образом, в первой группе избыточная масса тела встречалась в 2,9 раза чаще, чем во второй ($p<0,05$).

Среди пациентов, которым были проведены операции на открытом сердце, преобладали мужчины. Особенностью данного контингента больных является высокий процент курящих. Вынужденный отказ от курения в раннем послеоперационном периоде, искусственная вентиляция легких приводят к повышенной продукции мокроты и интенсивному кашлю [7, 12]. Активный, плохо купирующийся кашель представляет собой большую опасность, так как сочетание избыточной массы тела, дегенеративных изменений костной ткани грудины и частого кашля с высокой долей вероятности приводит к разрушению костной ткани стальной проволокой и несостоятельности стеральных швов [6–8, 13]. Наличие диастаза створок грудины и, как следствие, их патологическая подвижность в

некоторых случаях могут иметь первостепенное значение в развитии стеральной инфекции [7, 14].

Сахарный диабет как одно из наиболее часто встречающихся заболеваний у пациентов, нуждающихся в операциях на открытом сердце, несет высокие риски развития гнойно-септических осложнений [8, 15]. Снижение общей и местной иммунологической активности, выраженные микроциркуляторные расстройства, наличие микротромбов, формирование сладж-феномена, дистрофических и некротических процессов, преобладание воспалительного компонента над репаративным, ингибирование клеточной пролиферации, угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов – все это увеличивает риски развития стеральной инфекции [8, 16].

В первой группе число пациентов с сахарным диабетом составило 15 (53,6 %), а во второй группе – 5 (16,6 %) (табл. 4).

Таблица 4
Table 4

Анализ влияния сахарного диабета на возникновение стеральной инфекции

Impact of diabetes mellitus on sternal infection development

Сопутствующая патология Comorbidity	1-я группа, чел. (%) (n=28) Group 1 (n=28)	2-я группа, чел. (%) (n=30) Group 2 (n=30)
Сахарный диабет Diabetes mellitus	15 (53,6)	5 (16,6)

Примечание. $\chi^2=8,731$, $p=0,004$. Критерий Фишера (двусторонний) составил 0,00523 при $p<0,05$.

Note. $\chi^2=8,731$, $p=0,004$. Fischer's ratio test (two-way) =0,00523, $p<0,05$.

В первой группе пациентов сахарный диабет наблюдался в 3,2 раза чаще, чем во второй ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о повышенном риске развития инфекционных осложнений у пациентов с сахарным диабетом, перенесших операцию на открытом сердце.

У больных с генерализованным атеросклерозом выявлены множественные поражения не только коронарного русла, но и атеросклеротические изменения в брахиоцефальных артериях и артериях нижних конечностей.

Верификация данной патологии осуществлялась скрининговым УЗИ-контролем в предоперационном периоде. У данной группы больных интраоперационно определяли атеросклеротические бляшки в просвете внутригрудных артерий и в восходящем отделе аорты. При изолированном поражении коронарного русла указанных изменений не отмечали.

В первой группе генерализованный атеросклероз выявлен у 20 (71,4 %) больных, а во второй группе – у 9 (30 %) (табл. 5).

Таблица 5
Table 5

Анализ влияния генерализованного атеросклероза на возникновение стеральной инфекции

Impact of generalized atherosclerosis on sternal infection development

Сопутствующая патология Comorbidity	1-я группа, чел. (%) (n=28) Group 1 (n=28)	2-я группа, чел. (%) (n=30) Group 2 (n=30)
Генерализованный атеросклероз Generalized atherosclerosis	20 (71,4)	9 (30)

Примечание. $\chi^2=9,943$, $p=0,002$. Критерий Фишера (двусторонний) составил 0,00200 при $p < 0,05$.

Note. $\chi^2=9,943$, $p=0,002$. Fischer's ratio test (two-way) = 0,00200, $p < 0,05$.

При оценке коморбидности в первой группе у 15 (53,6 %) чел. было выявлено сочетание ожирения, сахарного диабета и генерализованного атеросклероза, во второй группе подобное сочетание отмечено у 3 (10 %) больных (табл. 6). В первой группе сочетание ожи-

рения, сахарного диабета и генерализованного атеросклероза встречалось в 5,4 раза чаще, чем во второй группе ($p < 0,05$). Это свидетельствует о высоком риске развития стеральной инфекции у коморбидных больных.

Таблица 6
Table 6

Анализ влияния сочетанных заболеваний на возникновение стеральной инфекции

Impact of polyopathy on sternal infection development

Сопутствующая патология Comorbidity	1-я группа, чел. (%) (n=28) Group 1 (n=28)	2-я группа, чел. (%) (n=30) Group 2 (n=30)
Сочетанные заболевания Polypathia	15 (53,6)	3 (10)

Примечание. $\chi^2=12,846$, $p < 0,001$. Критерий Фишера (двусторонний) составил 0,00050 при $p < 0,05$.

Note. $\chi^2=12,846$, $p < 0,001$. Fischer's ratio test (two-way) = 0,00050, $p < 0,05$.

Технической особенностью операций на открытом сердце является остановка сердечной деятельности на момент проведения ос-

новного этапа операции [8, 9, 17]. Одними из основных показателей кардиохирургических операций являются длительность проведения

искусственного кровообращения (ИК) и время окклюзии аорты [8, 9, 18].

На момент искусственного кровообращения системное артериальное давление составляет около 60 % от нормы (60–90 мм рт. ст.). При этом кровоток имеет ламинарный характер, а не пульсирующий, как в норме [8]. Все это приводит в определенной степени к гипоперфузии тканей и ишемии, а в сочетании с генерализованным атеросклерозом и диабетической ангиопатией – к серьезным изменениям кровотока [8]. Кроме того, во время экстракорпорального кровообращения работа роликового насоса приводит к частичному разрушению форменных элементов, а контакт

крови с большой поверхностью мембран и магистралей – к системной воспалительной реакции [8].

Длительность проведения ИК, окклюзии аорты, выполнения операции в первой группе пациентов составила $57,7 \pm 4,6$, $46,3 \pm 3,9$ и $213,6 \pm 14,1$ мин соответственно, а во второй группе – $40,4 \pm 5,9$, $31,1 \pm 5,1$, $164,2 \pm 16,5$ мин соответственно (табл. 7). Статистическое сравнение данных показателей свидетельствует о том, что продолжительность ИК, окклюзии аорты и выполнения операции у пациентов с послеоперационной раневой инфекцией достоверно больше, чем у пациентов без признаков стерильной инфекции ($p < 0,05$).

Таблица 7

Table 7

Длительность искусственного кровообращения, окклюзии аорты, проведения операции, мин

Duration of bypass, aortic occlusion, and surgery

Манипуляция Duration	1-я группа (n=28) Group 1 (n=28)	2-я группа (n=30) Group 2 (n=30)	t-критерий Стьюдента Student's test	p
ИК Duration of bypass, min	$57,7 \pm 4,6$	$40,4 \pm 5,9$	$t=2,31$	$p=0,024523$
Окклюзия аорты Duration of aortic occlusion, min	$46,3 \pm 3,9$	$31,1 \pm 5,1$	$t=2,37$	$p=0,021454$
Выполнение операции Duration of surgery, min	$213,6 \pm 14,1$	$164,2 \pm 16,5$	$t=2,28$	$p=0,026757$

Степень загрязнения раны во многом зависит от длительности операции, так как, несмотря на все правила асептики, имеет место быть контаминация раневой поверхности инфекционным агентом [10].

Из 28 (100 %) пациентов первой группы у 9 (32 %) имелись признаки глубокой стерильной инфекции, у 19 (68 %) инфекционный процесс не распространялся на переднее средостение.

Больные первой группы получали двухэтапное лечение. Первым этапом выполнялось открытие раны и хирургическая обработка. При наличии несостоятельности стерильных швов и признаков распространения инфекционного процесса в загрудинное пространство проводилось удаление проволооч-

ных швов и разведение створок грудины. В дальнейшем послеоперационную рану вели открыто с применением антисептиков и вакуумной терапии. Вторым этапом, после очищения раны и ее деконтаминации, осуществлялось закрытие раневого дефекта.

У пациентов второй группы рана зажила первичным натяжением, швы удалялись на 10–12-е сут после операции.

При анализе данных становится ясно, что на развитие стерильной инфекции в послеоперационном периоде влияют различные факторы. Но абсолютно неочевидно, что наличие того или иного фактора обязательно приведет к осложнениям.

Вероятно, сочетание разных факторов имеет решающее значение для развития ин-

фекционного процесса. Динамическое равновесие, которое возникает в ране после хирургической агрессии, может быть смещено при сочетании ряда условий.

Принятие во внимание повышенных рисков у определенных групп пациентов и применение более активных методов профилактики в отдельных случаях может предупредить развитие стеральной инфекции.

Выводы:

1. Сахарный диабет, ожирение, генерализованный атеросклероз и их сочетание увеличивают риск развития стеральной инфекции.

2. Длительность операции, искусственного кровообращения и окклюзии аорты влияет на возникновение раневой инфекции у пациентов после срединной стернотомии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В., Скопин А.И., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2018. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2019. 269.
2. Matache R., Dumitrescu M., Boboc A., Cordoş L. Median sternotomy – gold standard incision for cardiac surgeons. J. Clin. Invest. Surg. 2016; 1 (1): 33–40. DOI: 10.25083/2559.5555.11.3340.
3. Morgante A., Romeo F. Deep sternal wound infections: a severe complication after cardiac surgery. G. Chir. 2017; 38 (1): 33–36. PMCID: PMC5730397. PMID: 28460201. DOI: 10.11138/gchir/2017.38.1.03.
4. Kotnis-Gaska A., Mazur P., Olechowska-Jarzb A., Stanisław A., Bulanda M., Undas A. Sternal wound infections following cardiac surgery and their management: a single-centre study from the years 2016–2017. Kardiochir. Torakochirurgia Pol. 2018; 15 (2): 79–85. PMCID: PMC6066679. PMID: 30069187. DOI: 10.5114/kitp.2018.76472.
5. Graf K., Ott E., Vonberg R., Kuehn C., Haverich A., Chaberny I. Economic aspects of deep sternal wound infections. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2009; 37 (4): 893–896. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.10.005.
6. Pan L., Mo R., Zhou Q., Wang D. Deep sternal wound infection after cardiac surgery in the Chinese population: a single-centre 15-year retrospective study. J. Thorac. Dis. 2017; 9 (9): 3031–3037. DOI: 10.21037/jtd.2017.08.41.
7. Santarpino G., Pfeiffer S., Concistre G., Fischlein T. Sternal wound dehiscence from intense coughing in a cardiac surgery patient: could it be prevented? G. Chir. 2013; 34 (4): 112–113. PMCID: PMC3915577. PMID: 23660161.
8. Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Наумов А.Б., Суворов В.В., Марченко С.П., Аверкин И.И. Патофизиологические механизмы и факторы риска развития стеральной инфекции в кардиохирургии. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013; 1 (41): 174–179.
9. Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Фогт П.П., Марченко С.П., Суворов В.В. Прогнозирование вероятности развития стеральной инфекции у кардиохирургических пациентов. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2018; 177 (1): 11–15. DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-1-11-15>.
10. Cheng H., Chen B.P., Soleas I.M., Ferko N.C., Cameron C.G., Hinoul P. Prolonged operative duration increases risk of surgical site infections: a systematic review. Surg. Infect. 2017; 18 (6): 722–735. PMCID: PMC5685201. PMID: 28832271. DOI: <https://doi.org/10.1089/sur.2017.089>.
11. Леднев П.В., Белов Ю.В., Стоногин А.В., Лысенко А.В., Салагаев Г.И. Послеоперационный стерномедиастинит. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018; (4): 84–89. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018484-89>.
12. Павлюченко С.В., Жданов А.И., Попов К.В. Современные подходы хирургического лечения послеоперационного стерномедиастинита. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019; 61 (4): 299–308. DOI: 10.24022/0236-2791-2019-61-4-299-308.
13. Cotogni P., Barbero C., Rinaldi M. Deep sternal wound infection after cardiac surgery: Evidences and controversies. World J. Crit. Care Med. 2015; 4 (4): 265–273. DOI: 10.5492/wjccm.v4.i4.265.
14. Wang W., Wang S. Titanium plate fixation versus conventional approach in the treatment of deep sternal wound infection. J. Cardiothorac. Surg. 2016; 11: 46. DOI: 10.1186/s13019-016-0458-3.
15. Spindler N., Etz C.D., Misfeld M., Josten C., Mohr F.W., Langer S. Omentum flap as a salvage procedure in deep sternal wound infection. Ther. Clin. Risk Manag. 2017; 13: 1077–1083. DOI: 10.2147/TCRM.S134869.

16. Reineke S., Carrel T.P., Eigenmann V., Gahl B., Fuehrer U., Seidl C., Reineke D., Roost E., Bächli M., Marschall J., Englberger L. Adding vancomycin to perioperative prophylaxis decreases deep sternal wound infections in high-risk cardiac surgery patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2018; 53 (2): 428–434. DOI: 10.1093/ejcts/ezx328.
17. Pericleous A., Dimitrakakis G., Photiades R., von Oppell U.O. Assessment of vacuum-assisted closure therapy on the wound healing process in cardiac surgery. *Int. Wound. J.* 2016; 13 (6): 1142–1149. DOI: 10.1111/iwj.12430.
18. Ogawa S., Okawa Y., Sawada K., Goto Y., Yamamoto M., Koyama Y., Baba H., Suzuki T. Continuous postoperative insulin infusion reduces deep sternal wound infection in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting using bilateral internal mammary artery grafts: a propensity-matched analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 49 (2): 420–426. DOI: 10.1093/ejcts/ezv106.

Поступила в редакцию 10.04.2020; принята 01.05.2020.

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>.

Гурьянов Антон Александрович – аспирант кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; кардиохирург, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; e-mail: anton.guryanov.2016@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6842-2168>.

Образец цитирования

Чарышкин А.Л., Гурьянов А.А. Факторы риска развития раневой инфекции у пациентов после срединной стернотомии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 70–79. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-70-79.

RISK FACTORS FOR WOUND INFECTION DEVELOPMENT IN PATIENTS AFTER MEDIAN STERNOTOMY

A.L. Charyshkin¹, A.A. Gur'yanov^{1, 2}

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

More than 53,000 open heart and thoracic aortic surgeries are performed annually in the Russian Federation. The main access for these operations is the median sternotomy.

The aim of the study was to assess risk factors and their influence on wound infection development in patients after median sternotomy.

Materials and Methods. Fifty-eight patients were enrolled in a retrospective, and prospective study. All patients were divided into two groups comparable by sex and age. Group 1 included 28 patients with sternal infection in the early postoperative period, Group 2 consisted of 30 patients without purulent-inflammatory complications of a sternal wound.

Results. Diabetes mellitus, obesity, generalized atherosclerosis and their combination are more common in patients with purulent-inflammatory wound complications in comparison with patients of Group 2. The abovementioned diseases are respectively 3.2; 2.9; 2.4; 5.4 times as frequent as in Group 2 ($p < 0.05$). The duration of cardiopulmonary bypass, aortic occlusion, and surgery duration in patients with postoperative wound infection was significantly longer than in patients without sternal infection ($p < 0.05$).

Conclusion. Diabetes mellitus, obesity, generalized atherosclerosis and their combination are observed significantly more often in patients with wound infection. A longer time for surgery, cardiopulmonary bypass and aortic occlusion contributes to wound infection development in patients after median sternotomy.

Keywords: risk factors, median sternotomy, wound infection, open heart surgery.

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

References

1. Bokeriya L.A., Milievskaya E.B., Kudzoeva Z.F., Pryanishnikov V.V., Skopin A.I., Yurlov I.A. *Serdechno-sosudistaya khirurgiya* – 2018. *Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya* [Cardiovascular Surgery – 2018. Diseases and congenital abnormalities of circulatory system]. Moscow: NMITSSKh im. A.N. Bakuleva; 2019. 269 (in Russian).
2. Matache R., Dumitrescu M., Boboccea A., Cordoş L. Median sternotomy – gold standard incision for cardiac surgeons. *J. Clin. Invest. Surg.* 2016; 1 (1): 33–40. DOI: 10.25083/2559.5555.11.3340.
3. Morgante A., Romeo F. Deep sternal wound infections: a severe complication after cardiac surgery. *G. Chir.* 2017; 38 (1): 33–36. PMID: PMC5730397. PMID: 28460201. DOI: 10.11138/gchir/2017.38.1.03.
4. Kotnis-Gaska A., Mazur P., Olechowska-Jarząb A., Stanisław A., Bulanda M., Undas A. Sternal wound infections following cardiac surgery and their management: a single-centre study from the years 2016–2017. *Kardiochir. Torakochirurgia Pol.* 2018; 15 (2): 79–85. PMID: PMC6066679. PMID: 30069187. DOI: 10.5114/kitp.2018.76472.
5. Graf K., Ott E., Vonberg R., Kuehn C., Haverich A., Chaberny I. Economic aspects of deep sternal wound infections. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 2009; 37 (4): 893–896. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.10.005.
6. Pan L., Mo R., Zhou Q., Wang D. Deep sternal wound infection after cardiac surgery in the Chinese population: a single-centre 15-year retrospective study. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (9): 3031–3037. DOI: 10.21037/jtd.2017.08.41.
7. Santarpino G., Pfeiffer S., Concistre G., Fischlein T. Sternal wound dehiscence from intense coughing in a cardiac surgery patient: could it be prevented? *G. Chir.* 2013; 34 (4): 112–113. PMID: PMC3915577. PMID: 23660161.
8. Khubulava G.G., Shikhverdiev N.N., Naumov A.B., Suvorov V.V., Marchenko S.P., Averkin I.I. *Patofiziologicheskie mekhanizmy i faktory riska razvitiya sternal'noy infektsii v kardiokhirurgii* [Pathophysiological mechanisms and risk factors for sternal infection development in cardiac surgery]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii.* 2013; 1 (41): 174–179 (in Russian).
9. Khubulava G.G., Shikhverdiev N.N., Fogt P.R., Marchenko S.P., Suvorov V.V. *Prognostirovanie veroyatnosti razvitiya sternal'noy infektsii u kardiokhirurgicheskikh patsientov* [Prediction of sternal infection development in cardiac patients]. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova.* 2018; 177 (1): 11–15. DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-1-11-15> (in Russian).
10. Cheng H., Chen B.P., Soleas I.M., Ferko N.C., Cameron C.G., Hinoul P. Prolonged operative duration increases risk of surgical site infections: a systematic review. *Surg. Infect.* 2017; 18 (6): 722–735. PMID: PMC5685201. PMID: 28832271. DOI: <https://doi.org/10.1089/sur.2017.089>.
11. Lednev P.V., Belov Yu.V., Stonogin A.V., Lysenko A.V., Salagaev G.I. *Posleoperatsionnyy sternomediastinit* [Postoperative sternomediastinitis]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2018; (4): 84–89. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018484-89> (in Russian).
12. Pavlyuchenko S.V., Zhdanov A.I., Popov K.V. *Sovremennye podkhody khirurgicheskogo lecheniya posleoperatsionnogo sternomediastinita* [Modern approaches to surgical treatment of postoperative sternomediastinitis]. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2019; 61 (4): 299–308. DOI: 10.24022/0236-2791-2019-61-4-299-308 (in Russian).
13. Cotogni P., Barbero C., Rinaldi M. Deep sternal wound infection after cardiac surgery: Evidences and controversies. *World J. Crit. Care Med.* 2015; 4 (4): 265–273. DOI: 10.5492/wjccm.v4.i4.265.
14. Wang W., Wang S. Titanium plate fixation versus conventional approach in the treatment of deep sternal wound infection. *J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 11: 46. DOI: 10.1186/s13019-016-0458-3.
15. Spindler N., Etz C.D., Misfeld M., Josten C., Mohr F.W., Langer S. Omentum flap as a salvage procedure in deep sternal wound infection. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2017; 13: 1077–1083. DOI: 10.2147/TCRM.S134869.
16. Reineke S., Carrel T.P., Eigenmann V., Gahl B., Fuehrer U., Seidl C., Reineke D., Roost E., Bächli M., Marschall J., Englberger L. Adding vancomycin to perioperative prophylaxis decreases deep sternal wound infections in high-risk cardiac surgery patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2018; 53 (2): 428–434. DOI: 10.1093/ejcts/ezx328.

17. Pericleous A., Dimitrakakis G., Photiades R., von Oppell U.O. Assessment of vacuum-assisted closure therapy on the wound healing process in cardiac surgery. *Int. Wound. J.* 2016; 13 (6): 1142–1149. DOI: 10.1111/iwj.12430.
18. Ogawa S., Okawa Y., Sawada K., Goto Y., Yamamoto M., Koyama Y., Baba H., Suzuki T. Continuous postoperative insulin infusion reduces deep sternal wound infection in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting using bilateral internal mammary artery grafts: a propensity-matched analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 49 (2): 420–426. DOI: 10.1093/ejcts/ezv106.

Received 10 April 2020; accepted 01 May 2020.

Information about the authors

Charyshkin Aleksey Leonidovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Intermediate 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>.

Gur'yanov Anton Aleksandrovich, Post-graduate Student, Chair of Intermediate Level Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; Cardiac Surgeon, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. 432017, Russia, Ulyanovsk, Tret'ego Internatsionala Street, 7; e-mail: anton.gur'yanov.2016@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6842-2168>.

For citation

Charyshkin A.L., Gur'yanov A.A. Faktory riska razvitiya ranevoy infektsii u patsientov posle sredinnoy sternotomii [Risk factors for wound infection development in patients after median sternotomy]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 2: 70–79. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-70-79 (in Russian).

УДК 617.386-002-089

DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-80-89

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ФЛЕГМОН СТОПЫ

Э.Х. Акрамов¹, А.А. Бейсембаев², В.Х. Габитов²,
С.К. Сулайманкулова³, Омурбек уулу Улукмырза¹, А.А. Халмурзин⁴

¹ Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

² ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

³ Институт химии и фитотехнологий Национальной академии наук Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

⁴ Чуйская областная объединенная больница, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Каждые 30 с в мире пациенту с флегмоной стопы производится ампутация нижней конечности. Основу системной фармакотерапии хирургических инфекций составляют антибактериальные средства, но лечение представляет существенные трудности, связанные с потерей чувствительности к антибиотикам.

Цель исследования. Определить эффективность применения инновационной антибактериальной композиции перекиси водорода с наносеребром в комплексе с лимфостимуляцией хитозаном при лечении флегмон стопы в целях сохранения конечности.

Материалы и методы. Работа основана на анализе результатов лечения 46 больных с гнойно-некротическими флегмонами стопы, находившихся на лечении в Научном центре реконструктивно-восстановительной хирургии МЗ КР и Чуйской областной объединенной больницы. Все больные, разделенные на 2 группы (контрольная (n=22) – традиционное лечение; основная (n=24) – дополнительное применение бактерицидно-лимфотропного коктейля), были сопоставимы по характеру поражения мягких тканей, полу и возрасту.

Результаты. Очищение ран от раневого детрита в основной группе наступало через 5 сут, тогда как при традиционном лечении – только через 9 дней. Появление грануляций в основной группе происходило в 1,8 раза быстрее, нормализация лейкоцитарного индекса интоксикации – в 2,5 раза раньше. Динамика уровня молекул средней массы свидетельствовала о том, что лимфостимуляция ускоряет процесс детоксикации интерстиция региона пораженной конечности в 3 раза.

Выводы. Применение предложенного модифицированного способа при лечении флегмон стопы с использованием бактерицидно-лимфостимулирующих технологий ускоряет регенерацию региона и создает условия для сохранения конечности.

Ключевые слова: флегмона стопы, перекись водорода, наносеребро, хитозан.

Введение. Хирургическая инфекция мягких тканей является наиболее частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью в стационары общехирургического профиля, а лечение представляет существенные трудности [1, 2], прежде всего связанные с потерей чувствительности к антибиотикам [3, 4]. При этом количество вынужденных ампутаций постоянно увеличивается [5].

Основу системной фармакотерапии хирургических инфекций составляют антибактериальные средства и препараты, направленные

на улучшение микроциркуляции в пораженном участке [1, 3].

В настоящее время проводится множество исследований по разработке бактерицидных материалов на основе наноструктур серебра [6–9].

Традиционным способом лечения является обработка ран перекисью водорода [10] (вещество содержит до 3,3 % H₂O₂). Но, как показывает наш опыт [11], использование только перекиси водорода в качестве антисептика часто не позволяет достичь быстрого и

эффективного заживления обширных хирургических ран, что, вероятно, связано с разложением перекиси водорода и быстрым удалением молекулярного кислорода.

По мнению А.В. Эдилова и соавт., у 90 % больных с флегмоной стопы более чем на 25 мм рт. ст. увеличено тканевое давление, в результате гипертензии тканей и отека интерстиция значительно снижена регенерация раны [12]. Как известно, интерстиций относится к прелимфатике, а лимфотропная терапия является наиболее безопасным и щадящим методом лечения [13].

В.И. Коненковым и соавт. установлены выраженные лимфопротекторные свойства хитозана и его производных [14]. Антибактериальный эффект хитозана обусловлен взаимодействием его положительно заряженных аминогрупп с отрицательно заряженными, что приводит к гибели бактериальной клетки [15]. Нанесение на рану хитозанового геля [16] способствует существенному снижению болевого эффекта; известна также противовирусная активность хитозана [17]. Кроме того, вещество обладает ранозаживляющими свойствами, стимулируя образование грануляционной ткани [18].

По мнению К.В. Апрятиной [19], в композиции с хитозаном после восстановления катиона серебра образуются наночастицы, которые играют роль модификаторов хитозана, а следовательно, должны усиливать клинический эффект.

Цель исследования. Определить эффективность применения инновационной антибактериальной композиции перекиси водорода с наносеребром в комплексе с лимфостимуляцией при лечении флегмон стопы в целях сохранения конечности.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 46 больных с гнойно-некротическими флегмонами стопы, находившихся на лечении в хирургических отделениях Научного центра реконструктивно-восстановительной хирургии и Чуйской областной объединенной больницы г. Бишкека Кыргызской Республики. Все больные были разделены на две группы: контрольную (n=22), в которой применялось традиционное лечение, и основную (n=24), где дополнительно использовался

бактерицидно-лимфотропный коктейль. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008), трехсторонним Соглашением по надлежащей клинической практике ICH GCP и Кыргызской Республики.

При поступлении все пациенты прошли общеклинические лабораторные и инструментальные исследования. Группы включали 40 % мужчин и 60 % женщин, средний возраст пациентов составлял 39 ± 4 года ($t=0,3231$; $p>0,05$). Статистически значимых различий между группами по полу и возрасту не выявлено ($\chi^2=0,001$; $p>0,05$). В структуре сопутствующей патологии у пациентов преобладали сердечно-сосудистые заболевания и воспалительные заболевания проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта.

В обеих группах лечение начиналось с первичной хирургической обработки очага флегмоны с иссечением некротизированных тканей. Далее, при традиционном лечении (в контроле) раневой дефект промывался 3 % раствором перекиси водорода или гипертоническим раствором, а затем на рану накладывалась повязка с антимикробной мазью. В основной группе на первом этапе дополнительно проводился туалет раны с помощью бактерицидного коктейля № 1, а затем рана обрабатывалась бактерицидно-лимфотропным гелем № 2.

Антисептический (бактерицидный) коктейль № 1 состоял из перекиси водорода и наносеребра ($H_2O_2 + Ag$). Процесс приготовления коктейля осуществлялся следующим образом: для придания дополнительных бактерицидных свойств пероксиду водорода был использован нанораствор серебра, полученный в результате энергонасыщения массивного серебра в импульсной плазме, создаваемой между электродами из металлического серебра чистотой 99,99 %, помещенными в дистиллированную воду [16]. Для удобства использования и более точной дозировки наночастицы серебра были переведены в нанораствор с концентрацией серебра 1 %. Далее пероксид водорода был модифицирован нано-

частицами серебра в концентрации по серебру $2,5 \cdot 10^{-4} \%$. Это предотвращает распадение перекиси водорода, создает антисептическую синергичность составляющих и сохраняет его пролонгированный клинический эффект.

Для приготовления бактерицидно-лимфотропного геля № 2 (хитозан+наносеребро) 40 г водорастворимого хитозана помещались в емкость с 500 мл дистиллированной воды. После 6-часового набухания в емкость добавлялось 5 мл концентрированной уксусной кислоты. В результате перемешивания образовывался хитозановый гель. В полученный хитозановый гель добавлялось 5 мл 1 % нанораствора серебра. В результате описанных действий был получен сшитый наночастицами серебра хитозановый гель с концентрацией серебра 10^{-4} г/мл.

Критериями сравнения при клинической оценке эффективности лечения флегмоны стопы в динамике были: наличие отека и гиперемии тканей вокруг раны, характер раневого отделяемого, сроки очищения раневого дефекта, размеры поверхности раны, температурная реакция организма, лейкоцитарная реакция и лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), состояние интерстиция региона стопы по уровню молекул средней массы (МСМ) в плазме крови, оттекающей из пораженной конечности в большую подкожную вену, результаты посева на микрофлору, сроки госпитализации, а также количество вынужденных ампутиаций стопы в процентах.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 24 PS IMAGO 4.0, для оценки значимости различий средних величин применялся критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Флегмона стопы у всех больных характеризовалась выделением гнойного экссудата, отеком и гиперемией мягких тканей в окружности, лейкоцитозом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, снижением уровня гемоглобина, увеличением СОЭ.

Результаты бактериологических исследований ран показали, что для исходных посевов у больных основной и контрольной групп была характерна микробная обсемененность

до 100 м.т./г ткани (м.т. – микробные тела). В 70 % случаев из ран выделялась грамположительная флора; в 65 % наблюдений выявлена резистентность микрофлоры к широко применяемым антибиотикам.

При сравнительном сопоставлении результатов традиционного и предложенного методов лечения флегмон стопы отмечена более эффективная курация при использовании бактерицидно-лимфотропных технологий. Применение наночастиц серебра с перекисью водорода и хитозановым биогелем значительно изменило местную динамику раневых процессов в сторону улучшения.

Так, в основной группе (при использовании бактерицидно-лимфотропных технологий) уже на 3-и сут местный клинический эффект проявлялся уменьшением гиперемии кожи, отека вокруг раны, количества раневого отделяемого, а также нормализацией температуры. У пациентов контрольной группы на 3-и сут раневая поверхность была представлена слоем, содержащим тканевой детрит и фибринозный экссудат, инфильтрированный многочисленными нейтрофильными лейкоцитами.

Важное значение имели сроки очищения ран от гнойно-некротических масс и появления грануляций. Очищение ран от раневого детрита в основной группе наступало через 5 сут, в контрольной – только через 9 сут (табл. 1, рис. 1). Появление грануляций в основной группе отмечалось на 5-е сут, тогда как в контрольной – не ранее 9-го дня после лечения, то есть в 1,8 раза позже, при этом начало закрытия раны в основной группе наступало в 1,7 раза раньше.

Наиболее информативным показателем является лейкоцитарный индекс интоксикации. При использовании развернутой формулы крови (Я.Я. Кальф-Калиф) норма ЛИИ составляет 1,0. К моменту поступления больных индекс был увеличен более чем в 10 раз (табл. 2); его снижение демонстрирует эффективность работы дренажной системы конечности при региональной санации интерстициального пространства стопы по предложенной методике. Сравнительные данные показали, что применение бактерицидно-лимфостимулирующих технологий в 2,5 раза ускоряет процесс лечения данной патологии.



1-е сут Day 1



2-е сут Day 2



3-и сут Day 3



6-е сут Day 6



30-е сут Day 30

Рис. 1. Клинический пример динамики очищения раны больной О.А.К. (1969 г.р.) в процессе применения инновационной композиции

Fig. 1. A clinical example of dynamics of Patient K (born 1969) wound cleansing under administration of innovative composition

Таблица 1
Table 1Показатели раневого процесса
Wounds process indices

Группа Group	Сроки очищения, сут Cleansing, days	Сроки появления грануляций, сут Granulation, days	Начало закрытия раны, сут Wound closing onset, days	Количество вынужденных ампутаций, n (% по группам) Number of enforced amputations, n (% groupwise)
Контрольная, n=22 Control group, n=22	8,9±0,6	9,2±1,1	14,3±1,8	4 (18)
Основная, n=24 Active treatment group, n=24	5,2±0,5*	5,0±0,6*	8,4±0,9*	0* (0)

Примечание. * – достоверное отличие от контроля.

Note. * – the difference is significant between control and active treatment groups.

Таблица 2
Table 2Динамика лейкоцитарного индекса интоксикации (M±m)
Dynamics of leukocyte intoxication index (M±m)

Группа Group	При поступлении On presentation	Сроки наблюдения, сут Follow-up period, days					
		1	2	3	5	7	10
Контрольная, n=22 Control group, n=22	10,2±1,5	9,8±0,9	8,9±0,9	7,0±0,8	4,8±0,3	3,4±0,3	2,5±0,3
Основная, n=24 Active treatment group, n=24	10,3±1,6	8,0±0,7*	4,9±0,6*	2,8±0,3*	1,9±0,2*	1,1±0,1*	1,0±0,02*

Примечание. * – достоверное отличие от контроля.

Note. * – the difference is significant between control and active treatment groups.

По мнению В.И. Коненкова и соавт. [14], в процессе гнойно-некротического расплавления мягких тканей образуются молекулы средней массы, которые далее попадают в кровеносную и лимфатическую системы. Количество МСМ опосредованно свидетельствует о

степени интоксикации организма. В связи с этим о состоянии интерстиция в зоне флегмоны стопы мы судили по уровню МСМ, который определялся фотокolorиметрически в плазме крови, оттекающей от пораженной конечности в большую подкожную вену (табл. 3).

Таблица 3
Table 3

Динамика молекул средней массы ($M \pm m$), усл. ед. (при длине волны 280 нм)
Dynamics of average weight molecules ($M \pm m$), Relative units (wave length=280 nm)

Группа Group	При поступлении On presentation	Сроки наблюдения, сут Follow-up period, days				
		1	3	5	7	10
Контрольная, n=22 Control group, n=22	0,83±0,08	0,81±0,08	0,66±0,06	0,58±0,05	0,47±0,03	0,36±0,03
Основная, n=24 Active treatment group, n=24	0,84±0,07	0,76±0,07	0,5±0,05*	0,33±0,03*	0,24±0,03*	0,12±0,01*

Примечание. * – достоверное отличие от контроля.

Note. * – the difference is significant between control and active treatment groups.

Исследование показало, что использование модифицированных бактерицидных технологий с лимфостимуляцией региона конечности позволяет в 2,5–3 раза ускорить гладкое течение раневого процесса. Динамика МСМ указывала на то, что применение лимфостимуляции при флегмоне стопы значительно ускоряет процесс детоксикации интерстиция мягких тканей пораженной конечности и создает возможность её сохранения. К сожалению, даже применение антибиотиков широкого спектра действия в группе контроля не препятствовало распространению гнойно-некротического процесса, и нарастающее септическое состояние приводило в некоторых случаях к необходимости ампутации стопы: данная операция была проведена 4 из 22 больных (табл. 1).

Эффективность применения при флегмоне стопы инновационной антибактериаль-

ной композиции перекиси водорода с наносеребром в комплексе с лимфостимуляцией, по-видимому, обуславливается тремя факторами: 1) само серебро обладает бактерицидным действием в отношении 600 вариантов микробных тел [7]; 2) наносеребро пролонгирует действие перекиси водорода в ране; 3) комплекс наносеребра с хитозановым гелем положительно влияет на интерстиций региона. Все это в комплексе создает условия для сохранения конечности больных, предохраняя от вынужденной ампутации стопы, в 100 % случаев (табл. 1).

Заключение. Применение предложенного модифицированного способа лечения флегмон стопы с использованием бактерицидно-лимфостимулирующих технологий ускоряет регенерацию региона и создает условия для сохранения конечности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Савельев В.С., Кириенко А.И., ред. Клиническая хирургия: национальное руководство. В 3 т. Москва: ГЭОТАР – Медиа; 2018; 1. 864.
2. Попова М.И., Столяров М.А., Бадеян 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.
3. Стручков В.И., Гостищев В.К., ред. Хирургическая инфекция. Москва: ГЭОТАР – Медиа; 2013. 560.

4. Гостищев В.К. Оперативная гнойная хирургия. Москва: Медицина; 2018. 405.
5. Брисман Б.В. Лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2011. 28.
6. Блажитко Е.М., Родионов П.П., Бугайченко Н.В., Шорина Г.Н., Ильина В.Н., Раевский В.П., Михайлов Ю.И. Мазь «гидропент» для лечения инфицированных ран: патент RU 2233652; 2003.
7. Букина Ю.А., Сергеева Е.А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц и ионов серебра. Вестник технологического университета. 2012; 15 (14): 170–172.
8. Смотров С.М., Довнар Р.И., Васильков А.Ю., Прокопчик Н.И., Иоскевич Н.Н. Влияние перевязочного материала, содержащего наночастицы золота или серебра, на заживление экспериментальной раны. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2012; 1: 75–80.
9. Привольнев В.В., Забросов В.С., Даниленков Н.В. Препараты серебра в местном лечении инфицированных ран. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2015; 14 (3): 85–91.
10. Акрамов Э.Х., Габитов В.Х., Омурбек уулу Улукмырза, Сулайманкулова С.К. Применение наносеребра в комплексе с лимфостимуляцией как способ профилактики развития нагноения обширных хирургических ран. The way of Science. 2019; 7 (65): 50–53.
11. Габитов В.Х., Омурбек уулу Улукмырза, Сулайманкулова С.К. Способ ускорения регенерации хирургических ран комплексом перекиси водорода с наносеребром и хитозаном. Евразийский союз ученых. 2019; 7 (64): 32–34.
12. Эдилов А.В., Татьянченко В.К., Богданов В.Л., Сухая Ю.В. Интенсификация комплексного лечения больных с флегмоной стопы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 3: 28–33.
13. Бородин Ю.И., Любарский М.С., Морозов В.В. Клиническая лимфология. Новосибирск; 2008. 240.
14. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. Новосибирск: Манускрипт; 2012. 1104.
15. Иванушко Л.А., Соловьева Т.Ф., Запорожец Т.С., Сомова Л.М., Горбач В.И. Антибактериальные и антиоксидантные свойства хитозана и его производных. Тихоокеанский медицинский журнал. 2009; 3: 82–85.
16. Краснов М.С., Стрельский Г.М., Галкин О.М., Рыбакова Е.Ю. Противоожоговый гель: патент RU 2481121; 2013.
17. Li X., Min M., Du N., Gu Y., Hode T., Naylor M., Chen D., Nordquist R.E., Chen W.R. Chitin, chitosan, and glycosylated chitosan regulate immune responses: the novel adjuvants for cancer vaccine. Clin. Dev. Immunol. 2013; 2013: 1–6.
18. Subhapradha N., Suman S., Ramasamy P., Saravanan R., Shanmugam V., Srinivasan A., Shanmugam A. Anticoagulant and antioxidant activity of sulfated chitosan from the shell of donax clam Donax scortum (Linnaeus, 1758). Int. J. Nutr. Pharm. Neurol. Dis. 2013; 3 (1): 39–45.
19. Апрятина К.В. Полимерные композиции на основе хитозана медико-биологического назначения: дис. ... канд. хим. наук. Нижний Новгород; 2018. 147.

Поступила в редакцию 27.04.2020; принята 06.05.2020.

Авторский коллектив

Акрамов Эрнст Хашимович – доктор медицинских наук, профессор, директор Научного центра реконструктивно-восстановительной хирургии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. 720051, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Саратовская, 10; e-mail: v-gabitov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2357-7665>.

Бейсембаев Анвар Акулкеримович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии, ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина. 720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, 44; e-mail: anvar.kg@gmail.com, www.krsu.edu.kg, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7922-3367>.

Габитов Валерий Хасанович – доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии, ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина. 720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, 44; e-mail: v-gabitov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3758-8448>.

Сулайманкулова Саадат Касымбаевна – доктор химических наук, профессор, зав. лабораторией нанотехнологий НИИ химии и фитотехнологий НАН Кыргызской Республики. 720071, Кыргызская

Республика, г. Бишкек, пр. Чуй, 267; e-mail: alhor6464@mail.ru, satoba@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7930-6285>.

Омурбек уулу Улукмырза – младший научный сотрудник, Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. 720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Саратовская, 10; e-mail: ulukmyrza81@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5840-0275>.

Халмурзин Азиз Артыкжанович – врач-хирург, Чуйская областная объединенная больница Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. 720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Саратовская, 10; v-gabitov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6154-6670>

Образец цитирования

Акромов Э.Х., Габитов В.Х., Сулайманкулова С.К., Омурбек уулу Улукмырза, Халмурзин А.А. Модифицированный способ лечения гнойно-некротических флегмон стопы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 80–89. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-80-89.

MODIFIED METHOD FOR PURULONECROTIC FOOT FLEGMON TREATMENT

E.Kh. Akramov¹, A.A. Beysembaev², V.Kh. Gabitov²,
S.K. Sulaymankulova³, Omurbek uulu Ulukmyrza¹, A.A. Khalmurzin⁴

¹Scientific Center for Reconstructive Surgery, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic;

²Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic;

³Institute of Chemistry and Phytotechnologies, National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic;

⁴Chuy Regional Combined Hospital, Bishkek, Kyrgyz Republic

Every 30 seconds somewhere in the world there occurs a lower limb amputation in a patient with foot phlegmon. Antibacterial agents are the basis of systemic pharmacotherapy of surgical infections. However, such treatment is rather difficult as it is associated with the loss of antibiotic sensitivity.

The purpose of the study is to determine the antibacterial effects of innovative hydrogen peroxide and nanosilver composition combined with chitosan lymphostimulation in foot phlegmon treatment for limb salvage.

Materials and Methods. The work is based on the analysis of 46 patients' treatment outcomes. All the patients suffered from purulent-necrotic foot phlegmons and were treated at the Scientific Center for Reconstructive Surgery, the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic and Chuy Regional Combined Hospital. The patients were divided into 2 groups: control group (n=22) – conventional treatments, and active treatment group (n=24) – additional administration of bactericidal-lymphotropic cocktail. The groups were comparable in sex, age, and soft tissue involvement.

Results. In patients of active treatment group wound cleansing from wound detritus was observed in 5 days, while in patients undergoing conventional treatment it was detected only in 9 days. In the active treatment group, the granulation time was 1.8 times faster, and the normalization of the leukocyte intoxication index was 2.5 times earlier. The dynamics of the level of medium-weight molecules indicated that lymphostimulation accelerated the interstitium detoxification process in the affected limb by 3 times.

Conclusion. The proposed modified method for foot phlegmon treatment with bactericidal-lymphostimulating technologies accelerates tissue regeneration and contributes to limb salvage.

Keywords: foot phlegmon, hydrogen peroxide, nanosilver, chitosan.

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

References

1. Savel'ev V.S., Kirienko A.I. *Klinicheskaya khirurgiya: natsional'noe rukovodstvo* [Clinical surgery: National guidelines]. In 3 vol. Moscow: GEOTAR – Media; 2018; 1. 864 (in Russian).

2. Popova M.I., Stolyarov M.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]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 1: 53–62. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-1-53-62 (in Russian).
3. Struchkov V.I., Gostishchev V.K. *Khirurgicheskaya infektsiya* [Surgical infection]. Moscow: GEOTAR – Media; 2013. 560 (in Russian).
4. Gostishchev V.K. *Operativnaya gnoynaya khirurgiya* [Purulent operative surgery]. Moscow: Meditsina; 2018. 405 (in Russian).
5. Brisman B.V. *Lechenie gnoyno-nekroticheskikh oslozhneniy sindroma diabeticheskoy stopy* [Treatment of purulent-necrotic complications of the diabetic foot syndrome]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. St. Petersburg; 2011. 28 (in Russian).
6. Blagitko E.M., Rodionov P.P., Bugaychenko N.V., Shorina G.N., Il'ina V.N., Raevskiy V.P., Mikhaylov Yu.I. Maz' «gidropent» dlya lecheniya infitsirovannykh ran: *patent RU 2233652* [“Hydropent” ointment for infected wound treatment: patent RU 2233652]; 2003 (in Russian).
7. Bukina Yu.A., Sergeeva E.A. Antibakterial'nye svoystva i mekhanizm bakteritsidnogo deystviya nanochastits i ionov serebra [Antibacterial properties and bactericidal mechanisms of nanoparticles and silver ions]. *Vestnik tekhnologicheskogo universiteta*. 2012; 15 (14): 170–172 (in Russian).
8. Smotrin S.M., Dovnar R.I., Vasil'kov A.Yu., Prokopchik N.I., Ioskevich N.N. Vliyanie perevyazochnogo materiala, sodержashchego nanochastitsy zolota ili serebra, na zazhivlenie eksperimental'noy rany [Effect of dressings containing gold or silver nanoparticles on experimental wound healing]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2012; 1: 75–80 (in Russian).
9. Privol'nev V.V., Zabrosae V.S., Danilenkov N.V. Preparaty serebra v mestnom lechenii infitsirovannykh ran [Silver agents for local treatment of infected wounds]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2015; 14 (3): 85–91 (in Russian).
10. Akramov E.Kh., Gabitov V.Kh., Omurbek uulu Ulukmyrza, Sulaymankulova S.K. Primenenie nanoserebra v komplekse s limfostimulyatsiey kak sposob profilaktiki razvitiya nagnoeniya obshirnykh khirurgicheskikh ran [Nanosilver and lymphostimulation as a way to prevent the development of extensive surgical wound suppuration]. *The way of Science*. 2019; 7 (65): 50–53 (in Russian).
11. Gabitov V.Kh., Omurbek uulu Ulukmyrza, Sulaymankulova S.K. Sposob uskoreniya regeneratsii khirurgicheskikh ran kompleksom perekisi vodoroda s nanoserebrom i khitozanom [Acceleration of surgical wound regeneration with combination of hydrogen peroxide with nanosilver and chitosan]. *Evrasiyskiy soyuz uchenykh*. 2019; 7 (64): 32–34 (in Russian).
12. Edilov A.V., Tat'yanchenko V.K., Bogdanov V.L., Sukhaya Yu.V. Intensifikatsiya kompleksnogo lecheniya bol'nykh s flegmonoy stopy [Intensification of combined therapy in patients with foot phlegmon]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2019; 3: 28–33 (in Russian).
13. Borodin Yu.I., Lyubarskiy M.S., Morozov V.V. *Klinicheskaya limfologiya* [Clinical lymphology]. Novosibirsk; 2008. 240 (in Russian).
14. Konenkov V.I., Borodin Yu.I., Lyubarskiy M.S. *Limfologiya* [Lymphology]. Novosibirsk: Manuscript; 2012. 1104 (in Russian).
15. Ivanushko L.A., Solov'eva T.F., Zaporozhets T.S., Somova L.M., Gorbach V.I. Antibakterial'nye i antitoksicheskie svoystva khitozana i ego proizvodnykh [Antibacterial and antitoxic properties of chitosan and its derivatives]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 3: 82–85 (in Russian).
16. Krasnov M.S., Stretskiy G.M., Galkin O.M., Rybakova E.Yu. Protivoozhogovyy gel': *patent RU 2481121* [Anti-burn gel: patent RU 2481121]; 2013 (in Russian).
17. Li X., Min M., Du N., Gu Y., Hode T., Naylor M., Chen D., Nordquist R.E., Chen W.R. Chitin, chitosan, and glycated chitosan regulate immune responses: the novel adjuvants for cancer vaccine. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013: 1–6.
18. Subhapradha N., Suman S., Ramasamy P., Saravanan R., Shanmugam V., Srinivasan A., Shanmugam A. Anticoagulant and antioxidant activity of sulfated chitosan from the shell of donacid clam *Donax scortum* (Linnaeus, 1758). *Int. J. Nutr. Pharm. Neurol. Dis.* 2013; 3 (1): 39–45.
19. Apryatina K.V. *Polimernye kompozitsii na osnove khitozana mediko-biologicheskogo naznacheniya* [Polymer compositions based on chitosan biomedical]: dis. ... kand. khim. nauk. Nizhniy Novgorod; 2018. 147 (in Russian).

Information about the authors

Akramov Ernst Khashimovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director of the Scientific Center for Reconstructive Surgery, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. 720051, Kyrgyz Republic, Bishkek, Saratovskaya Street, 10; e-mail: v-gabitov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2357-7665>.

Beysembaev Anvar Akulkerimovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin. 720000, Kyrgyz Republic, Bishkek, Kievskaya Street, 44; e-mail: anvar.kg@gmail.com, www.krsu.edu.kg, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7922-3367>.

Gabitov Valeriy Khasanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin. 720000, Kyrgyz Republic, Bishkek, Kievskaya Street, 44; e-mail: v-gabitov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3758-8448>.

Sulaymankulova Saadat Kasymbaevna, Doctor of Sciences (Chemistry), Professor, Head of Nanotechnology Laboratory, Research Institute of Chemistry and Phytotechnologies, National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic. 720071, Kyrgyz Republic, Bishkek, Chuy Ave. 267; e-mail: alhor6464@mail.ru, satoba@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7930-6285>.

Omurbek uulu Ulukmyrza, Junior Researcher, Scientific Center for Reconstructive Surgery, the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. 720000, Kyrgyz Republic, Bishkek, Saratovskaya Street, 10; e-mail: ulukmyrza81@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5840-0275>.

Khalmurzin Aziz Artykzhanovich, Surgeon, Chuy Regional Combined Hospital, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. 720000, Kyrgyz Republic, Bishkek, Saratovskaya Street, 10; v-gabitov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6154-6670>.

For citation

Akramov E.Kh., Beysembaev A.A., Gabitov V.Kh., Sulaymankulova S.K., Omurbek uulu Ulukmyrza, Khalmurzin A.A. Modifitsirovannyi sposob lecheniya gnoyno-nekroticheskikh flegmon stopy [Modified method for purulonecrotic foot flegmon treatment]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 2: 80–89. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-80-89 (in Russian).

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 004.5:612.821

DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-90-99

ДИНАМИКА НЕПРОИЗВОЛЬНОГО ФОРМИРОВАНИЯ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ПАТТЕРНОВ ЭЭГ ПО МЕХАНИЗМУ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Я.А. Туровский^{1, 2}, С.В. Борзунов¹, А.В. Данилова¹, Е.П. Глаголева¹

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Россия;

² ФГБУН «Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова Российской академии наук»,
г. Москва, Россия

Цель работы – оценка динамики формирования корреляции электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в условиях непроизвольного управления по механизму биологической обратной связи.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 33 чел. (26 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 19 до 27 лет. Тестировалась парадигма непроизвольного управления, при которой пользователю не требовалось произвольно менять своё состояние для достижения нужного цветового решения на экране. Режим изменения цветовой гаммы определялся по каналам RGB, где каждый из цветов задавался исходя из корреляционных коэффициентов сигналов ЭЭГ с заданной пары электродов. Проведен анализ корреляционных паттернов ЭЭГ, реализованных в системе биологической обратной связи через изменение цветов на экране монитора. Предварительно пользователь выбирал три наиболее «приятных» и три наименее «приятных» цвета. Влияние обратной связи было разнонаправленным. Там, где от первого к четвёртому квантилю расстояние увеличивалось для экспериментов с обратной связью, значения были меньше, чем в контроле. Там, где расстояние уменьшалось, значения для контроля были меньше значений, полученных в эксперименте.

Результаты. Выявлено уменьшение среднеквадратичного расстояния в пространстве RGB к концу эксперимента. Различия также были установлены между двумя исследуемыми группами в экспериментах с наличием обратной связи. Показано, что испытуемые сохраняют тренд динамики в ходе эксперимента: если при наличии обратной связи расстояние до предпочитаемых цветов уменьшалось, то оно уменьшалось и в контрольном эксперименте. Группа, демонстрировавшая приближение к цели (предпочитаемому цвету), имела изначально большее расстояние до неё, но меньшие значения среднеквадратичного отклонения.

Ключевые слова: интерфейсы «мозг – компьютер», непроизвольное управление.

Введение. Развитие человеко-машинных интерфейсов, включая направление интерфейсов «мозг – компьютер», традиционно опирается на парадигму произвольного управления [1, 2]. Согласно этому очевидному подходу пользователь должен осознанно осуществлять целеполагание и ещё на этапе обучения научиться осознанно изменять свою активность, например влиять на амплитуду тех или иных ритмов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [3]. Данный подход зарекомендовал себя как весьма перспективный, однако в нем имеется ряд недостатков, в первую очередь связанных с неполнотой воспроизведения поведенческих паттернов человека. Действительно, существ-

ует большой пласт реакций на те или иные неосознаваемые стимулы [4]. Можно предположить, что подобные феномены могут служить основой для нового класса интерфейсов «человек – компьютер» (включая «мозг – компьютер»), основанных на непроизвольном управлении устройствами-эффекторами [5]. Данный подход следует рассматривать не как конкурирующий с подходами на парадигме произвольного управления, а как дополняющий их, формирующий, например, элементы искусственного эмоционального интеллекта [6]. Перспективным представляется поиск и оценка феноменов мозговой активности, в первую очередь ЭЭГ-активности, которые мо-

гут служить входными сигналами в системы интерфейсов «человек – компьютер» [7, 8]. Подобные попытки предпринимались, например, в оценке изменения амплитуд ритмов ЭЭГ [9]. Однако это направление не получило достаточного развития. При этом амплитудный анализ ЭЭГ имеет ряд недостатков, связанных как с изменением сопротивления под электродами при длительной регистрации, так и с необходимостью для мозга поддерживать определённый уровень амплитуды волн ЭЭГ на заданных частотах. В этом аспекте, возможно, более перспективным представляется анализ связей между теми или иными участками мозга, оцениваемыми по корреляциям ЭЭГ-паттернов [10, 11].

Цель исследования. Оценка динамики формирования ЭЭГ-корреляции в условиях произвольного управления по механизму биологической обратной связи.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 33 чел. (26 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 19 до 27 лет, давших информированное согласие на участие в проведении эксперимента и не имеющих патологии цветовосприятия. В рамках исследования проводилось два вида наблюдений: с обратной связью и контрольное (без обратной связи). При этом испытуемому не сообщалось, какой именно эксперимент является контрольным, а какой – с обратной связью. Перед регистрацией ЭЭГ определялись три предпочитаемых («любимых») и три избегаемых («нелюбимых») цвета в порядке ранжирования. Испытуемый, следуя инструкции, самостоятельно выбирал цвета из полноцветной палитры (2^{24} цветов) на сайте [12]. Дальнейшие исследования проводились на этом же компьютере, что позволило избежать необходимости проведения цветокоррекции. Данные ЭЭГ записывались в течение 3 мин для контроля и 3 мин для эксперимента с обратной связью. Порядок следования экспериментов в серии определялся случайным образом. Перерыв между экспериментами составлял 3 мин. Испытуемый располагался в кресле на расстоянии от 0,75 до 1,50 м от 22-дюймового монитора, определяя наиболее комфортную для себя удаленность. ЭЭГ регистрировалась монополярно в симметричных отведениях F3,

F4, C3, C4, P3, P4 с использованием электроэнцефалографа «Нейрон-Спектр-4» (ООО «Нейрософт») с включенным режекторным фильтром и выключенными фильтрами высоких и низких частот. Представленное производителями API позволило реализовать систему биологической обратной связи, при которой коэффициенты корреляции, рассчитанные в парах симметричных отведений F3-F4, C3-C4, P3-P4, в ходе эксперимента трансформировались в координаты RGB цветового пространства по формулам:

$$\begin{cases} x_R = \left\lfloor \frac{d-1}{2} * \max\left(\text{Min}R, \min\left(\text{Max}R, k_R\right)\right) \right\rfloor; \\ x_G = \left\lfloor \frac{d-1}{2} * \max\left(\text{Min}G, \min\left(\text{Max}G, k_G\right)\right) \right\rfloor; \\ x_B = \left\lfloor \frac{d-1}{2} * \max\left(\text{Min}B, \min\left(\text{Max}B, k_B\right)\right) \right\rfloor; \end{cases}$$

где $d = 256$ – число градаций каждого из трех основных цветов в стандартной палитре RGB, $[\text{Min}R, \text{Max}R]$ – диапазон представления красного цвета и аналогично для зеленого и синего цветов, округление вниз обозначено через $\lfloor \cdot \rfloor$.

При этом в ходе эксперимента с обратной связью эпоха анализа составляла 1 с, а в случае контрольного исследования цвета менялись с тем же периодом, но случайным образом, так что вероятности их появления были одинаковыми. После регистрации ЭЭГ в контрольном эксперименте данные обрабатывались по тому же алгоритму, что для эксперимента с обратной связью. Получалось две траектории в RGB-пространстве: сформированная при наличии обратной связи, о которой испытуемого не ставили в известность, и сформированная без наличия обратной связи между цветами на экране монитора и ЭЭГ-корреляциями в симметричных отведениях.

Поскольку для каждого человека, принимавшего участие в исследовании, известны предпочитаемые и избегаемые цвета, то каждая из означенных выше групп цветов содержит по четыре элемента: собственно заявленные испытуемым цвета и точка Торричелли, или, более строго, первая точка Торричелли [13]. Согласно определению, это точка на

плоскости, из которой все стороны треугольника видны под углом 120° . В рамках исследования полученные в ходе опроса три цвета рассматриваются как точки в трехмерном пространстве RGB, которые являются вершинами треугольника. Согласно теореме Торричелли–Ферма–Штейнера [13], если все углы треугольника меньше 120° , то точкой минимума суммы расстояний до его вершин является точка Торричелли. В случае если один из углов больше или равен 120° , то точкой мини-

мума суммы расстояний является вершина этого угла (рис. 1).

Для нахождения точки Торричелли использовалась созданная авторами программа ColorIdentity. Для каждого человека, принимавшего участие в исследовании, были определены субъективные оси, которые строились в трехмерном пространстве RGB от каждого избегаемого цвета до каждого предпочитаемого цвета и точек Торричелли. Для одного человека получается набор из 16 осей (рис. 1).

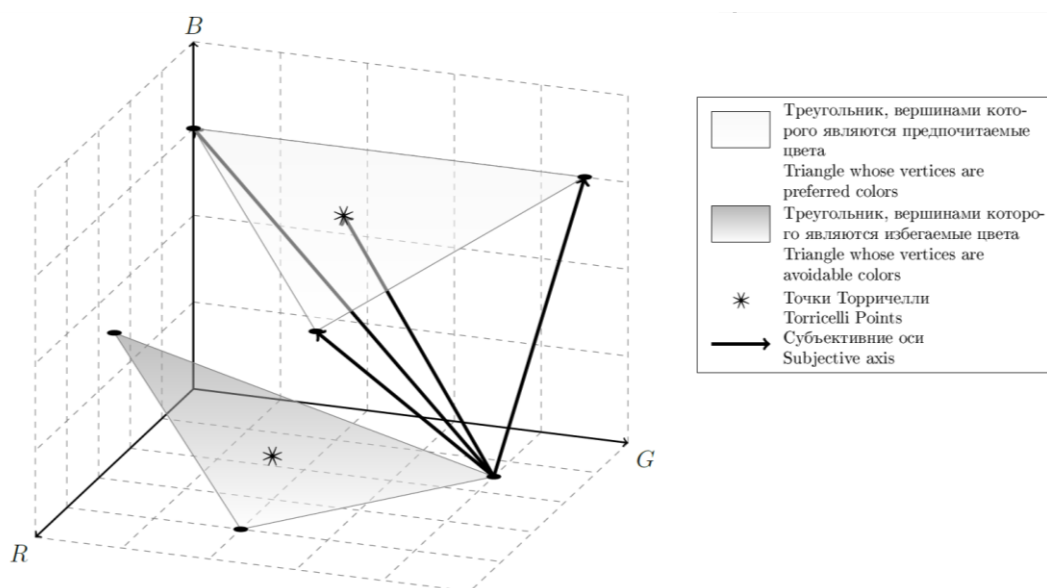


Рис. 1. Треугольники, образованные в трехмерном пространстве RGB предпочитаемыми и избегаемыми цветами, и построенные оси между ними

Fig. 1. Triangles formed in a three-dimensional RGB space by preferred and avoidable colors, and axes built between them

На построенные таким образом оси были спроецированы цвета, содержащиеся в выходных файлах и формирующие траектории в трёхмерном пространстве (рис. 2). Проекция траекторий также рассчитывались с помощью программы ColorIdentity. Были построены гистограммы распределения проекций цветов для каждой оси.

Для определения, относятся ли полученные проекции траекторий цветов на расчетные оси к одному распределению или имеются различия, был применен критерий Колмогорова–Смирнова. Проекция были разбиты на четыре промежутка. Первый содержит данные из первой по времени четверти всего объ-

ема данных, второй – второй четверти и т.д. В качестве нулевой гипотезы было выдвинуто предположение, что различия между распределениями первого промежутка и последнего случайны. С помощью созданной программы ColorIdentity была рассчитана тестовая статистика Колмогорова–Смирнова D для каждого наблюдения с заданным α -уровнем. Далее осуществлялась проверка влияния условия проведения наблюдения (экспериментальное или контрольное) на распределение принятия решений о существовании различий между распределениями проекций цветов на оси. Так как необходим анализ связанных наблюдений, был применен критерий Мак-Немара.

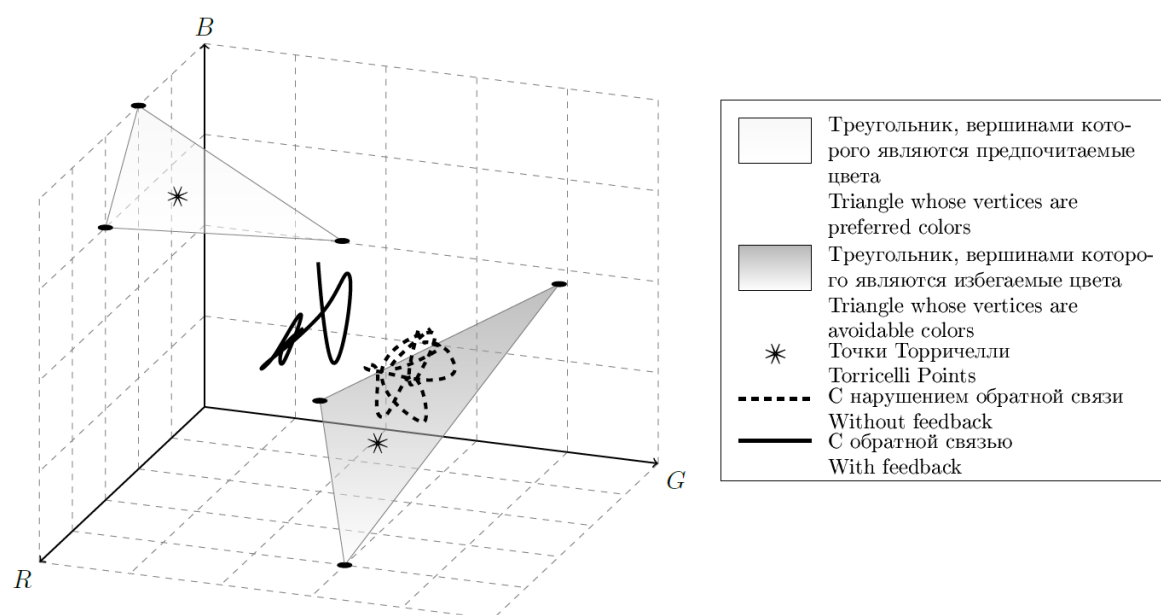


Рис. 2. Траектории изменения цветов на экране монитора в ходе экспериментов с обратной связью (сплошная линия) и расчетные изменения при отсутствии обратной связи (контроль)

Fig. 2. Trajectories of color changes on the screen during feedback experiments (solid line) and estimated changes in the lack of feedback (control)

Была проведена оценка существования различий между распределением расстояний до предпочитаемых цветов для экспериментального и контрольного наблюдения (рис. 3). Для анализа были использованы три критерия: Колмогорова–Смирнова, Вальда–Воль-

фовица и U-критерий Манна–Уитни, которые позволяют анализировать две независимые выборки. В случае зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона для парных случаев. Расчеты проводились с использованием программного пакета Statistica 8.0.

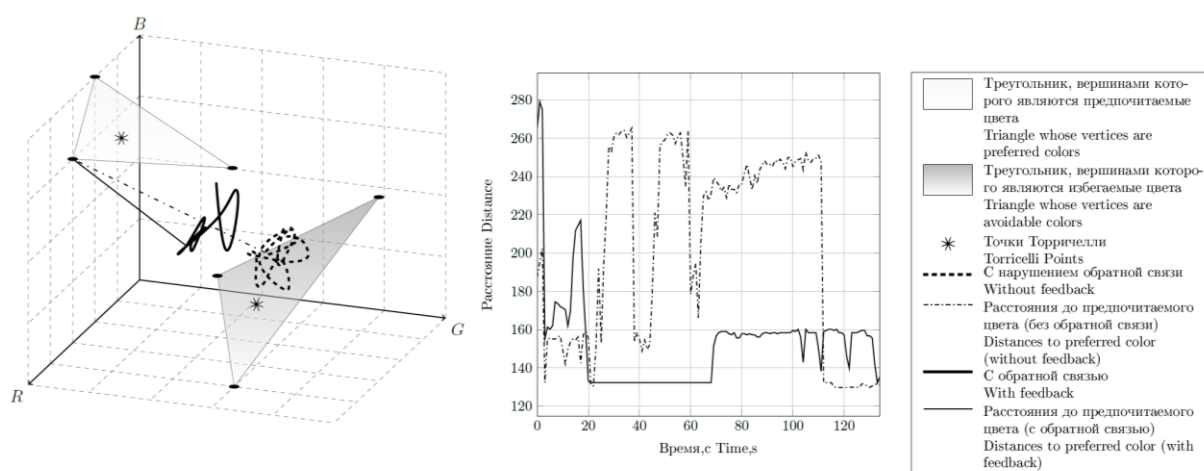


Рис. 3. Оценка расстояния от траектории изменения цвета на экране монитора до одного из предпочитаемых цветов

Fig. 3. Estimation of the distance from the color change trajectory on the screen to one of the preferred colors

Для каждого предпочитаемого цвета было проверено, относятся ли расстояния до него к одной и той же генеральной совокупности. Для этого были применены критерии Колмогорова–Смирнова, Вальда–Вольфовица и U-критерий Манна–Уитни с использованием программных средств, означенных выше. Подобно анализу проекций цветов на оси, расстояния были разделены на четыре группы.

Результаты и обсуждение. Проведенное сравнение результатов экспериментальной и контрольной записей с использованием критерия Вальда–Вольфовица показало, что для каждого из испытуемых все расстояния (три наиболее предпочитаемых цвета и цвет, соответствующий точке Ферма–Торричелли для этой группы цветов) значимо различались ($p < 0,001$; сравнение проведено для всей эпохи анализа). Однако сравнение средних показателей по всей группе не продемонстрировало достоверных различий ($p > 0,05$). Также не было выявлено различий ($p > 0,05$) и в изменении расстояний в зависимости от выбранного цвета. Таким образом, каждый из испытуемых сформировал свою индивидуальную траекторию изменения корреляционных паттернов ЭЭГ.

Рассмотрим вопрос о динамике расстояний до предпочитаемых цветов в начале и в конце проводимых экспериментов. Сравнивались результаты первого и последнего квантилей записи, т.е. периоды от 0 до 45 и от 135 до 180 с записи. Различий в средних значениях по исследуемой группе ни для контроля, ни для эксперимента выявлено не было ($p > 0,05$). Однако в обоих случаях наблюдалось значимое ($p < 0,01$) снижение среднеквадратического отклонения (СКО) расстояния до точки Торричелли. Различий между контролем и экспериментом выявлено не было. Таким образом, это можно рассматривать как эффект от фотостимуляции испытуемого при изменении цветов.

Критерий χ^2 и точный критерий Фишера продемонстрировали связь между увеличением или уменьшением расстояния до цели и характером динамики в эксперименте и контроле. Если пользователь увеличивал расстояние до координат предпочитаемых цветов в ходе эксперимента с обратной связью, то уве-

личение расстояния наблюдалось и в контроле, где обратная связь отсутствовала.

В табл. 1 представлены результаты сравнения экспериментов в двух подгруппах. Первую составили наблюдения, в которых при наличии обратной связи статистически значимо от 1-го к 4-му квантилю увеличивалось расстояние до точек в 3D-пространстве, содержащих понравившиеся пользователю цвета и точки Торричелли. Таким образом, цвет, являющийся индикатором обратной связи, «удалялся» в RGB-пространстве от одного или нескольких цветов, которые пользователь выбрал как «понавившиеся» или от рассчитанной на их основе точки Торричелли. Вторую составляли те наблюдения, в которых отмечено статистически значимое приближение текущей координаты пользователя к «понавившимся» цветам или же рассчитанной на их основе точке Торричелли. Следует отметить, что для 33 испытуемых было получено 132 наблюдения, из которых только 79 демонстрировали статистически значимые изменения от первого к четвертому квантилю. При этом ранжировка предпочитаемых цветов на более или менее предпочитаемые не учитывалась.

Из табл. 1 видно, что для первого квантиля как для первой, так и для второй группы характерны различия между экспериментами с обратной и без обратной связи. При этом влияние обратной связи было разнонаправленным. Там, где от первого к четвертому квантилю расстояние увеличивалось, для экспериментов с обратной связью значения были меньше, чем в контроле. И наоборот, там, где расстояние уменьшалось, значения для контроля были меньше. При этом СКО траекторий не различалось. Для четвертого квантиля характерно нивелирование различий между группами. Данный эффект можно объяснить утомлением пользователя.

В обоих случаях для увеличения расстояния, а также в случае наличия обратной связи и уменьшения расстояния СКО уменьшалось к концу эксперимента. Таким образом, размах колебания корреляций ЭЭГ снижался. Однако в том случае, если расстояние в эксперименте уменьшалось, отсутствие обратной связи не приводило к уменьшению

СКО. Таким образом, данный феномен можно интерпретировать как поиск оптимальной ЭЭГ-активности для формирования нужного цвета.

Различия также были выявлены между двумя исследуемыми группами в экспериментах с наличием обратной связи. Группа, де-

монстрировавшая приближение к цели (предпочитаемому цвету), имела изначально большее расстояние до неё, но меньшие значения СКО. Для контрольного эксперимента и для 4-го квантиля времени различий выявлено не было.

Таблица 1

Table 1

Группа траекторий в зависимости от увеличения или приближения к точкам в трехмерном пространстве RGB, соответствующим предпочитаемым цветам

Group of trajectories depending on zoom or approximation to the points in three-dimensional RGB space corresponding to the preferred colors

		Q1		Q4	
		M (M±m)	SD (M±m)	M (M±m)	SD (M±m)
Увеличение расстояния (n=36) Increase in distance (n=36)	Наличие обратной связи With feedback	196±11	15,3±2,1	215±11***	8,6±1,6***
	Отсутствие обратной связи Without feedback	208±11●●●	16,2±2,4	213±12	11,1±1,9*
Уменьшение расстояния (n=43) Decrease in distance (n=43)	Наличие обратной связи With feedback	235±14♦	14,3±1,9♦♦♦	220±14***	6,9±1,6***
	Отсутствие обратной связи Without feedback	223±15●	14,7±2,0	220±16	10,8±1,7●

Примечание. * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ для сравнения между квантилями; ● – $p < 0,05$, ●●● – $p < 0,001$ для сравнения групп с отсутствием и наличием обратной связи; ♦ – $p < 0,05$, ♦♦♦ – $p < 0,001$ для сравнения между группами уменьшивших и увеличивших расстояние до точек, соответствующих предпочитаемым цветам.

Notes. * – $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ for quantile comparison; ● – $p < 0.05$, ●●● – $p < 0.001$ for groups with and without feedback; ♦ – $p < 0.05$, ♦♦♦ – $p < 0.001$ for groups that decreased and increased the distance to the points corresponding to the preferred colors.

Таким образом, показано, что наибольшая реакция корреляционного паттерна ЭЭГ характерна для первых 45 с формирования обратной связи. При этом снижение СКО демонстрирует в случае приближения к цели снижение размаха «поисковых» изменений корреляции ЭЭГ.

Для выявления типологических особенностей наблюдаемых эффектов был проведён кластерный анализ (метод К-средних) (рис. 4).

Результаты кластерного анализа позволяют утверждать существование как минимум двух групп испытуемых (13 и 14 чел., 6 чел. исключены из анализа, так как имели существенно отличающиеся данные, образуя так

называемые «выбросы», формирующие кластеры с одним-двумя наблюдениями). Эти группы разделяются прежде всего по расстоянию до предпочитаемых цветов, при этом группа, расположенная ближе, демонстрирует динамику, при которой наименее предпочитаемый из группы «понравившихся» цветов находится дальше от точек в трехмерном пространстве RGB, соответствующих цветам, содержащихся в выходных файлах. При этом второй кластер показывает парадоксальную реакцию: данный цвет расположен ближе к описанным выше точкам. Статистически значимых различий между Q1 и Q4 обнаружено не было.

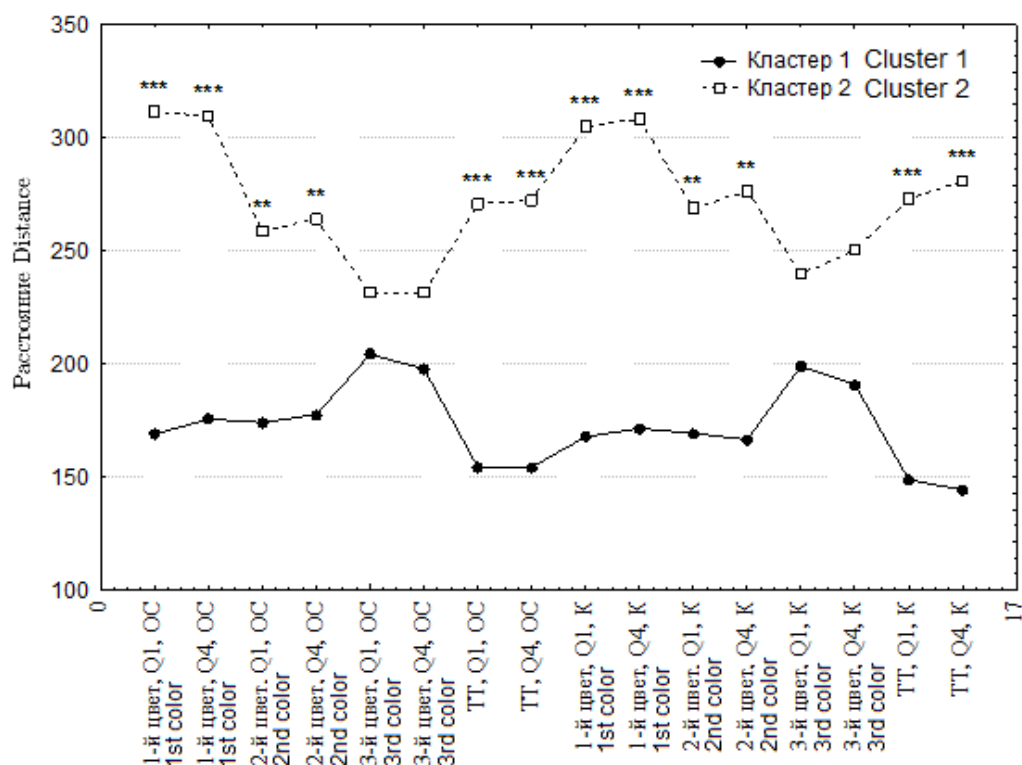


Рис. 4. Результаты кластерного анализа испытуемых по экспериментам.

Обозначения: *** – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$ при различии между кластерами;

1-й цвет – цвет, названный испытуемым как наиболее привлекательный, 2-й, 3-й цвета – цвета, названные испытуемым как наиболее привлекательные, не считая первого и второго цветов соответственно; Q1, Q4 – соответственно первый и четвертый временной квантиль;

OC – наличие обратной связи; К – контроль, отсутствие обратной связи

Fig. 4. Results of cluster analysis of experimental subjects.

Legend: *** – $p < 0.001$, ** – $p < 0.01$ with the difference between clusters;

1st color – the color named by an examinee as the most attractive, 2nd, 3rd colors – the colors named by an examinee as the most attractive except for the first and second colors respectively; Q1, Q4 – first and fourth time quantile, respectively; OC – feedback; K – control, without feedback

Закключение. Проведен анализ корреляционных паттернов ЭЭГ, реализованных в системе биологической обратной связи через изменение цветов на экране монитора. Показано, что испытуемые сохраняют тренд динамики в ходе эксперимента: если при наличии обратной связи расстояние до предпочитаемых цветов уменьшалось, то аналогично оно уменьшалось и в контрольном эксперименте (без наличия обратной связи). Влияние обратной связи было разнонаправленным. Там, где от первого к четвертому квантилю расстояние увеличивалось для экспериментов с обратной связью, значения были меньше, чем в контроле. И наоборот,

там, где расстояние уменьшалось, значения для контроля были меньше значений, полученных в эксперименте. Выявлено уменьшение СКО к концу эксперимента. Таким образом, размах колебания корреляций ЭЭГ снижался. Различия также были выявлены между двумя исследуемыми группами в экспериментах с наличием обратной связи. Группа, демонстрировавшая приближение к цели (предпочитаемому цвету), имела изначально большее расстояние до неё, но меньшие значения СКО. Показано, что наибольшая реакция корреляционного паттерна ЭЭГ характерна для первых 45 с формирования обратной связи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Lebedev M.A., Nicolelis M.A.L. Brain-machine interfaces: from basic science to neuroprostheses and neurorehabilitation. *Physiological Reviews*. 2017; 97 (2): 767–837.
2. Wolpaw J.R., Birbaumer N., McFarland D.J., Pfurtscheller G., Vaughan T.M. Brain-computer interface for communication and control. *Clinical Neurophysiology*. 2002; 113: 767–791.
3. Фролов А.А., Федотова И.Р., Гусек Д., Бобров П.Д. Ритмическая активность мозга и интерфейс мозг-компьютер, основанный на воображении движений. *Успехи физиологических наук*. 2017; 48 (3): 72–91.
4. Кондраков Э.А. Психофизиология сознания и бессознательного. СПб.: Питер; 2004. 167.
5. Туровский Я.А., Мишин В.В., Битюцкая Л.А., Киселева Е.В., Яковлев В.Н., Проскурин И.Н. Вейвлетный анализ временных рядов variability сердечного ритма. *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика*. 2002; 2 (6): 16–23.
6. Minsky M. *The Emotion Machine: Commonsense Thinking, Artificial Intelligence, and the Future of the Human Mind*. Simon and Schuster; 2007. 400.
7. Yan J., Chen S., Deng S. An EEG-based emotion recognition model with rhythm and time characteristics. *Brain Informatics*. 2019; 6 (1): 7.
8. Yue K., Wang D. EEG-based 3D visual fatigue evaluation using CNN. *Electronics*. 2019; 8 (11): 1208.
9. Kaplan A.Ya., Lim J.J., Jin K.S., Park B.W., Byeon J.G., Tarasova S.U. Unconscious operant conditioning in the paradigm of brain-computer interface based on color perception. *Intern. J. Neuroscience*. 2005; 115: 781–802.
10. Кропотов Ю.Д., Пономарев В.А., Ферри Р. Реорганизация пространственной корреляции ЭЭГ, вызванная зрительной стимуляцией. *Физиология человека*. 1999; 25 (3): 25–33.
11. Трифонов М.И., Панасевич Е.А. Методические аспекты кросскорреляционного анализа ЭЭГ. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2018; 104 (7): 856–871.
12. HTML Color Picker. URL: https://www.w3schools.com/colors/colors_picker.asp (дата обращения: 26.11.2019).
13. Протасов В.Ю. Максимумы и минимумы в геометрии. М.: МЦНМО; 2005. 56.

Поступила в редакцию 16.09.2019; принята 30.03.2020.

Авторский коллектив

Туровский Ярослав Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, ул. Университетская площадь, 1; ФГБУН «Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова Российской академии наук». 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, 65; e-mail: yaroslav_turovsk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-885X>.

Борзунов Сергей Викторович – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры цифровых технологий, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, ул. Университетская площадь, 1; e-mail: sborzunov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5099-9655>.

Данилова Анна Вячеславовна – студент факультета компьютерных наук, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, ул. Университетская площадь, 1; e-mail: danilova-anyav@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-8118>.

Глаголева Екатерина Павловна – студент медико-биологического факультета, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394018, Россия, г. Воронеж, ул. Университетская площадь, 1; e-mail: kateglg@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-9432>.

Образец цитирования

Туровский Я.А., Борзунов С.В., Данилова А.В., Глаголева Е.П. Динамика произвольного формирования корреляционных паттернов ЭЭГ по механизму биологической обратной связи. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020; 2: 90–99. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-90-99.

DYNAMICS OF INVOLUNTARY FORMATION OF EEG CORRELATION PATTERNS BY BIOFEEDBACK MECHANISM

Ya.A. Turovskiy^{1,2}, S.V. Borzunov¹, A.V. Danilova¹, E.P. Glagoleva¹

¹ Voronezh State University, Voronezh, Russia;

² V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

The purpose of the work is to assess the dynamics of electroencephalogram (EEG) correlation development under involuntary control by biofeedback mechanism.

Materials and Methods. The study involved 33 people (26 men and 7 women) aged 19–27 years. The paradigm of involuntary control was tested. The user did not have to arbitrarily change his/her state to achieve the desired color solution on the screen. The mode of color spectrum variation was determined by RGB channels, where each color was set according to correlation coefficients of EEG signals from a given pair of electrodes. The authors analyzed EEG correlation patterns in the biofeedback system through the color change on the screen. At the beginning, the user selected three most “pleasant” and three least “pleasant” colors. Feedback effect was multidirectional. Whenever the distance increased from the first to the fourth quantile for feedback experiments, the values were less than in the control. Whenever the distance decreased, the control values were less than the experimental ones.

Results. A decrease in the RGB space mean square distance was revealed by the end of the experiment. Differences were also identified between the two study groups in the feedback experiments. The subjects were observed to maintain the dynamics during the experiment: if, in case of feedback, the distance to the preferred colors decreased, it decreased in the control experiment as well. The group approaching the target (preferred color) was initially at a larger distance from it, but had smaller values of root-mean-square deviation (RMS).

Keywords: brain-computer interfaces, involuntary control.

The study was supported by the RFBR as a part of a project No. 19-29-01156-МК.

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

References

1. Lebedev M.A., Nicolelis M.A.L. Brain-machine interfaces: from basic science to neuroprostheses and neurorehabilitation. *Physiological Reviews*. 2017; 97 (2): 767–837.
2. Wolpaw J.R., Birbaumer N., McFarland D.J., Pfurtscheller G., Vaughan T.M. Brain-computer interface for communication and control. *Clinical Neurophysiology*. 2002; 113: 767–791.
3. Frolov A.A., Fedotova I.R., Gusek D., Bobrov P.D. Ritmicheskaya aktivnost' mozga i interfeys mozg-komp'yuter, osnovanny na voobrazhenii dvizheniy [Brain rhythmic activity and brain-computer interface based on imaginary movements]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2017; 48 (3): 72–91 (in Russian).
4. Kondrakov E.A. *Psikhofiziologiya soznaniya i bessoznatel'nogo* [Psychophysiology of consciousness and unconscious]. St. Petersburg: Piter; 2004. 167 (in Russian).
5. Turovskiy Ya.A., Mishin V.V., Bityutskaya L.A., Kiseleva E.V., Yakovlev V.N., Proskurin I.N. Veyvletnyy analiz vremennykh ryadov variabel'nosti serdechnogo ritma [Wavelet analysis of time series of heart rate variability]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Prikladnaya nelineynaya dinamika*. 2002; 2 (6): 16–23 (in Russian).
6. Minsky M. *The Emotion Machine: Commonsense Thinking, Artificial Intelligence, and the Future of the Human Mind*. Simon and Schuster; 2007. 400.
7. Yan J., Chen S., Deng S. An EEG-based emotion recognition model with rhythm and time characteristics. *Brain Informatics*. 2019; 6 (1): 7.
8. Yue K., Wang D. EEG-based 3D visual fatigue evaluation using CNN. *Electronics*. 2019; 8 (11): 1208.
9. Kaplan A.Ya., Lim J.J., Jin K.S., Park B.W., Byeon J.G., Tarasova S.U. Unconscious operant conditioning in the paradigm of brain-computer interface based on color perception. *Intern. J. Neuroscience*. 2005; 115: 781–802.

10. Kropotov Yu.D., Ponomarev V.A., Ferri R. Reorganizatsiya prostranstvennoy korrelyatsii EEG, vyzvannaya zritel'noy stimulyatsiei [Reorganization of EEG spatial correlation caused by visual stimulation]. *Fiziologiya cheloveka*. 1999; 25 (3): 25–33 (in Russian).
11. Trifonov M.I., Panasevich E.A. Metodicheskie aspekty krosskorrelyatsionnogo analiza EEG [Methodological aspects of EEG cross-correlation analysis]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2018; 104 (7): 856–871 (in Russian).
12. *HTML Color Picker*. Available at: https://www.w3schools.com/colors/colors_picker.asp (assessed: 26.11.2019).
13. Protasov V.Yu. *Maksimumy i minimumy v geometrii* [Maximums and minimums in geometry]. Moscow: MTsNMO; 2005. 56.

Received 16 September 2019; accepted 30 March 2020.

Information about the authors

Turovskiy Yaroslav Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine). Associate Professor, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Ploshchad Street, 1; V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences, Russian Academy of Sciences. 117997, Russia, Moscow, Profsoyuznaya Street, 65; e-mail: yaroslav_turovsk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-885X>.

Borzunov Sergey Viktorovich, Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Associate Professor, Chair of Digital Technologies, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Ploshchad Street, 1; e-mail: sborzunov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5099-9655>.

Danilova Anna Vyacheslavovna, Student, Department of Computer Sciences, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Ploshchad Street, 1; e-mail: danilova-anyav@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-8118>.

Glagoleva Ekaterina Pavlovna, Students, Department of Medical and Biological, Voronezh State University. 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya Ploshchad Street, 1; e-mail: kateglg@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-9432>.

For citation

Turovskiy Ya.A., Borzunov S.V., Danilova A.V., Glagoleva E.P. Dinamika neproizvol'nogo formirovaniya korrelyatsionnykh patternov EEG po mekhanizmu biologicheskoy obratnoy svyazi [Dynamics of involuntary formation of EEG correlation patterns by biofeedback mechanism]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2020; 2: 90–99. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-90-99 (in Russian).

УДК 612.821

DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-100-111

ВЛИЯНИЕ ТРЕВОЖНОСТИ, СВЯЗАННОЙ С ЭКЗАМЕНАЦИОННЫМ СТРЕССОМ, НА СМЕЩЕНИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО ВНИМАНИЯ И ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ФРОНТАЛЬНЫХ ЗОН МОЗГА

А.П. Астащенко, Н.П. Горбатенко, Е.В. Дорохов, С.И. Варварова, П.В. Зяблова

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

Показано, что система внимания тревожных людей может быть высоко чувствительна к стимулам окружающей среды, связанным с угрозой и привлекающим внимание в первую очередь, что способствует смещению внимания.

Цель исследования – изучение взаимосвязи между сенсомоторными характеристиками зрительного внимания и особенностями биоэлектрической активности мозга в состоянии тревожности, связанной с экзаменационным стрессом, у здоровых молодых людей.

Материалы и методы. Исследовали особенности спектральной мощности альфа-диапазона ЭЭГ во фронтальных отведениях мозга и сенсомоторных реакций при выполнении заданий на зрительное внимание к эмоциональной (угрожающей) информации у 39 здоровых молодых людей (обучающихся вуза). Экспериментальная серия включала 2 этапа: психометрическое исследование (оценка уровней тревожности, депрессии и склонности к агрессии) и регистрацию ЭЭГ фоновой активности с открытыми, закрытыми глазами и при выполнении заданий на зрительное внимание к эмоциональным стимулам.

Результаты. По результатам выполнения когнитивных заданий участники исследования были разделены на 3 группы: «со смещением зрительного внимания к угрожающей информации», «со смещением зрительного внимания от угрожающей информации» и «с отсутствием смещения внимания».

По данным психометрических исследований испытуемые характеризовались уровнями тревожности, превышающими норму (тест HADS). Участники группы «со смещением зрительного внимания к угрожающей информации» имели такие выраженные характеристики агрессии, как враждебность и гнев (тест BPAQ).

Выводы. В состоянии тревожности, связанной с экзаменационным стрессом, зрительное внимание обучающихся может сопровождаться смещением внимания к/от негативно окрашенной эмоциональной информации. Для молодых людей с высоким уровнем тревожности и смещением внимания к угрожающей информации предположительно характерно наличие высокого уровня враждебности. Трудности с отвлечением внимания от эмоциональной (угрожающей) информации, вероятно, связаны со сравнительно более высоким уровнем активации фронтальных зон мозга справа.

Ключевые слова: тревожность, эмоциональная информация, фронтальные зоны мозга, активность α -диапазона ЭЭГ, смещение внимания.

Введение. Эмоция тревоги – одно из наиболее частых переживаний людей в критических ситуациях, она может выполнять различные функции, как адаптивные, так и дезорганизующие психическую деятельность. В соответствии с современными представлениями состояние тревоги – явление не только эмоциональное, оно включает в себя также когнитивные и мотивационные составляющие, формирующие те или иные модели поведения. В научной литературе можно встретить понятие «когнитивная модель тревоги», в которую

входят, помимо эмоциональных переживаний, определенные когнитивные установки, ожидания, представления о мире [1]. Тревожность, связанную с экзаменационным стрессом, можно охарактеризовать как эмоциональное переживание, связанное с выполнением когнитивных задач. Неудача на экзамене – это один из распространенных страхов молодых людей в процессе обучения, который способен как снижать, так и повышать эффективность выполнения задачи. Функциональная активность префронтальной коры вносит

наибольший вклад в реализацию таких эмоциональных переживаний и механизмов контроля внимания [2]. Показано, что система внимания тревожных людей может быть высоко чувствительна к стимулам окружающей среды, связанным с угрозой и привлекающим внимание в первую очередь, что способствует смещению внимания [3–6]. Однако существуют исследования, где отмечено смещение внимания в обратном направлении – от угрожающей информации [6].

Для изучения физиологических механизмов, лежащих в основе смещения внимания, применяются различные методы: оценка и сопоставление среднего времени реакций на точки после эмоциональных и нейтральных изображений в пробе с точкой; анализ данных ЭЭГ и вызванных потенциалов. Фронтальная биоэлектрическая асимметричная активность мозга рассматривается в качестве биологического маркера регуляции эмоциональных процессов, где ведущую роль играет биоэлектрическая активность в частотном диапазоне α -ритма электроэнцефалограммы (ЭЭГ, 8–13 Гц) [7, 8]. В реализации данных процессов основное внимание уделяется большому количеству связей между миндалиной и префронтальной корой мозга. Высокая биоэлектрическая активность левой префронтальной коры сопровождается ингибированием активности миндалевидного тела и, напротив, правой префронтальной коры – ослаблением воздействия на него [9]. Переживанию эмоции тревоги часто сопутствует проявление враждебного поведения. Анализ литературы показывает, что агрессивное поведение чаще всего рассматривается исследователями как одна из форм реагирования человека на различные неблагоприятные в физическом и психическом отношении жизненные ситуации, вызывающие стресс, фрустрацию и другие подобные состояния [10]. В связи с этим целесообразно также учитывать и особенности агрессивности у испытуемых. Мы полагаем, что применение трех последовательных задач на смещение внимания позволит выявить лиц со значительными трудностями отвлечения от эмоционально негативной (угрожающей) информации в условиях влияния тревожности, связанной с экзаменационным стрессом; у данных

испытуемых будет наблюдаться менее эффективное выполнение задач, связанных с контролем зрительного внимания, обусловленное сложностями в переключении внимания, что отразится на особенностях биоэлектрической активности фронтальных зон мозга.

Цель исследования. Изучение взаимосвязи между сенсомоторными характеристиками зрительного внимания и особенностями биоэлектрической активности мозга в состоянии тревожности, связанной с экзаменационным стрессом, у здоровых молодых людей.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 39 студентов (возраст 20 ± 1 год) с правой ведущей рукой, с нормальным зрением или скорректированным до нормального в период экзаменационной сессии. Исследование выполнено неинвазивными методами с письменного информированного согласия его участников в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации.

Экспериментальная серия состояла из двух этапов: 1) психометрическое исследование (оценка уровней тревожности, депрессии и склонности к агрессии); 2) регистрация ЭЭГ фоновой активности с открытыми, закрытыми глазами и при выполнении когнитивных заданий на смещение внимания к эмоциональным зрительным стимулам. Психометрическое исследование проводилось с использованием тестов самоотчетов испытуемых: госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), опросника ВРАQ для диагностики склонности к агрессии, адаптированного С.Н. Ениколоповым, Н.П. Цибульским. Когнитивное задание представляло собой три последовательные задачи: 1) проба на смещение внимания – dot-probe test [5, 11, 12], 2) проба на определение времени появления эмоционального стимула и 3) проба на определение времени появления нейтрального стимула – temporal-order judgment (TOJ) tasks [13].

Пример дизайна зрительных заданий представлен на рис. 1. В задаче dot-probe test два стимула (зрительные сцены) одновременно отображаются с двух сторон экрана (сверху и снизу). Одна сцена имеет эмоциональную ценность, другая является нейтральной. Предъявление этих двух стимулов в последующем (через 100 мс) сопровождается задачей, которая включает в себя сенсомотор-

ную реакцию на точку (стимул, требующий моторного ответа испытуемого), появляющуюся в том месте экрана, где был эмоциональный стимул. Под нейтральным содержанием понимается изображение предметов быта или фотографии людей с нейтральным выражением лица; под эмоциональным (угрожающим) – изображение сцен нападения, избивания, угроз оружием, агрессивные выражения лиц. Если внимание привлечено эмоциональным раздражителем и испытуемый имеет сложности в переключении внимания от этой информации, то оно автоматически будет направлено в одну сторону экрана, в этом случае время реакции для обнаружения точки на данном месте будет меньше, чем время реак-

ции для обнаружения точки в противоположной части экрана. В данном исследовании анализировалось среднее время реакций на точки как после эмоциональных (конгруэнтный стимул), так и после нейтральных изображений (инконгруэнтный стимул). Эффективность выполнения задач на внимание оценивалась путем сравнения времени сенсомоторных реакций на конгруэнтный и инконгруэнтный стимулы. Если время значительно различалось, то предполагалось, что один из стимулов – зрительных сцен провоцировал длительное смещение внимания. Для проверки данного предположения испытуемым предлагалось выполнить два задания на определение времени появления стимула (ТОЈ).

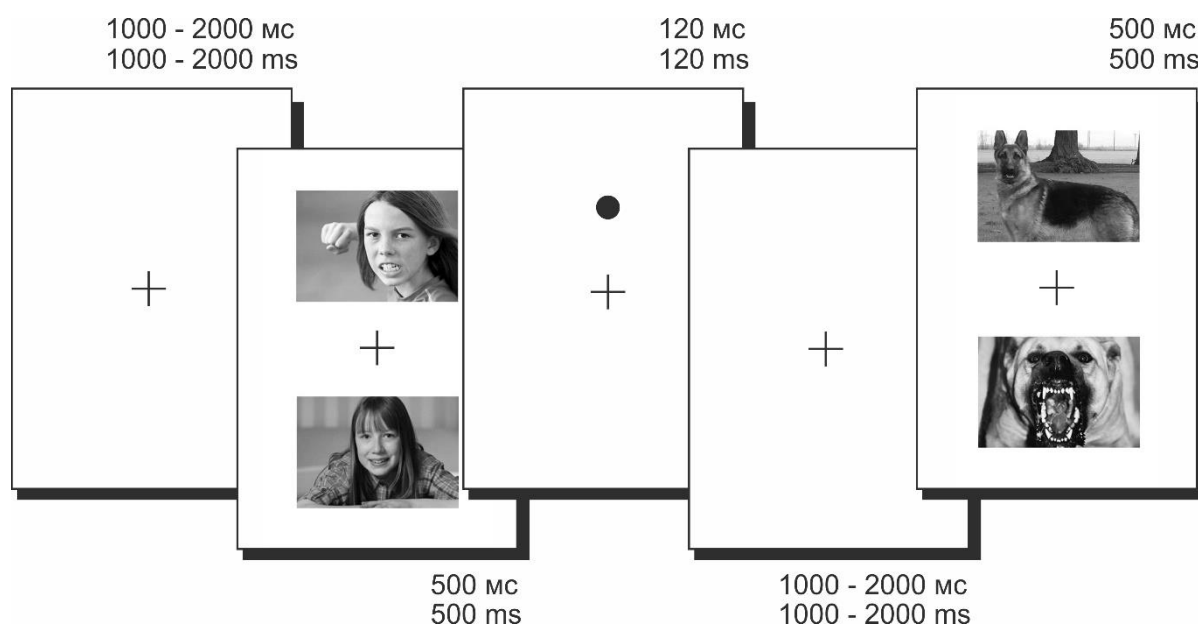


Рис. 1. Пример дизайна зрительных задач

Fig. 1. Example of a visual task design

В задаче ТОЈ один из двух предъявляемых стимулов появлялся быстрее на 10, 20, ..., 100 мс, чем второй. Испытуемому нужно было нажать на кнопку в том в случае, если он полагал, что одно из изображений появилось на экране раньше, чем второе. Оценка времени появления стимула – это один из способов оценки внимания исходя из предположения, что внимание может быть выборочно

направлено на определенные стимулы в соответствии с их значимостью для человека и, следовательно, актуальные стимулы обрабатываются быстрее, чем неактуальные. Отсутствие разницы во времени опознания изображений, как актуальных, так и неактуальных, позволяет заключить, что стимулы обеих категорий получают равное внимание от испытуемых.

Во время исследования испытуемые находились в специально оборудованном помещении на расстоянии 70 см от экрана монитора компьютера и фиксировали взор на крестике в центре экрана монитора. Угловое расстояние изображений составляло около 13×5 уг. Градуса; разрешение экрана монитора – 1280×1024 ; время демонстрации эмоциональных и нейтральных стимулов – 500 мс; межстимульный интервал – 1000–2000 мс; время демонстрации точечного стимула – 120 мс; временной интервал до появления точки – 100 мс.

Регистрация ЭЭГ осуществлялась на аппаратно-программном комплексе «Медиком-МТД». Electroды располагались в соответствии с международной системой «10–20» (монтаж монополярный, в качестве референтного электрода использовался объединенный ушной). Артефакты, возникающие при движении глаз, дифференцировались по характерной форме и пространственному положению, исключались из анализируемой записи. Обработка данных заключалась в построении спектров мощности с использованием быстрого преобразования Фурье. Вычислялось среднее арифметическое значение спектральной мощности ритмов ЭЭГ в диапазоне 0,5–35 Гц с частотой дискретизации 250 Гц и эпохой анализа 60 с по каждой группе (данные представлены как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического). Анализировались значения спектральных мощностей ритма α -диапазона во фронтальных отведениях. Статистическая обработка данных производилась в программном пакете Statistica 12. Для оценки достоверности различий использовался непараметрический W-критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение. По полученным значениям среднего времени сенсомоторных реакций в пробе с точкой и пробах на определение времени появления стимула испытуемые были разделены на три группы (рис. 2): 1-я группа ($n=15$) – с достоверно более быстрой реакцией на точки после предъявления эмоциональной (угрожающей) зрительной информации (407 ± 68 мс) по сравнению с реакцией на точки после нейтральной информации (434 ± 64 мс, $Z=3,4$, $p=0,0006$) и достоверно меньшим средним временем реак-

ций в пробе на определение времени появления угрожающих стимулов (743 ± 138 мс) по сравнению со средним временем реакций в пробе на определение времени появления нейтральных стимулов (793 ± 178 мс, $Z=1,9$, $p=0,04$); 2-я группа ($n=8$) – с достоверно более быстрой реакцией на точки после предъявления нейтральной зрительной информации (384 ± 26 мс) по сравнению с реакцией на точки после угрожающей информации (402 ± 29 мс, $Z=2,5$, $p=0,01$) и достоверно меньшим средним временем реакций в пробе на определение времени появления нейтральных стимулов (718 ± 171 мс) по сравнению со средним временем реакций в пробе на определение времени появления угрожающих стимулов (817 ± 187 мс, $Z=2,5$, $p=0,01$); 3-я группа ($n=16$), в которой у испытуемых среднее время реакций на точки после предъявления как угрожающей, так и нейтральной информации достоверно не различалось (417 ± 54 и 421 ± 55 мс, $Z=1,1$, $p=0,2$) и не наблюдалось различий во времени реакций в пробе ТОJ на угрожающие и нейтральные стимулы (832 ± 184 и 837 ± 203 мс, $Z=0,1$, $p=0,8$).

Результаты психометрического исследования были следующими. В 1-й группе «с быстрой реакцией на третирующую зрительную информацию» 53 % участников характеризовались субклиническим и клиническим уровнем тревожности (HADS), 55 % из них – субклиническим и клиническим уровнем враждебности (BPAQ); во 2-й группе «с более быстрой реакцией на нейтральную зрительную информацию» 62 % участников имели субклинический и клинический уровень тревожности (HADS), 11 % из них – субклинический уровень враждебности (BPAQ); в 3-й группе «со сходным временем реакции на тревожную и нейтральную зрительную информацию» 50 % участников характеризовались субклиническим и клиническим уровнем тревожности (HADS), 12 % из них – субклиническим уровнем враждебности (BPAQ). Проведенный корреляционный анализ позволил заключить, что между составляющими агрессивности человека, такими как гнев и враждебность, и принадлежностью к группе в соответствии с особенностями смещения внимания существует связь ($r=-0,5$, $p=0,0003$; $r=-0,6$, $p=0,0001$).

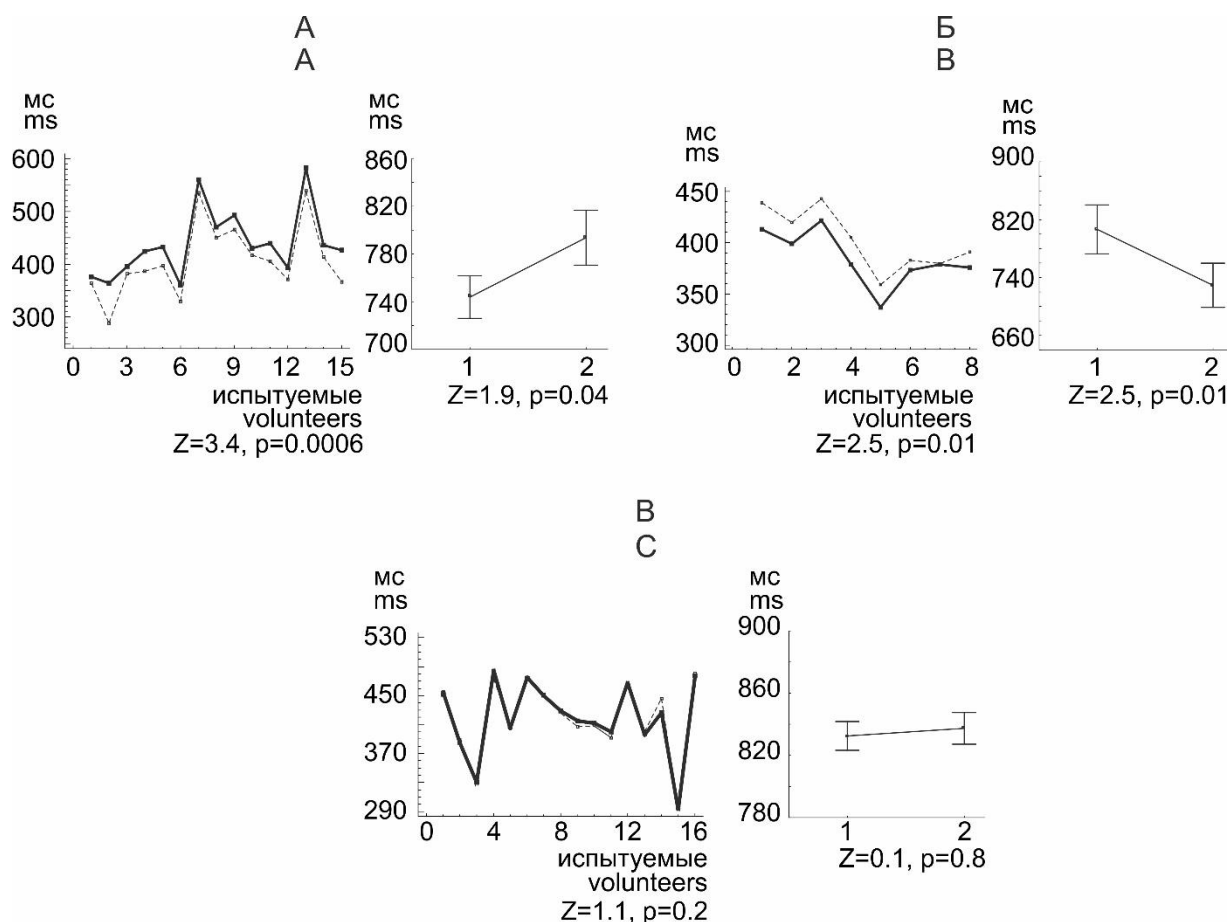


Рис. 2. Различия среднего времени реакций при выполнении трех когнитивных заданий для трех экспериментальных групп:

А – для 1-й группы «с более быстрой реакцией на угрожающую зрительную информацию»;

Б – для 2-й группы «с более быстрой реакцией на нейтральную зрительную информацию»;

В – для 3-й группы «со сходным временем реакции на тревожную и нейтральную зрительную информацию».

Графики слева – для задачи dot-probe test, графики справа – для задач temporal-order judgment (TOJ):

1 – TOJ на появление угрожающего стимула, 2 – TOJ на появление нейтрального стимула.

Серая сплошная линия – индивидуальные значения времени реакций на точки после появления третирующих зрительных стимулов; пунктирная линия – индивидуальные значения времени реакций на точки после появления нейтральных зрительных стимулов

Fig. 2. Differences in the reaction time median when performing three cognitive tasks

for three experimental groups: A – for the 1st group with a faster reaction to threatening visual information;

B – for the 2nd group with a faster reaction to neutral visual information;

C – for the 3rd group with a similar reaction time to stressful and neutral visual information.

The left graphs are for the dot-probe test task, the right graphs are for the temporal-order judgment (TOJ) tasks:

1 – TOJ for the threatening stimulus, 2 – TOJ for the neutral stimulus.

The gray full line graph is the individual reaction time to the points after tertiary visual stimuli; dashed line is the individual reaction time to dots after neutral visual stimuli

Данные средних групповых значений спектральных мощностей ритма α -диапазона в различных состояниях у испытуемых представлены в табл. 1 и на рис. 3.

В группе 1 «с быстрой реакцией на третирующую зрительную информацию» средние значения спектральных мощностей ритма α -диапазона различались в отведениях:

F4 ($13,9 \pm 3,4$ мкВ²/Гц), F8 ($9,2 \pm 2,1$ мкВ²/Гц) и F3 ($22,3 \pm 6,6$ мкВ²/Гц), F7 ($16,4 \pm 5,5$ мкВ²/Гц) слева и справа, $Z=2,7$, $p=0,005$ и $Z=2,2$, $p=0,02$ при записи ЭЭГ в состоянии покоя с открытыми глазами; F4 ($65,2 \pm 12,9$ мкВ²/Гц), F8 ($41,9 \pm 10,1$ мкВ²/Гц) и F3 ($109,9 \pm 32,8$ мкВ²/Гц), F7 ($79,5 \pm 28,4$ мкВ²/Гц), $Z=2,9$, $p=0,003$ и $Z=2,9$, $p=0,02$ при записи ЭЭГ в состоянии покоя с закрытыми глазами; F4 ($10,3 \pm 1,2$ мкВ²/Гц), F8 ($6,6 \pm 1,1$ мкВ²/Гц) и F3 ($14,8 \pm 2,2$ мкВ²/Гц), F7 ($11,3 \pm 2,5$ мкВ²/Гц), $Z=2,7$, $p=0,005$ и $Z=3,2$, $p=0,0009$ при записи ЭЭГ во время выполнения задания «Оценка времени появления

нейтрального стимула»; F4 ($12,6 \pm 1,4$ мкВ²/Гц), F8 ($7,9 \pm 1,3$ мкВ²/Гц) и F3 ($20,1 \pm 4,7$ мкВ²/Гц), F7 ($16,4 \pm 4,3$ мкВ²/Гц), $Z=2,9$, $p=0,003$ и $Z=2,9$, $p=0,002$ при записи ЭЭГ во время выполнения задания «Оценка времени появления угрожающего стимула». Таким образом, у испытуемых 1-й группы средние значения спектральных мощностей ритма α -диапазона преобладали в левых фронтальных зонах мозга по сравнению с правыми.

У испытуемых 2-й и 3-й групп различий спектральных мощностей ритма α -диапазона во фронтальных отведениях не наблюдалось.

Таблица 1

Table 1

**Значения спектральных мощностей ритма α -диапазона
в отведениях F4, F8 и F3, F7, мкВ²/Гц**

Values of the rhythm power spectrum in α -range in F4, F8 and F3, F7, мкВ²/Hz

Задания Task		Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3
Фон, глаза открыты Background activity, eyes are open	F4 F8	$13,9 \pm 3,4$ $9,2 \pm 2,1$	$17,1 \pm 4,1$ $8,8 \pm 2,1$	$11,4 \pm 2,2$ $9,3 \pm 1,3$
	F3 F7	$22,3 \pm 6,6^*$ $16,4 \pm 5,5^*$	$19,3 \pm 5,1$ $9,8 \pm 2,5$	$14,1 \pm 2,8$ $11,3 \pm 1,9$
Фон, глаза закрыты Background activity, eyes are closed	F4 F8	$65,2 \pm 12,9$ $41,9 \pm 10,1$	$42,4 \pm 16,2$ $28,2 \pm 9,3$	$76,4 \pm 21,4$ $50,6 \pm 13,8$
	F3 F7	$109,9 \pm 32,8^*$ $79,5 \pm 28,4^*$	$46,5 \pm 15,2$ $31,1 \pm 10,1$	$81,3 \pm 20,4$ $56,9 \pm 14,2$
Задание 1 «Проба с точкой» Task 1. Dot probe	F4 F8	$11,7 \pm 1,4$ $11,5 \pm 5,3$	$13,1 \pm 3,8$ $8,3 \pm 1,4$	$13,2 \pm 1,6$ $9,2 \pm 1,1$
	F3 F7	$14,1 \pm 1,9$ $8,9 \pm 1,7$	$14,8 \pm 3,5$ $10,2 \pm 1,7$	$15,2 \pm 2,4$ $10,1 \pm 1,6$
Задание 2 «Оценка времени появления нейтрального стимула» Task 2. Neutral stimulus estimation time	F4 F8	$10,3 \pm 1,2$ $6,6 \pm 1,1$	$9,1 \pm 2,1$ $5,9 \pm 1,5$	$13,9 \pm 2,6$ $8,4 \pm 1,5$
	F3 F7	$14,8 \pm 2,2^*$ $11,3 \pm 2,5^*$	$11,1 \pm 2,3$ $7,6 \pm 1,6$	$16,4 \pm 3,2$ $10,3 \pm 1,8$
Задание 3 «Оценка времени появления угрожающего стимула» Task 3. Threatening stimulus estimation time	F4 F8	$12,6 \pm 1,4$ $7,9 \pm 1,3$	$12,1 \pm 3,8$ $7,3 \pm 2,8$	$15,2 \pm 2,3$ $9,2 \pm 1,5$
	F3 F7	$20,1 \pm 4,7^*$ $16,4 \pm 4,3^*$	$14,1 \pm 3,3$ $9,4 \pm 2,6$	$17,1 \pm 2,6$ $10,4 \pm 1,6$

Примечание. * – значимые отличия средней мощности ритма α -диапазона слева по сравнению с мощностью справа ($p \leq 0,05$).

Note. * – significant differences in the average rhythm power of the α -range on the left compared with the power on the right ($p \leq 0.05$).

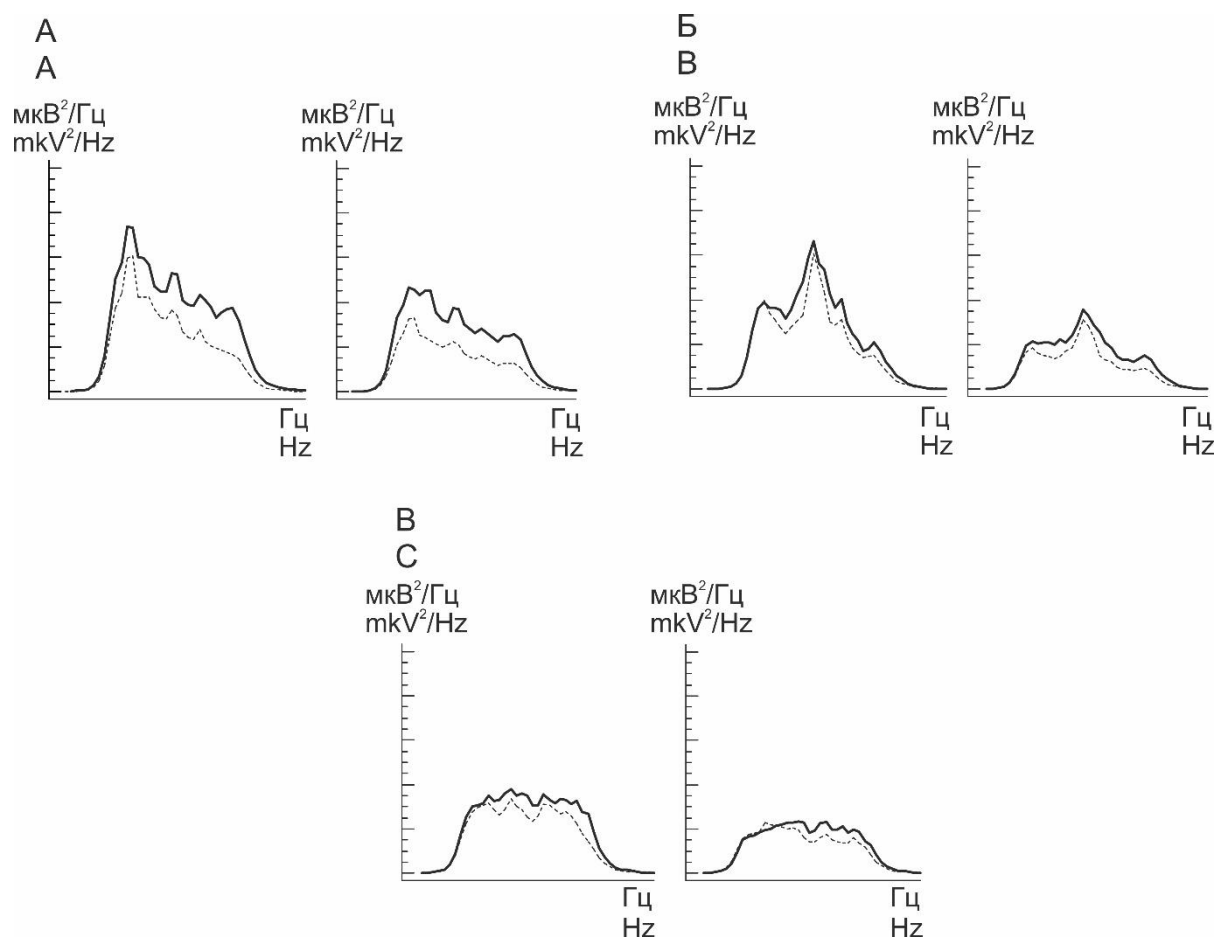


Рис. 3. Различия средних групповых значений спектральных мощностей ритма α -диапазона (8–13 Гц) в состоянии покоя с открытыми глазами во фронтальных отведениях слева (черная линия) и справа (пунктирная линия):

А – для 1-й группы «с более быстрой реакцией на угрожающую зрительную информацию» в отведениях F3, F4 (график слева, $Z=2,7$, $p=0,005$), F7, F8 (график справа, $Z=2,2$, $p=0,02$);

Б – для 2-й группы «с более быстрой реакцией на нейтральную зрительную информацию» в отведениях F3, F4 (график слева), F7, F8 (график справа);

В – для 3-й группы «со сходным временем реакции на тревожную и нейтральную зрительную информацию» в отведениях F3, F4 (график слева), F7, F8 (график справа)

Fig. 3. Differences in the mean group values of the rhythm spectral power of the α -range (8–13 Hz) at rest with open eyes in the frontal zones on the left (black line) and on the right (dashed line):

A – for the 1st group with a faster response to threatening visual information in F3, F4 (left graph, $Z=2.7$, $p=0.005$), F7, F8 (right graph, $Z=2.2$, $p=0.02$);

B – for the 2nd group with a faster reaction to neutral visual information in F3, F4 (left graph), F7, F8 (right graph);

C – for the 3rd group with similar reaction time to stressful and neutral visual information F3, F4 (left graph), F7, F8 (right graph)

Таким образом, в соответствии с данными среднего времени сенсомоторных реакций в пробе с точкой и пробах на определение времени появления стимула испытуемых можно разделить на три группы: «со смещением зрительного внимания на негативную эмоцио-

нальную (угрожающую) информацию», «со смещением зрительного внимания от угрожающей информации» и «с отсутствием достоверного смещения внимания».

Исследование связи тревожности с особенностями реализации процессов зритель-

ного внимания (смещение внимания) проводилось в период экзаменационной сессии, поэтому вполне объяснимы результаты самоотчетов испытуемых в психометрических тестах, которые у большинства участников характеризовались уровнем тревожности, превышающим значения нормы. Опросы современных обучающихся показывают, что предстоящие экзамены или выполнение когнитивных задач являются основными источниками стресса для молодых людей, оказывающими неблагоприятное воздействие на физическое и психоэмоциональное здоровье [14, 15].

В группе «со смещением зрительного внимания на угрожающую информацию» более чем у половины испытуемых отмечался высокий уровень враждебности. Согласно литературным данным, агрессивные молодые люди систематически демонстрируют избирательную чувствительность к враждебным сигналам – направляют свое внимание на враждебные социальные сигналы и с трудом переключают его [16, 17]. Данная психологическая особенность участников 1-й группы может являться подтверждением связи между высоким уровнем тревоги и некоторыми характеристиками агрессии у человека [16]. Проведенный регрессионный анализ позволил выявить связь между такими составляющими агрессивности человека, как «гнев» / «враждебность», и принадлежностью к группе согласно особенностям смещения внимания. У большинства участников 1-й группы «гнев» и «враждебность» превышали нормальные значения.

Смещение внимания – это тенденция направлять свое внимание на определенный вид информации раньше, чем на другие виды [18]. Теория Айзенка Attentional Control описывает эффект влияния тревоги, связанной с предстоящим выполнением когнитивных задач, на смещение зрительного внимания [19]. В соответствии с этой теорией система внимания работает оптимально, когда существует баланс между системами восходящего (bottom-up) и нисходящего контроля внимания (top-down). Тревожность способна нарушать этот баланс и снижать возможность переключения между задачами, связанными с вниманием, в результате сильного влияния восходящего контроля,

что в последующем отражается на снижении производительности при выполнении когнитивных задач. Можно предположить, что способность сохранять баланс между системами контроля внимания является адаптивной характеристикой работы мозга человека в условиях влияния тревожности, что демонстрируют результаты сенсомоторных реакций у испытуемых 3-й группы «с отсутствием смещения внимания».

Биоэлектрическая активность мозга у испытуемых трех групп значимо различалась еще до начала выполнения когнитивных задач. Участники из 1-й группы «со смещением зрительного внимания на угрожающую информацию» характеризовались асимметричной активацией коры во фронтальных отведениях. В работах D. Moscovitch et al. показано, что низкие значения спектральной мощности в α -диапазоне ЭЭГ связаны с более высокой степенью активности коры головного мозга [20]. У испытуемых 1-й группы значения спектральных мощностей ритма α -диапазона слева превышали значения справа как в фоновой записи ЭЭГ, так и при выполнении заданий на смещение внимания, что позволяет предположить наличие выраженной активности правых фронтальных зон коры мозга у данных испытуемых. Показано, что люди с интенсивной правосторонней фронтальной активацией коры демонстрируют снижение способности регулировать эмоциональные реакции и смещение внимания к стимулам с негативным содержанием. Эта активность наблюдается у людей с депрессивными и тревожными расстройствами, а также у социально замкнутых людей [21–23]. Фронтальная асимметрия ЭЭГ-ритма в диапазоне α -частот (8–13 Гц) является одним из перспективных биомаркеров проявления психоэмоционального стресса [20, 24].

Выводы:

1. В состоянии тревожности, связанной с экзаменационным стрессом, зрительное внимание обучающихся может характеризоваться смещением к/от негативно окрашенной эмоциональной информации.

2. Для молодых людей с высоким уровнем тревожности и смещением внимания к

угрожающей информации предположительно характерно наличие высокого уровня враждебности.

3. Испытуемые со смещением зрительного внимания к угрожающей информации имеют выраженную асимметричную актива-

цию коры во фронтальных отведениях. Таким образом, трудности с отвлечением внимания от эмоциональной (угрожающей) информации (смещение внимания), вероятно, связаны со сравнительно более высоким уровнем активации фронтальных зон мозга справа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Соловьева С.Л. Тревога и тревожность: теория и практика. Медицинская психология в России: электронный научный журнал. 2012; 1 (17). URL: http://medpsy.ru/mpj/archiv_global/2012_6_17/pomer/pomer14.php (дата обращения: 30.05.2016).
2. Nordkamp Anne. Theta/beta ratio and attentional control: An exploratory study. 2016. URL: <https://open-access.leidenuniv.nl/handle/1887/37840> (дата обращения: 10.01.2020).
3. Barry T.J., Vervliet B., Hermans D. An integrative review of attention biases and their contribution to treatment for anxiety disorders. *Frontiers in Psychology*. 2015; 6: 968.
4. Переверзева И.А. К проблеме мозговой организации эмоциональных процессов в аспекте функциональной асимметрии полушарий головного мозга у человека. *Вопросы психологии*. 1980; 2: 65–73.
5. Heathcote L.C., Vervoort T., Eccleston C., Fox E., Jacobs K., Van Ryckeghem D.M., Lau J.Y. The relationship between adolescents' pain catastrophizing and attention bias to pain faces is moderated by attention control. *Pain*. 2015; 156: 1334–1341.
6. Morales S., Perez-Edgar K.E., Buss K.A. Attention biases towards and away from threat mark the relation between early dysregulated fear and the later emergence of social withdrawal. *Abnorm. child. psychol.* 2015; 43 (6): 1067–1078.
7. Pérez-Edgar K., Kujawa A., Nelson S.K., Cole C., Zapp D.J. The relation between electroencephalogram asymmetry and attention biases to threat at baseline and under stress. *Brain Cogn.* 2013; 82 (3): 337–343.
8. Adolph D., Von Glischinski M., Wannemuller A., Margraf J. The influence of frontal alpha-asymmetry on the processing of approach – and withdrawal-related stimuli. A multichannel psychophysiology study. *Psychophysiology*. 2017; 1–16.
9. Davidson R.J. Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain and Cognition*. 1992; 20 (1): 125–151.
10. Ениколопов С.Н. Актуальные проблемы исследования агрессивного поведения. *Прикладная юридическая психология*. 2010; 2: 37–47.
11. Tottenham N., Tanaka J., Leon A.C., Mc Carthy T., Nurse M., Hare T.A. The NimStim set of facial expressions: Judgments from untrained research participants. *Psychiatry Research*. 2009; 168: 242–249.
12. Macleod C., Mathews A.M., Tata P. Attentional bias in emotional disorders. *Journal of abnormal psychology*. 1986; 95: 15–20.
13. Shore D.I., Spence C., Klein R.M. Visual prior entry. *Psychological Science*. 2001; 12: 205–212.
14. Conley K.M., Lehman B.J. Test anxiety and cardiovascular responses to daily academic stressors. *Stress and Health*. 2012; 28 (1): 41–50.
15. Александров А.Г., Лукьяненок П.И. Изменение уровней тревожности студентов в условиях учебной деятельности. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; 6: 5–14.
16. Ениколопов С.Н. Враждебность в клинической и криминальной психологии. *Национальный психологический журнал*. 2007; 1 (2): 33–39.
17. Павлова Т.С., Холмогорова А.Б. Психологические факторы социальной тревожности в студенческом возрасте. *Консультативная психология и психотерапия*. 2011; 1: 29–43.
18. Mathews A., Ridgeway V., Williamson D.A. Evidence for attention to threatening stimuli in depression. *Behavior research and therapy*. 1996; 34 (9): 695–705.
19. Eysenck M.W., Derakshan N., Santos R., Calvo M.G. Anxiety and cognitive performance: Attentional control theory. *Emotion*. 2007; 7: 336–353.

20. David A. Moscovitch, Diane L. Santessob, Vladimir Miskovicc, Randi E. McCabed, Martin M. Antonye, Louis A. Schmidtb. Frontal EEG asymmetry and symptom response to cognitive behavioral therapy in patients with social anxiety disorder. *Biological Psychology*. 2011; 87 (3): 379–385.
21. Palmiero M., Piccardi L. Frontal EEG Asymmetry of Mood. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2017; 11: 1–8.
22. Cole C., Zappi D.J., Nelson S.K., Pérez-Edgar K. Speech presentation cues moderate frontal EEG asymmetry in socially withdrawn young adults. *Brain Cogn.* 2012; 78 (2): 156–162.
23. Blackhart G.C., Minnix J.A., Kline J.P. Can EEG asymmetry patterns predict future development of anxiety and depression? A preliminary study. *Biological Psychology*. 2000; 72: 46–50.
24. Астащенко А.П., Давыдова Е.В., Богданова В.А., Дорохов Е.В. Участие фронтальных отделов мозга при смещении внимания к эмоциональным выражениям лица человека. *Вестник психофизиологии*. 2018; 1: 31–37.

Поступила в редакцию 12.02.2020; принята 09.04.2020.

Авторский коллектив

Астащенко Анжела Павловна – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; e-mail: cercea1@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6416-6454>.

Горбатенко Наталья Павловна – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; e-mail: _natalya_g@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6529-2206>.

Дорохов Евгений Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; e-mail: dorofov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2096-411X>.

Варварова София Игоревна – студентка 3 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; e-mail: varvarova_76@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6427-6717>.

Зяблова Полина Владимировна – студентка 3 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; e-mail: zablovapolina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1229-7572>.

Образец цитирования

Астащенко А.П., Горбатенко Н.П., Дорохов Е.В., Варварова С.И., Зяблова П.В. Влияние тревожности, связанной с экзаменационным стрессом, на смещение зрительного внимания и электрическую активность фронтальных зон мозга. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 100–111. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-100-111.

INFLUENCE OF ANXIETY RELATED TO EXAMINATION STRESS ON VISUAL ATTENTION SHIFTS AND ELECTRIC ACTIVITY OF BRAIN FRONT ZONES

A.P. Astashchenko, N.P. Gorbatenko, E.V. Dorokhov, S.I. Varvarova, P.V. Zyablova

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

The attention of anxious people can be highly sensitive to environmental stimuli associated with threat. Such stimuli attract principle attention, thereby contributing to its shift.

The purpose of the paper was to study the relationship between the sensorimotor characteristics of visual attention and bioelectrical brain activity in healthy young people under anxiety associated with examination stress.

Materials and Methods. The authors examined 39 healthy young people (university students) when performing tasks for visual attention to emotional (threatening) information. The characteristics of alpha activity spectral power in the frontal brain lobes and sensorimotor reactions were studied. The experimental series included 2 stages: a psychometric study (assessment of anxiety levels, depression and inclination to aggression) and EEG recording of background activity with open/closed eyes when performing visual attention tasks on emotional stimuli.

Results. According to the results of cognitive tasks, the trial subjects were divided into 3 groups: with a visual attention shift to threatening information, with a visual attention shift from threatening information and without any attention shift.

According to psychometric studies, trial subjects showed excessive anxiety levels (HADS). Subjects with a visual attention shift to threatening information demonstrated hostile aggression, including enmity and anger (BPAQ).

Conclusion. In an anxiety state associated with examination stress, the students' visual attention may shift to/from negatively colored emotional information. Young people with a high anxiety level and an attention shift to threatening information are presumably characterized by a high hostility level. Difficulties in distracting attention from emotional (threatening) information are probably associated with a relatively higher activation level of the right frontal brain zones.

Keywords: anxiety, emotional information, frontal brain zones, alpha activity, attention shift.

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

References

1. Solov'eva S.L. Trevoga i trevozhnost': teoriya i praktika [Anxiety and agitation: theory and practice]. *Meditinskaya psikhologiya v Rossii: elektronnyy nauchnyy zhurnal*. 2012; 1 (17). Available at: http://medpsy.ru/mprij/archiv_global/2012_6_17/nomer/nomer14.php (accessed: 30.05.2016) (in Russian).
2. Nordkamp Anne. *Theta/beta ratio and attentional control: An exploratory study*. 2016. Available at: <https://openaccess.leidenuniv.nl/handle/1887/37840> (accessed: 10.01.2020).
3. Barry T.J., Vervliet B., Hermans D. An integrative review of attention biases and their contribution to treatment for anxiety disorders. *Frontiers in Psychology*. 2015; 6: 968.
4. Pereverzeva I.A. K probleme mozgovoy organizatsii emotsional'nykh protsessov v aspekte funktsional'noy asimmetrii polushariy golovnogo mozga u cheloveka [Brain organization of emotional processes in functional asymmetry of the cerebral hemispheres in humans]. *Voprosy psikhologii*. 1980; 2: 65–73 (in Russian).
5. Heathcote L.C., Vervoort T., Eccleston C., Fox E., Jacobs K., Van Ryckeghem D.M., Lau J.Y. The relationship between adolescents' pain catastrophizing and attention bias to pain faces is moderated by attention control. *Pain*. 2015; 156: 1334–1341.
6. Morales S., Perez-Edgar K.E., Buss K.A. Attention biases towards and away from threat mark the relation between early dysregulated fear and the later emergence of social withdrawal. *Abnorm. child. psychol.* 2015; 43 (6): 1067–1078.
7. Pérez-Edgar K., Kujawa A., Nelson S.K., Cole C., Zapp D.J. The relation between electroencephalogram asymmetry and attention biases to threat at baseline and under stress. *Brain Cogn.* 2013; 82 (3): 337–343.
8. Adolph D., Von Glischinski M., Wannemuller A., Margraf J. The influence of frontal alpha-asymmetry on the processing of approach – and withdrawal-related stimuli. A multichannel psychophysiology study. *Psychophysiology*. 2017: 1–16.
9. Davidson. R.J. Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain and Cognition*. 1992; 20 (1): 125–151.
10. Enikolopov S.N. Aktual'nye problemy issledovaniya agressivnogo povedeniya [Topical problems of aggressive behavior research]. *Prikladnaya yuridicheskaya psikhologiya*. 2010; 2: 37–47 (in Russian).
11. Tottenham N., Tanaka J., Leon A.C., Mc Carry T., Nurse M., Hare T.A. The NimStim set of facial expressions: Judgments from untrained research participants. *Psychiatry Research*. 2009; 168: 242–249.
12. Macleod C., Mathews A.M., Tata P. Attentional bias in emotional disorders. *Journal of abnormal psychology*. 1986; 95: 15–20.
13. Shore D.I., Spence C., Klein R.M. Visual prior entry. *Psychological Science*. 2001; 12: 205–212.
14. Conley K.M., Lehman B.J. Test anxiety and cardiovascular responses to daily academic stressors. *Stress and Health*. 2012; 28 (1): 41–50.

15. Aleksandrov A.G., Luk'yanenok P.I. Izmenenie urovney trevozhnosti studentov v usloviyakh uchebnoy deyatel'nosti [Changes in students' anxiety levels while studying]. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2016; 6: 5–14 (in Russian).
16. Enikolopov S.N. Vrazhdebnost' v klinicheskoy i kriminal'noy psikhologii [Hostility in clinical and criminal psychology]. *Natsional'nyy psikhologicheskij zhurnal*. 2007; 1 (2): 33–39 (in Russian).
17. Pavlova T.S., Kholmogorova A.B. Psikhologicheskie faktory sotsial'noy trevozhnosti v studencheskom vozraste [Psychological factors of social anxiety in students]. *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*. 2011; 1: 29–43 (in Russian).
18. Mathews A., Ridgeway V., Williamson D.A. Evidence for attention to threatening stimuli in depression. *Behavior research and therapy*. 1996; 34 (9): 695–705.
19. Eysenck M.W., Derakshan N., Santos R., Calvo M.G. Anxiety and cognitive performance: Attentional control theory. *Emotion*. 2007; 7: 336–353.
20. David A. Moscovitch, Diane L. Santesso, Vladimir Miskovic, Randi E. McCabed, Martin M. Antonye, Louis A. Schmidtb. Frontal EEG asymmetry and symptom response to cognitive behavioral therapy in patients with social anxiety disorder. *Biological Psychology*. 2011; 87 (3): 379–385.
21. Palmiero M., Piccardi L. Frontal EEG Asymmetry of Mood. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2017; 11: 1–8.
22. Cole C., Zapp D.J., Nelson S.K., Pérez-Edgar K. Speech presentation cues moderate frontal EEG asymmetry in socially withdrawn young adults. *Brain Cogn*. 2012; 78 (2): 156–162.
23. Blackhart G.C., Minnix J.A., Kline J.P. Can EEG asymmetry patterns predict future development of anxiety and depression? A preliminary study. *Biological Psychology*. 2000; 72: 46–50.
24. Astashchenko A.P., Davydova E.V., Bogdanova V.A., Dorokhov E.V. Uchastie frontal'nykh otdelov mozga pri smeshchenii vnimaniya k emotsional'nym vyrazheniyam litsa cheloveka [The activity of the frontal brain lobes in case of attention shifts to human emotional physiognomy]. *Vestnik psikhofiziologii*. 2018; 1: 31–37 (in Russian).

Received 12 February; accepted 09 April 2020.

Information about the authors

Astashchenko Anzhela Pavlovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Department of Normal Physiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. 394036, Russia, Voronezh, Studencheskaya St., 10; e-mail: cercea1@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6416-6454>.

Gorbatenko Natal'ya Pavlovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Department of Normal Physiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. 394036, Russia, Voronezh, Studencheskaya St., 10; e-mail: _natalya_g@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6529-2206>.

Dorokhov Evgeniy Vladimirovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. 394036, Russia, Voronezh, Studencheskaya St., 10; e-mail: dorofov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2096-411X>.

Varvarova Sofiya Igorevna, 3rd-year Student, Medical Department, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. 394036, Russia, Voronezh, Studencheskaya St., 10; e-mail: varvarova_76@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6427-6717>.

Zyablova Polina Vladimirovna, 3rd-year Student, Medical Department, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. 394036, Russia, Voronezh, Studencheskaya St., 10; e-mail: zablovapolina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1229-7572>.

For citation

Astashchenko A.P., Gorbatenko N.P., Dorokhov E.V., Varvarova S.I., Zyablova P.V. Vliyaniye trevozhnosti, svyazannoy s ekzamenatsionnym stressom, na smeshchenie zritel'nogo vnimaniya i elektricheskuyu aktivnost' frontal'nykh zon mozga [Influence of anxiety related to examination stress on visual attention shift and electric activity of brain front zones]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2020; 2: 100–111. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-100-111 (in Russian).

УДК 796.422.14

DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-112-122

ВЛИЯНИЕ АКТИВНОГО ОТДЫХА В СРЕДНЕГОРЬЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ

А.В. Тимушкин¹, И.В. Антипов³, А.В. Попов¹, Ю.А. Талагаева², М.В. Балыкин³

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», г. Балашов, Россия;

² Военный учебно-научный центр Военно-воздушных сил «Военно-воздушная академия им. профессора Н.Е. Жуковского и Ю.А. Гагарина», г. Воронеж, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Цель – исследование влияния активного отдыха на функциональное состояние организма и физическую работоспособность спортсменов в период пребывания в среднегорье и в последующий период реадaptации.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 9 спортсменов-мужчин в возрасте 19–22 лет, специализирующихся в беге на средние и длинные дистанции. Исследование проводилось в переходный период годового цикла тренировки в г. Бишкеке (Киргизская Республика) во время трехнедельного пребывания в среднегорье (2000 м) и после возвращения в предгорье (6-е и 20–21-е сут реадaptации). В период исследования устанавливался режим активного отдыха (альтернативные виды двигательной активности). В период пребывания в среднегорье (1–2, 6, 10 и 18-е сут) и реадaptации (6–7-е и 20–21-е сут) у спортсменов оценивали состояние кардиореспираторной системы, дыхательную функцию и уровень максимального потребления O₂.

Результаты. Во время пребывания в среднегорье наблюдались увеличение резервов внешнего дыхания (максимальная вентиляция легких и функциональный уровень дыхания), повышение инотропных и снижение хронотропных механизмов регуляции сердечной деятельности, улучшение кислородтранспортной функции крови (содержание Hb). Уровень VO_{2max} снижался на 1–10-е сут адаптации в среднегорье и возвращался к исходному на 18-е сут. В период реадaptации (6-е сут) аэробные возможности (VO_{2max}) повышались на 9,7 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с уровнем в среднегорье (18-е сут) и на 5,7 % ($p \leq 0,05$) превышали исходный уровень в предгорье. На 20–21-е сут реадaptации уровень аэробных возможностей не отличался от исходного уровня.

Выводы. Активный отдых в среднегорье является эффективным средством сохранения функциональных резервов организма спортсменов в переходный период годового цикла спортивной тренировки.

Ключевые слова: среднегорье, спортсмены-легкоатлеты, активный отдых, функциональные системы организма, работоспособность, адаптация, реадaptация.

Введение. Принцип цикличности тренировочного процесса, реализуемый в сфере спортивной деятельности, предполагает наличие переходного периода в подготовке спортсменов. Этот период характеризуется снижением напряженности тренировочного процесса, что в свою очередь отражается на функциональном состоянии систем организма, обеспечивающих высокую работоспособность в тренировочной и спортивной деятельности [1]. Высокий резерв функциональных систем организма, достигнутый в результате выполнения напряженной тренировочной программы в подготовительный и сорев-

новательный периоды, в переходном периоде снижается, и при его завершении возникает необходимость использования специальных средств и методов для скорейшего восстановления физической работоспособности спортсменов [2, 3]. Для сохранения адекватного уровня функциональных резервов организма в переходный период используется широкий спектр методических подходов, включая занятия альтернативными видами спорта, средства восстановительной медицины, применение физико-химических факторов среды [4–6].

Большую популярность в спортивной медицине и практике получило использование

горного климата для расширения функциональных резервов организма и улучшения спортивных результатов [4–8]. В этих целях используется организация тренировок в условиях средне- и высокогорья, которые проводятся на разных этапах подготовки к ответственным стартам [9–11]. Показано, что тренировка в горах приводит к повышению функциональных резервов внешнего дыхания, сердечно-сосудистой системы, улучшению газотранспортной функции крови, тканевого дыхания и аэробных возможностей организма [12–15]. Эти изменения сохраняются в период реадaptации после тренировок в горных условиях и лежат в основе повышения общей и специальной работоспособности спортсменов [16, 17]. По этим причинам тренировки в среднегорье, как правило, проводятся на подготовительном и соревновательном этапах подготовки и направлены на решение специфических задач, связанных с повышением функциональных резервов организма, физической работоспособности, общей и специальной выносливости [4, 9]. При этом имеются многочисленные сведения о саногенных эффектах природной и экспериментальной гипоксии, показаны системные и органые механизмы адаптации в горах [18–20]. Эти сведения послужили предпосылкой для рассмотрения возможности использования среднегорья в качестве средства разгрузки спортсменов для сохранения их функционального состояния и физической работоспособности на оптимальном уровне в переходный период тренировочного цикла.

Цель исследования. Изучить влияние активного отдыха на функциональное состояние организма и физическую работоспособность спортсменов в период пребывания в среднегорье и в последующий период реадaptации.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 9 спортсменов-мужчин в возрасте 19–22 лет, имеющих 1-й спортивный разряд, специализирующихся в беге на средние и длинные дистанции. От каждого обследуемого было получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Первый этап исследования был проведен в г. Бишкеке (Киргизская Республика) в начале переходного периода годового цикла спортивной тренировки. Второй этап проходил во время трехнедельного пребывания спортсменов в среднегорье, на высоте 2000 м над ур. м. Третий этап – в трехнедельный период после возвращения спортсменов в предгорье (г. Бишкек) (период реадaptации).

В период пребывания в среднегорье у спортсменов отменялись специализированные тренировки и в распорядок дня вводился активный отдых в виде прогулок, спортивных игр, походов в горной местности. На всех этапах исследования в утренние часы проводилась оценка функционального состояния спортсменов. Исследования осуществлялись в стандартных условиях на 1–2, 6, 10 и 18-е сут пребывания в среднегорье и на 6–7-е и 20–21-е сут периода реадaptации. В состоянии относительного мышечного покоя у спортсменов определяли минутный объем дыхания (VE), жизненную емкость легких (VC), уровень максимальной вентилиции легких (MVV) и функциональный уровень дыхания (FLB), которые оценивали методом спирографии. Частоту сердечных сокращений (f), систолический (SV) и минутный объем (Q) кровообращения оценивали методом реографии (реограф «Реан-Поли», Россия). Содержание эритроцитов (RBC), гемоглобина (Hb) и гематокрит (Ht) определяли общепринятыми биохимическими методами в образцах периферической крови, полученных утром натощак. Максимальное потребление кислорода (VO_{2max}) определяли прямым методом с использованием велоэргометрического теста ступенчато-возрастающей мощности до отказа испытуемых от работы; потребление кислорода (VO_2) определяли в состоянии относительного мышечного покоя и в динамике выполнения нагрузки (газоанализатор «Спиrolит-2», Германия).

Математическую обработку материала проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Статистическую значимость принимали на уровне $p \leq 0,05$. Расчеты выполняли с использованием пакета программ Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенных исследований показали, что переезд спортсменов в среднегорье (высота

2000 м над ур. м.) не влияет на статические (VC) показатели внешнего дыхания (табл. 1).

При этом в состоянии относительного мышечного покоя минутный объем дыхания во все сроки пребывания в горах практически не изменяется по сравнению с контрольными данными, зарегистрированными в предгорье.

При оценке функциональных резервов внешнего дыхания оказалось, что максимальная вентиляция легких после переезда спортсменов в горы повышается от 22,2 % ($p \leq 0,05$) в начальный период горной адаптации до 31,1 % ($p \leq 0,05$) в конце третьей недели пребывания в горах.

Таблица 1
Table 1

Динамика внешнего дыхания у спортсменов на разных этапах пребывания в среднегорье и в период реадaptации ($M \pm m$)

Dynamics of external respiration in athletes at different stages of stay in the middle mountains and during the readaptation period ($M \pm m$)

Этап Stage		Показатели Parameters			
		VC, мл VC, ml	MVV, л/мин MVV, l/min	VE, л/мин VE, l/min	FLB, у.е. FLB
Предгорье, исходный уровень Foothills, baseline		5606±420	148±6,2	9,1±0,6	107,1±10,7
Горы, 2000 м Mountains, 2000 m	1–2-й дни 1 st –2 nd days	5784±529	181±11,6*	7,9±0,4	138,5±7,9*
	6-й день 6 th day	5717±331	188±10,7*	8,7±0,5	131,3±11,6*
	10-й день 10 th day	5609±522	189±7,5*	9,4±0,8	139,5±12,2*
	18-й день 18 th day	5814±402	194±8,8*	8,4±0,7	139,1±8,9*
Реадаптация Readaptation	6–7-й дни 6 th –7 th days	6150±606	174±6,7*	8,5±0,7	128,1±9,1
	20–21-й дни 20 th –21 st days	5748±381	167±7,2*	7,6±0,4*	136,8±9,2*

Примечание. * – здесь и далее различия достоверны по сравнению с исходным уровнем в предгорье ($p \leq 0,05$).

Note. * – hereinafter, the differences are significant compared to the baseline in the foothills ($p \leq 0.05$).

Поскольку MVV определяется резервными возможностями внешнего дыхания, можно полагать, что снижение атмосферного давления, плотности воздуха и, соответственно, респираторного сопротивления потоку в среднегорье снижает нагрузку на дыхательные мышцы и, следовательно, влияет на отмеченное увеличение показателя. О повышении респираторных резервов у спортсменов в условиях активного отдыха свидетельствует достоверное увеличение функционального уровня дыхания, которое отмечается в

первые дни и сохраняется на стабильно высоком уровне ($p \leq 0,05$) на 10–18-е сут пребывания в среднегорье. Полученные данные свидетельствуют, что исключение из режима дня специфических тренировочных нагрузок и переклечение спортсменов на режим активного отдыха в условиях среднегорья не только не ограничивает, но и способствует стабильно высокому поддержанию вентиляционных возможностей, в основе которых, очевидно, лежат природно-климатические факторы окружающей среды, включая гипоксический.

В период реадаптации эффект активного отдыха в среднегорье сохраняется (табл. 1). Так, при неизменных величинах VC и VE в период реадаптации резерв внешнего дыхания у спортсменов сохраняется повышенным на протяжении всего периода наблюдения после спуска в равнину. Подтверждением этого служат стабильно высокие уровни MVV и FLB, которые сохраняются, несмотря на повышение атмосферного давления после спуска в долину, на протяжении 20–21 сут реадаптации. Подобные изменения, по-видимому, следует рассматривать как следствие хронического действия гипоксии, пребывание в условиях которой приводит к адаптивным морфофункциональным

изменениям в паренхиме легких, основных и вспомогательных респираторных мышцах [18], определяющих сравнительно высокий резерв внешнего дыхания после спуска на равнину.

Известно, что пребывание в горах сопровождается реактивными изменениями сердечно-сосудистой системы, сопряженными с компенсацией артериальной гипоксемии и тканевой гипоксии [18]. Результаты исследования показали, что в период пребывания спортсменов в среднегорье отмечаются достоверное увеличение Q в первые дни адаптации (1–2-е сут) и его стабилизация на относительно высоком уровне в последующие сроки наблюдения (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Изменения системной гемодинамики у спортсменов на разных этапах пребывания в среднегорье и в период реадаптации (M±m)

Changes in systemic hemodynamics in athletes at different stages of their stay in the middle mountains and during the readaptation period (M±m)

Этап Stage		Показатели Parameters		
		Q, л/мин Q, l/min	SV, мл SV, ml	HR, уд/мин HR, b/min
Предгорье, исходный уровень Foothills, baseline		5,9±0,4	93,7±7,2	62,5±1,8
Горы, 2000 м Mountains, 2000 m	1–2-й дни 1 st –2 nd days	6,9±0,5*	134,9±7,3*	51,5±2,1*
	6-й день 6 th day	6,2±0,3	117,6±6,3*	53,7±0,8*
	10-й день 10 th day	6,5±0,5	117,8±10,5*	54,8±2,0*
	18-й день 18 th day	6,7±0,5	134,9±12,6*	49,8±2,3*
Реоадаптация Readaptation	6–7-й дни 6 th –7 th days	5,2±0,4	90,0±5,0	57,4±2,8
	20–21-й дни 20 th –21 st days	4,5±0,2*	78,2±2,1*	57,4±1,6*

Установлено, что поддержание относительно высокого уровня Q на всем протяжении исследования в среднегорье происходит на фоне достоверного увеличения систолического выброса, что свидетельствует об активации инотропных эффектов и повышении сократимости сердца. При этом имеет место до-

стоверное снижение частоты сердечных сокращений, которая на 1–18-е сут исследования снижается в среднем от 12,4 до 20,3 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольными данными в предгорье. Отмеченное повышение инотропизма миокарда в среднегорье, по-видимому, сопряжено с особенностями регуля-

ции сердца спортсменов и проявлением «экономизации» его деятельности в условиях умеренной гипоксии.

После возвращения в предгорье (реадаптация) отмечалось снижение систолического и минутного объема кровообращения при умеренном повышении частоты сердечных сокращений. При этом на 6–7-е сут после возвращения в предгорье показатели системной гемодинамики практически не отличались от контрольных величин, отмеченных до переезда в среднегорье, а на 20–21-е сут реадаптации снижались и стабилизировались на более низком, по сравнению с исходным, уровне. Очевидно, это связано с эффектом мышечной

«разгрузки» в период активного отдыха, стабилизацией сердечно-сосудистой системы на новом функциональном уровне, сопряженном с пролонгированным ограничением больших по объему и мощности двигательных режимов.

Для оценки показателей газотранспортной функции крови у спортсменов до, во время пребывания в среднегорье и после возвращения в предгорье определяли содержание эритроцитов, гемоглобина и гематокрит (табл. 3). Результаты исследования показали, что в первые дни (1–2-е сут) после переезда спортсменов на высоту 2000 м над ур. м. отмечается тенденция к повышению всех показателей (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

Изменения периферической крови у спортсменов на разных этапах пребывания в среднегорье и в период реадаптации (M±m)

Peripheral blood changes in athletes at different stages of their stay in the middle mountains and during the readaptation period (M±m)

Этап Stage		Показатели Parameters		
		Hb, г/л Hb, g/l	RBC, 10 ¹² /л RBC, 10 ¹² /l	Hct, %
Предгорье, исходный уровень Foothills, baseline		139,0±7,5	4,7±0,7	42,4±3,9
Горы, 2000 м Mountains, 2000 m	1–2-й дни 1 st –2 nd days	151,0±9,0	4,9±0,1	46,8±2,6
	6-й день 6 th day	186,0±6,6*	4,7±0,1	53,6±0,1*
	10-й день 10 th day	181,0±2,1*	4,8±0,1	54,4±3,5*
	18-й день 18 th day	186,0±3,7*	4,9±0,1	54,8±1,0*
Реадаптация Readaptation	6–7-й дни 6 th –7 th days	144,0±6,6	4,8±0,2	42,6±1,7
	20–21-й дни 20 th –21 st days	147,0±5,5	4,9±0,7	43,8±1,0

В последующие сроки содержание гемоглобина увеличивается на 30–33 % ($p \leq 0,05$) на фоне повышенного (28,5 %) гематокрита. Можно полагать, что увеличение кислородной емкости крови (повышение Hb) в этих условиях сопряжено с гемоконцентрацией, которая возникает в горах в связи с пониженной влажностью воздуха и потерей жидкост-

ти. Возможной причиной улучшения кислородтранспортной функции крови является активация эритропоэза, увеличение количества ретикулоцитов и улучшение цветового показателя в условиях гипоксии [16]. Важная роль в разворачивании этих процессов принадлежит активации молекулярно-клеточных механизмов, в частности гипоксией индуцируемого

фактора (Hif 1A), белка, который в условиях дефицита O_2 влияет на экспрессию более 100 генов, реализующих ответные реакции на гипоксию, включая экспрессию генов эритропоэза, ангиогенеза, углеводного обмена и т.д. [21–23]. В условиях нормоксии этот путь мобилизации системных и тканевых механизмов приспособления к гипоксии инактивируется [23, 24].

Действительно, результаты исследования показали, что в первые дни реадaptации имеет место снижение RBC и Hb, однако на 6–7-е и 20–21-е сут их уровень сохраняется на достаточно высоком уровне.

Важным критерием оценки функционального состояния спортсменов в процессе пребывания в среднегорье и в период реадaptации является уровень максимального потребления O_2 , характеризующий аэробные возможности и общую физическую работоспособность спортсменов. Известно, что уровень аэробных возможностей и физической работоспособности зависит от высоты местности и

снижается в среднем на 10 % на каждую тысячу метров подъема в горы. В этих условиях увеличивается кислородная стоимость мышечной работы, отмечаются реактивные изменения всех звеньев системы транспорта O_2 , повышается степень развивающейся тканевой гипоксии, что является базовым принципом организации тренировочного процесса в горных условиях, который обеспечивает повышение резервных возможностей. В рамках проведенного нами исследования этот принцип был изменен и специальные тренировки заменялись активным отдыхом.

Результаты тестирования спортсменов показали, что пребывание в среднегорье сопровождается снижением уровня VO_{2max} (табл. 4). Так, относительный уровень VO_{2max} достоверно снижается на 16,3 % ($p \leq 0,05$) в первые двое суток, сохраняется сниженным на 10,8 и 9,5 % ($p \leq 0,05$) на 6-е и 10-е сут, а на 18-е сут адаптации в среднегорье практически не отличается от исходных данных в предгорье.

Таблица 4
Table 4

Изменения максимального потребления кислорода у спортсменов в среднегорье и в период реадaptации ($M \pm m$)

Changes in maximal oxygen consumption in athletes during their stay in the middle mountains and readaptation period ($M \pm m$)

Этап Stage		VO_{2max}	
		мл/мин ml/min	мл/мин/кг ml/min/kg
Предгорье, исходный уровень Foothills, baseline		3483±39	49,2±1,4
Горы, 2000 м Mountains, 2000 m	1–2-й дни 1st–2nd days	2996±84*	42,3±1,6*
	6-й день 6th day	3141±55*	44,4±1,7*
	10-й день 10th day	3177±46*	44,9±1,6*
	18-й день 18th day	3293±43*	47,4±1,3*
Реадaptация, 760 м Readaptation, 760 m	6–7-й дни 6th–7th days	3612±49*	52,0±0,9*
	20–21-й дни 20th–21st days	3509±51	50,5±1,1

Динамика этих изменений свидетельствует, что по мере увеличения сроков пребывания в среднегорье уровень VO_{2max} восстанавливается и к окончанию исследования (20–21-е сут) практически не отличается от данных в предгорье. Эти данные свидетельствуют о формировании стабильной фазы адаптации, которая характеризуется совокупностью морфофункциональных изменений в органах и тканях и сопровождается повышением устойчивости к гипоксии [18]. В период реадaptации положительный эффект горной адаптации сохраняется [16]. Результаты тестирования аэробных возможностей спортсменов показали, что на 6–7-е сут реадaptации уровень VO_{2max} достоверно увеличивается на 9,7 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с последним исследованием в среднегорье и на 5,7 % ($p \leq 0,05$)

превышает исходные данные, отмеченные до пребывания в горах.

Заключение. Двигательный режим активного отдыха в условиях среднегорья позволяет ограничить объемы и интенсивность специфической тренировочной работы на фоне сохранения высокого функционального уровня газотранспортной системы (внешнее дыхание, сердечно-сосудистая система, кровь) и аэробных резервов организма. Таким образом, снижение напряженности тренировочного процесса в условиях среднегорья может быть использовано для решения задач восстановления после соревновательного периода и подготовки к подготовительному при сохранении высокого функционального уровня систем, определяющих общую и специальную подготовленность спортсменов в беге на средние дистанции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Никитушкин В.Г., Суслов Ф.П. Спорт высших достижений: теория и методика: учебное пособие. М.: Спорт; 2018. 320.
2. Ганapolьский В.П., Матыцин В.О., Родичкин П.В., Яковлев А.В. Повышение физической работоспособности спортсменов на основе интервальной гипоксической тренировки. Теория и практика физической культуры. 2019; 10: 18–20.
3. Ventura N., Hoppeler H., Seiler R., Binggeli A., Mullis P., Vogt M. The response of trained athletes to six weeks of endurance training in hypoxia or normoxia. Int. J. Sports Med. 2003; 24 (3): 166–172.
4. Грушин А.А., Нагейкина С.В. Использование условий среднегорья в подготовке высококвалифицированных лыжниц-гонщиц к крупнейшим международным спортивным соревнованиям. Теория и практика физической культуры. 2016; 5: 66–69.
5. Иорданская Ф.А. Гипоксия в тренировке спортсменов и факторы, повышающие ее эффективность. М.: Советский спорт; 2015. 157.
6. Шлык Н.И., Алабужев А.Е., Николаев Ю.С. Определение функциональной готовности бегунов-стайеров и средневики к ежедневным тренировочным нагрузкам в условиях среднегорья. Теория и практика физической культуры. 2018; 12: 45–48.
7. Эрлих В.В., Исаев А.П., Романов Ю.Н., Епишев В.В., Кораблева Ю.Б. Дифференцированная оценка обменных процессов при акклиматизации в среднегорье квалифицированных бегунов на средние дистанции. Теория и практика физической культуры. 2016; 3: 14–16.
8. Мякинченко Е.Б., Крючков А.С., Шестаков М.П. Некоторые аспекты использования условий гипоксии в тренировочном процессе спортсменов зимних циклических видов. Вестник спортивной науки. 2016; 5: 22–28.
9. Мосин И.В., Есаулов М.Н., Мосина И.Н. Оптимизация тренировочной нагрузки бегунов на средние дистанции в условиях среднегорья. Теория и практика физической культуры. 2018; 10: 85–88.
10. Тимушкин А.В. Влияние на организм пребывания и тренировки спортсменов в горах. Экопрофилактика, оздоровительные и спортивно-тренировочные технологии: материалы Международной научно-практической конференции. Саратов: Саратовский источник; 2015: 193–197.
11. Мякинченко Е.Б., Крючков А.С., Дудко Г.А., Дикунец М.А., Мякинченко П.Е. Динамика и различия биохимического профиля спортсменов в различных фазах среднегорной подготовки относительно тренировки на уровне моря. Человек. Спорт. Медицина. 2019; 19 (4): 7–13.

12. Шлык Н.И., Алабужев А.Е., Шумихина И.И. Индивидуальный подход к анализу тренировочного процесса по данным variability сердечного ритма у легкоатлетов-бегунов в условиях среднегорья. Теория и практика физической культуры. 2017; 1: 15–18.
13. Филиппов М.М., Балыкин М.В., Ильин В.Н., Портниченко В.И., Евтушенко А.Л. Сравнительная характеристика гипоксии, развивающейся при мышечной деятельности и гипоксической гипоксии в горах. Ульяновский медико-биологический журнал. 2014; 4: 86–96.
14. Khodae M., Grothe H.L., Seyfert J.H., VanBaak K. Athletes at high altitude. Sports Health. 2016; 8 (2): 126–132.
15. Bonetti D.L., Hopkins W.G. Sea-level exercise performance following adaptation to hypoxia: a metaanalysis. Sports Med. 2009; 39 (2): 107–127.
16. Зарифьян А.Г., Бебинов Е.М., Боголюбов В.В., Щербак Л.В. Некоторые особенности динамики элементов красной крови человека и животных в процессе горной реадaptации. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2014; 14 (4): 76–79.
17. Sperlich B., Achtzehn S., de Marees M. Load management in elite German distance runners during 3-weeks of high-altitude training. Physiol. Rep. 2016; 4 (12): e12845.
18. Балыкин М.В., Каркобатов Х.Д. Системные и органные механизмы кислородного обеспечения организма в условиях высокогорья. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012; 98 (1): 127–136.
19. Филипченко Е.Г., Абдумаликова И.А., Захаров Г.А. Состояние электролитного гомеостаза при компенсаторной гиперфункции и гипертрофии сердца на разных горных высотах. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2019; 19 (14): 56–59.
20. Quindry J., Dumke C., Slivka D., Ruby B. Impact of extreme exercise at high altitude on oxidative stress in humans. J. Physiol. 2016. 594; 18: 5093–5104.
21. Semenza G.L., Nejfelt M.K., Chi S.M., Antonarakis S.E. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991; 88: 5680–5684.
22. Semenza G. Dynamic regulation of stem cell specification and maintenance by hypoxia-inducible factors. Mol. Aspects Med. 2016; 47–48: 15–23.
23. Samanta D., Prabhakar N., Semenza G. Systems biology of oxygen homeostasis. Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med. 2017; 9 (4): 1–15.
24. Semenza G. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. Cell. 2012; 148 (3): 399–408.

Поступила в редакцию 12.02.2020; принята 06.05.2020.

Авторский коллектив

Тимушкин Александр Владимирович – доктор педагогических наук, профессор, декан факультета физической культуры и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского». 412309, Россия, Саратовская область, г. Балашов, ул. Карла Маркса, 19; e-mail: timushkin-box@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-2790>.

Антипов Игорь Викторович – кандидат биологических наук, доцент кафедры адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: antipow@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5145-5556>.

Попов Андрей Владимирович – кандидат педагогических наук, доцент кафедры физической культуры и спорта, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского». 412309, Россия, Саратовская область, г. Балашов, ул. Карла Маркса, 19; e-mail: and26175475@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-8722>.

Талагаева Юлия Александровна – преподаватель кафедры иностранных языков, Военный учебно-научный центр Военно-воздушных сил «Военно-воздушная академия им. профессора Н.Е. Жуковского и Ю.А. Гагарина». 394064, Россия, г. Воронеж, ул. Старых Большевиков, 54а; e-mail: talag-yulia@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9519-958X>.

Балыкин Михаил Васильевич – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: balmv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2086-4581>.

Образец цитирования

Тимушкин А.В., Попов А.В., Талагаева Ю.А., Антипов И.В., Балыкин М.В. Влияние активного отдыха в среднегорье на функциональное состояние организма спортсменов. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 112–122. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-112-122.

IMPACT OF OUTDOOR ACTIVITIES IN THE MIDDLE MOUNTAINS ON ATHLETES' FUNCTIONAL STATUS

A.V. Timushkin¹, I.V. Antipov³, A.V. Popov¹, Yu.A. Talagaeva², M.V. Balykin³

¹ Saratov State University, Balashov, Russia;

² Zhukovsky – Gagarin Air Force Academy, Voronezh, Russia;

³ Ulyanovsk State university, Ulyanovsk, Russia

The goal of the trial is to study the impact of outdoor activities on athletes' functional status and physical performance during their stay in the middle mountains and the subsequent readaptation period.

Materials and Methods. The study involved nine male athletes aged 19–22, specializing in middle- and long-distance running. The studies were carried out during the transitional period of the annual training cycle in Bishkek (Kyrgyz Republic) during a three-week stay in the middle mountains (2000 m) and after returning to the foothills (6th and 20th–21st days of readaptation). During the trial, an outdoor activity regimen was established (alternative motor activity types). During athletes' stay in the middle mountains (1st–2nd, 6th, 10th, and 18th days) and readaptation period (6th–7th and 20th–21st days), cardiorespiratory system status, respiratory function, and maximal oxygen consumption (VO_{2max}) were evaluated.

Results. While staying in the middle mountains, athletes demonstrated an increase in external respiration reserves (maximum breathing capacity and functional respiration level), an increase in inotropic and a decrease in chronotropic mechanisms of cardiac activity regulation, and the oxygen-transport blood function optimization (Hb content). VO_{2max} decreased on the 1st–10th days of staying in the middle mountains and returned to the baseline on the 18th day. During the readaptation period (6th day), aerobic capacity (VO_{2max}) increased by 9.7 % ($p \leq 0.05$) compared with the indices in the middle mountains (18th day) and exceeded the baseline in the foothills by 5.7 % ($p \leq 0.05$). On 20th–21st days of readaptation, aerobic capacity level did not differ from the baseline.

Conclusion. Outdoor activities in the middle mountains can be an effective means to keep athletes' functional status during the transition period of the annual training cycle.

Keywords: middle mountains, athletes, outdoor activities, body functional systems, performance, adaptation, readaptation.

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

References

1. Nikitushkin V.G., Suslov F.P. *Sport vysshikh dostizheniy: teoriya i metodika: uchebnoe posobie* [High performance sport: theory and methodology: study guide]. Moscow: Sport; 2018. 320 (in Russian).
2. Ganapol'skiy V.P., Matysyn V.O., P.V. Rodichkin, A.V. Yakovlev *Povyshenie fizicheskoy rabotosposobnosti sportsmenov na osnove interval'noy gipoksicheskoy trenirovki* [Benefits of interval hypoxic training for physical progress and endurance]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2019; 10: 18–20 (in Russian).
3. Ventura N., Hoppeler H., R. Seiler R., Binggeli A., Mullis P., Vogt M. The response of trained athletes to six weeks of endurance training in hypoxia or normoxia. *Int. J. Sports Med.* 2003; 24 (3): 166–172.
4. Grushin A.A., Nageykina S.V. *Ispol'zovanie usloviy srednegor'ya v podgotovke vysokokvalifitsirovannykh lyzhnits-gonshchits k krupneyshim mezhdunarodnym sportivnym sorevnovaniyam* [Elite female cross-country skiers' training for major international sport competitions in middle altitude areas]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2016; 5: 66–69 (in Russian).

5. Iordanskaya F.A. *Gipoksiya v trenirovke sportsmenov i faktory, povyshayushchie ee effektivnost'* [Hypoxia in training athletes and factors increasing its efficacy]. Moscow: Sovetskiy sport; 2015. 157 (in Russian).
6. Shlyk N.I., Alabuzhev A.E., Nikolaev Yu.S. Opredelenie funktsional'noy gotovnosti begunov-stayerov i srednevikov k ezhdnevnyim trenirovochnym nagruzkam v usloviyakh srednegor'ya [Middle- and long-distance runners' functionality test in daily middle altitude training]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2018; 12: 45–48 (in Russian).
7. Erlikh V.V., Isaev A.P., Romanov Yu.N., Epishev V.V., Korableva Yu.B. Differentsirovannaya otsenka obmennyykh protsessov pri akklimatizatsii v srednegor'e kvalifitsirovannykh begunov na srednie distantsii [Differentiated assessment of metabolic processes at mid-altitude acclimatization of skilled middle distance runners]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2016; 3: 14–16 (in Russian).
8. Myakinchenko E.B., Kryuchkov A.S., Shestakov M.P. Nekotorye aspekty ispol'zovaniya usloviy gipoksii v trenirovochnom protsesse sportsmenov zimnikh tsiklicheskiykh vidov [Role of hypoxia while training winter sport athletes]. *Vestnik sportivnoy nauki*. 2016; 5: 22–28 (in Russian).
9. Mosin I.V., Esaulov M.N., Mosina I.N. Optimizatsiya trenirovochnoy nagruzki begunov na srednie distantsii v usloviyakh srednegor'ya [Middle-distance runners' middle-altitude training process management mode]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2018; 10: 85–88 (in Russian).
10. Timushkin A.V. *Vliyaniye na organizm prebyvaniya i trenirovki sportsmenov v gorakh. Ekoprofilaktika, ozdorovitel'nye i sportivno-trenirovochnye tekhnologii* [Impact of stay and training in the mountains on athletes' status]: Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [Proceedings of Research-to Science International Conference]. Saratov: Saratovskiy istochnik; 2015: 193–197 (in Russian).
11. Myakinchenko E.B., Kryuchkov A.S., Dudko G.A., Dikunets M.A., Myakinchenko P.E. Dinamika i razlichiya biokhimicheskogo profilya sportsmenov v razlichnykh fazakh srednegornoy podgotovki otnositel'no trenirovki na urovne morya [Dynamics and differences of biochemical profile of athletes in various phases of middle mountain training compared to sea level training]. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2019; 19 (4): 7–13 (in Russian).
12. Shlyk N.I., Alabuzhev A.E., Shumikhina I.I. Individual'nyy podkhod k analizu trenirovochnogo protsessa po dannym variabel'nosti serdechnogo ritma u legkoatletov-begunov v usloviyakh srednegor'ya [Individual approach to training process analysis based on heart rate variability data of track athletes in middle altitude conditions]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2017; 1: 15–18 (in Russian).
13. Filippov M.M., Balykin M.V., Il'in V.N., Portnichenko V.I., Evtushenko A.L. Sravnitel'naya kharakteristika gipoksii, razvivayushcheysya pri myshechnoy deyatel'nosti i gipoksicheskoy gipoksii v gorakh [Comparative characteristics of hypoxia development during muscular activity and hypoxic hypoxia in the mountains]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2014; 4: 86–6 (in Russian).
14. Khodae M., Grothe H.L., Seyfert J.H., VanBaak K. Athletes at high altitude. *Sports Health*. 2016; 8 (2): 126–132.
15. Bonetti D.L., Hopkins W.G. Sea-level exercise performance following adaptation to hypoxia: a meta-analysis. *Sports Med*. 2009; 39 (2): 107–127.
16. Zarif'yan A.G., Bebinov E.M., Bogolyubov V.V., Shcherbak L.V. Nekotorye osobennosti dinamiki elementov krasnoy krovi cheloveka i zhivotnykh v protsesse gornoy readaptatsii [Peculiarities of red blood elements dynamics in humans and animals during mountain readaptation]. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta*. 2014; 14 (4): 76–79 (in Russian).
17. Sperlich B., Achtzehn S., de Marees M. Load management in elite German distance runners during 3-weeks of high-altitude training. *Physiol. Rep*. 2016; 4 (12): e12845.
18. Balykin M.V., Karkobato Kh.D. Sistemnye i organnye mekhanizmy kislorodnogo obespecheniya organizma v usloviyakh vysokogor'ya [Systemic and organ mechanisms of oxygen body supply in the middle mountains]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2012; 98 (1): 127–136 (in Russian).
19. Filipchenko E.G., Abdumalikova I.A., Zakharov G.A. Sostoyanie elektrolitnogo gomeostaza pri kompensatornoy giperfunktsii i gipertrofii serdtsa na raznykh gornyykh vysotakh [Electrolyte homeostasis status in case of compensatory hyperfunction and cardiac hypertrophy at different mountain altitudes]. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta*. 2019; 19 (14): 56–59 (in Russian).
20. Quindry J., Dumke C., Slivka D., Ruby B. Impact of extreme exercise at high altitude on oxidative stress in humans. *J. Physiol*. 2016. 594; 18: 5093–5104.
21. Semenza G.L., Nejfelt M.K., Chi S.M., Antonarakis S.E. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991; 88: 5680–5684.

22. Semenza G. Dynamic regulation of stem cell specification and maintenance by hypoxia-inducible factors. *Mol. Aspects Med.* 2016; 47–48: 15–23.
23. Samanta D., Prabhakar N., Semenza G. Systems biology of oxygen homeostasis. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2017; 9 (4): 1–15.
24. Semenza G. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell.* 2012; 148 (3): 399–408.

Received 12 February 2020; accepted 06 May 2020.

Information about the authors

Timushkin Aleksandr Vladimirovich, Doctor of Sciences (Pedagogics), Professor, Dean of the Faculty of Physical Culture and Life Safety, Saratov State University. 412309, Russia, Saratov region, Balashov, Karl Marx Street, 19; e-mail: timushkin-box@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-2790>.

Antipov Igor' Viktorovich, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Adaptive Physical Culture, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, Lev Tolstoy Street, 42; e-mail: antipow@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5145-5556>.

Popov Andrey Vladimirovich, Candidate of Sciences (Pedagogics), Associate Professor, Chair of Physical Culture and Sports, Saratov State University. 412309, Russia, Saratov region, Balashov, Karl Marx Street, 19; e-mail: and26175475@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-8722>.

Talagaeva Yuliya Aleksandrovna, Lecturer, Department of Foreign Languages, Zhukovsky – Gagarin Air Force Academy. 394064, Russia, Voronezh, Starye Bol'sheviki Street, 54a; e-mail: talag-yulia@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9519-958X>.

Balykin Mikhail Vasil'evich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Chair of Adaptive Physical Culture, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, Lev Tolstoy Street, 42; e-mail: balmv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2086-4581>.

For citation

Timushkin A.V., Antipov I.V., Popov A.V., Talagaeva Yu.A., Balykin M.V. Vliyanie aktivnogo otdykha v srednegor'e na funktsional'noe sostoyanie organizma sportsmenov [Impact of outdoor activities in the middle mountains on athletes' functional status]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2020; 2: 112–122. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-112-122 (in Russian).

УДК 611.813.1/.814.4:611.13/.14.08]:616-001.15-08-092.9:599.323.4
DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-123-133

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И ИХ ОКРУЖЕНИЯ В ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЕ 3- И 18-МЕСЯЧНЫХ КРЫС ПРИ ФОТОПОВРЕЖДЕНИИ СЕТЧАТКИ, ИХ КОРРЕКЦИЯ

Ю.О. Бахарева¹, Е.Ю. Варакута¹, С.В. Логвинов¹,
А.В. Потапов¹, А.А. Жданкина¹, М.Б. Плотников², А.В. Солонский¹,
А.В. Герасимов¹, М.А. Сагнаева¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия;

² ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук», г. Томск, Россия

Морфофункциональные изменения микроциркуляторного русла играют важную роль в пластичности нервных клеток, их способности менять свое функциональное состояние при воздействии различных факторов.

Целью исследования являлось изучение морфологии сосудов микроциркуляторного русла и окружающих их нейронов и глиоцитов в первичной зрительной коре 3- и 18-месячных крыс в норме и при стрессе, вызванном высокоинтенсивным круглосуточным световым воздействием, а также в условиях коррекции.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 60 крысах-самцах линии «Вистар». Возраст – 3 и 18 мес. Методами световой и электронной микроскопии, морфометрии оценивали удельную площадь и численную плотность капилляров, удельную площадь измененных (со стазом, сладжем форменных элементов и тромбозом) и неизмененных сосудов, а также морфологию клеток, их окружающих. Для множественных сравнений внутри возрастных групп использовали критерий Крускала–Уоллиса, для парных – Манна–Уитни.

*Результаты. У 3- и 18-месячных крыс обнаружена различная реакция капилляров на световое воздействие, что выражалось в увеличении численной плотности капилляров у 3-месячных крыс и снижении – у 18-месячных ($p \leq 0,05$). Деструктивные изменения нейронов и глиоцитов более выражены у 18-месячных крыс. Коррекция *n*-тирозолом у 3- и 18-месячных крыс со световым воздействием приводила к увеличению численной плотности капилляров ($p \leq 0,05$). У молодых крыс при коррекции также отмечалось увеличение удельной площади капилляров, количества глиоцитов и капилляров на 1 нейрон ($p \leq 0,05$).*

*Заключение. Применение *n*-тирозола улучшало состояние микровакуляризации в первичной зрительной коре в условиях высокоинтенсивного длительного светового воздействия.*

Ключевые слова: микроциркуляция, *n*-тирозол, стресс, первичная зрительная кора.

Введение. Высокоинтенсивное длительное световое воздействие вызывает фотоповреждение нейронов и глиоцитов сетчатки, что приводит к дефициту афферентных импульсов и морфологическим изменениям клеток в центральном отделе зрительного анализатора [1]. Также в условиях круглосуточного светового воздействия наблюдается рассогласование околосуточных биоритмов, которое является мощным стрессирующим фактором для всех систем организма [2]. Известно, что чрезмерные стимулы и различные эндогенные

факторы, в т.ч. и старение, могут сопровождаться дезадаптивными реакциями в органах и тканях, что приводит к стрессиндуцированным патологическим состояниям или заболеваниям [3]. На данный момент имеется множество исследований, рассматривающих стрессиндуцированные изменения головного мозга, их связь со стрессом, старением и нейродегенеративными заболеваниями [4–7]. При этом данных о морфологических изменениях сосудистого русла в зрительной коре при стрессе и повреждении сетчатки недостаточно.

Цель исследования. Изучение морфологии сосудов микроциркуляторного русла и окружающих их нейронов и глиоцитов в первичной зрительной коре 3- и 18-месячных крыс в норме и при стрессе, вызванном высокоинтенсивным круглосуточным световым воздействием, а также в условиях коррекции.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 3- и 18-месячных крысах-самцах Вистар (n=60). Всех животных содержали на стандартном пищевом рационе с неограниченным доступом к воде. Крыс разделили на 2 группы (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Разделение животных по экспериментальным группам

Assignment of animals to experimental groups

Возраст Age	Контрольная группа (n=30) Control group (n=30)			Экспериментальная группа (n=30) (световое воздействие) Experimental group (n=30) (light exposure)		
	Интактные Intact	Коррекция Correction	Вода Water	Опыт Test	Коррекция Correction	Вода Water
3 месяца 3-month-old	5	5	5	5	5	5
18 месяцев 18-month-old	5	5	5	5	5	5

Крыс контрольной группы (n=30) содержали в стандартных условиях вивария с дневной освещенностью 25 лк, ночной – 4 лк. Крыс экспериментальной группы (n=30) помещали в специальную установку из пяти прямоугольных рефлекторов с вмонтированными в них люминесцентными лампами, уровень освещенности составил 3500 лк круглосуточно в течение 7 сут.

Для коррекции использовали активный компонент лекарственного растения *Rhodiola rosea* п-тирозол, обладающий гемореологическими и антиоксидантными свойствами, показавший нейропротективный эффект при транзиторной глобальной ишемии головного мозга [8–10]. Дозу 50 мг/кг массы разводили дистиллированной водой и вводили внутривенно через зонд 1 раз в сутки в течение 7 сут. По 5 крыс каждой возрастной и экспериментальной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды 1 раз в сутки в течение недели.

На 8-е сут эксперимента производили декапитацию под легким эфирным наркозом, выделяли затылочную область коры, для све-

товой микроскопии фиксировали в 10 % формалине и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином по стандартной методике, дифференцировали первичную зрительную кору, подсчитывали удельную площадь неизмененных сосудов (венул и артериол), удельную площадь измененных сосудов (венул и артериол со сладжем, стазом и тромбозом), численную плотность и удельную площадь капилляров (расчеты производили на 56 600 мкм²), количество глиоцитов и капилляров на 1 нейрон в срезе (программное обеспечение ImageJ). Для электронной микроскопии (JEN-100 CX, Япония) материал фиксировали в 2,5 % растворе глутаральдегида на какодилатном буфере (pH=7,4), далее производили постфиксацию в 2 % растворе четырехоксида осмия и заливали в смесь эпона и аралдита М. Полутонкие срезы окрашивали азуром II. Ультратонкие срезы контрастировали ацетатом уранила и цитратом свинца.

Статистическую обработку проводили в программе SPSS Statistics, использовали непараметрический критерий Крускала–Уоллиса для множественных сравнений внутри воз-

растных групп и критерий Манна–Уитни для парного сравнения показателей между 3- и 18-месячными животными. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. На работу получено одобрение регионального этического комитета (№ 4972 от 31.10.2016). Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации и в

соответствии с директивой Европейского сообщества (2010/63/EU).

Результаты и обсуждение. При световом воздействии в просвете капилляров 3-месячных крыс встречались явления сладжа и стаза эритроцитов, вокруг гемокapилляров обнаруживались отечные отростки астроцитов (рис. 1).

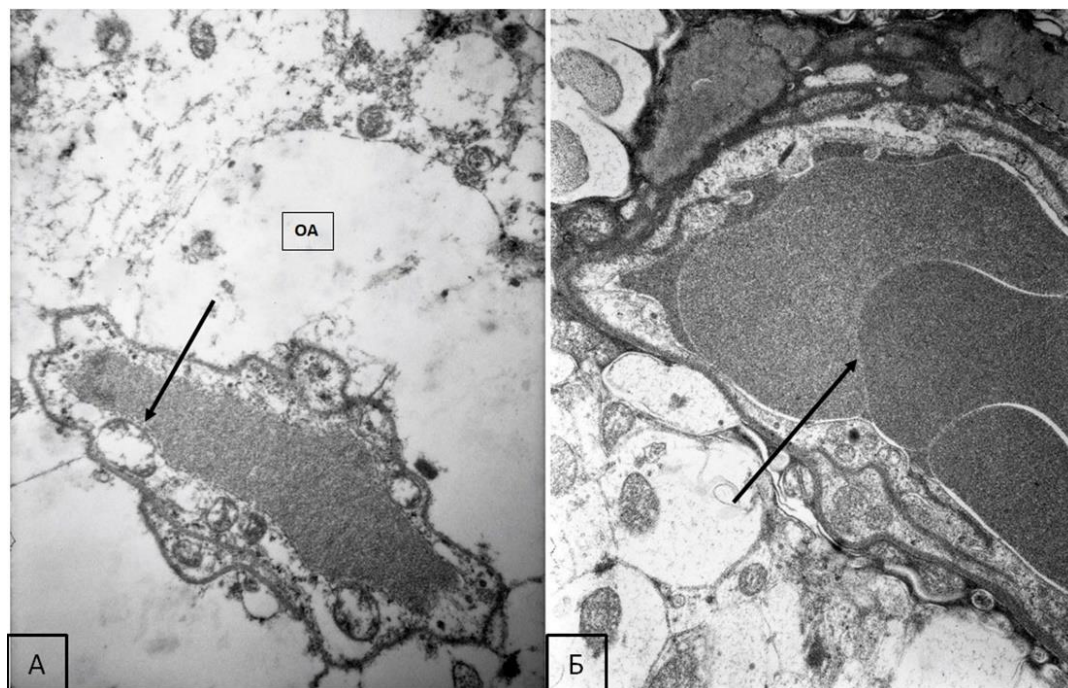


Рис. 1. Электронные микрофотографии первичной зрительной коры 3-месячных крыс со световым воздействием. Контраст ацетатом уранила, цитратом свинца.

- А) Разрушение органелл в цитоплазме эндотелиоцита (стрелка), вокруг капилляра отечные отростки астроцитов (ОА). Ув. 5000.
Б) Сладж эритроцитов в просвете капилляра (стрелка). Ув. 6000

Fig. 1. Electron micrographs of the primary visual cortex of 3-month-old rats under light exposure. Contrast with uranyl acetate and lead citrate.

- А) Destruction of organelles in the cytoplasm of endothelial cells (arrow), edematous astrocyte branching around the capillary, $\times 5000$.
Б) Erythrocyte sludge in the capillary lumen (arrow), $\times 6000$

На ультраструктурном уровне в цитоплазме эндотелиоцитов и перицитов встречались набухшие митохондрии с частичной или полной деструкцией крист. Нередко цитоплазма эндотелиоцитов выбухала в просвет сосуда, сужая его. Морфологический анализ показал отсутствие значимых различий между подгруппами 3-месячных крыс по показателям удельной площади измененных и неизмененных сосудов. У крыс со световым воздей-

ствием выявлено увеличение численной плотности капилляров до 33 (29; 35) по сравнению с показателями интактных 3-месячных крыс – 29 (27; 31), что, вероятно, связано с их открытием, переходом в функционально активное состояние ($p=0,04$ по критерию Крускала–Уоллиса).

При коррекции п-тирозолом у крыс 3-месячного возраста со световым воздействием обнаружено достоверное увеличение числен-

ной плотности капилляров до 40 (38; 43) и удельной площади капиллярного русла до 1,9 (1,4; 2) по сравнению с показателями крыс 3-месячного возраста со световым воздействием без коррекции – 33 (29; 35) и 0,9 (0,75; 0,9) соответственно, что, вероятно, отражало улучшение микроциркуляции в связи с повышением метаболического запроса нервных клеток при стрессе, вызванном световым воздействием ($p=0,04$; $p=0,00$ соответственно по критерию Крускала–Уоллиса). По-

хожие результаты обнаружены в экспериментах на спонтанно гипертензивных крысах, где п-тирозол также показал достоверное увеличение численной плотности капилляров [9].

При световом воздействии у 18-месячных крыс гемодинамические изменения были более выражены и, наряду с явлением сладжа и стаза форменных элементов в капиллярах, характеризовались появлением периваскулярного отека венул, стазом форменных элементов в их просвете (рис. 2).

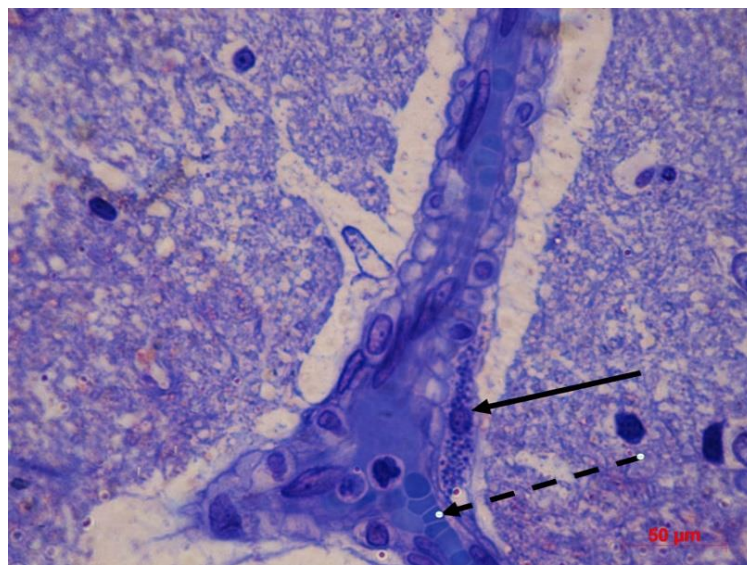


Рис. 2. Микрофотография венулы первичной зрительной коры 18-месячной крысы при световом воздействии с периваскулярным отеком, стазом форменных элементов (пунктирная стрелка). Вдоль стенки сосуда – тучная клетка (стрелка). Полутонкий срез. Окраска азуром II. Ув. 1000

Fig. 2. Microphotograph of a venule in the primary visual cortex of an 18-month-old rat under light exposure with perivascular edema, and stasis of blood elements (dotted arrow). A mast cell (arrow) is along the vessel wall. Azure II staining, $\times 1000$

Морфометрический анализ показал отсутствие различий в группах 18-месячных крыс по показателям удельной площади измененных и неизмененных сосудов. Световое воздействие приводило к значимому снижению удельной площади до 0,6 % (0,5; 0,7) и численной плотности капилляров до 23 (20; 26) у 18-месячных крыс по сравнению с показателями интактных 18-месячных крыс – 0,9 % (0,8; 1,2); 30 (28; 32) соответственно, что могло быть связано с перикапиллярным отеком отростков астроцитов и механической компрессией сосудов извне, а также со спазмом капилляров ($p=0,00$ по критерию Кру-

скала–Уоллиса). При сравнении численной плотности капилляров у молодых (33 (29; 35)) и 18-месячных (23 (20; 26)) крыс при световом воздействии также выявлены значимые различия, что отражает возрастные особенности реактивности микроциркуляторного русла ($p=0,00$ по критерию Манна–Уитни). В экспериментах показано, что на фоне старения снижается способность сосудов головного мозга адекватно реагировать на изменение метаболической потребности нейронов. В итоге это приводит к их дисфункции и гипоксии [11]. При коррекции у 18-месячных крыс со световым воздействием выявлено достоверное уве-

личение численной плотности капилляров до 27 (26; 29) по сравнению с 18-месячными крысами без коррекции – 23 (20; 26), что, вероятно, улучшало микроциркуляцию ($p=0,02$ по критерию Крускала–Уоллиса).

Люминарная поверхность эндотелия некоторых капилляров у 3- и 18-месячных крыс

при световом воздействии на фоне введения п-тирозола образовывала микроворсинки, увеличивающие контактную поверхность эндотелиоцитов (рис. 3А). Также в группах со световым воздействием наблюдались множественные пиноцитозные пузырьки, что нетипично для эндотелиоцитов головного мозга (рис. 3Б).

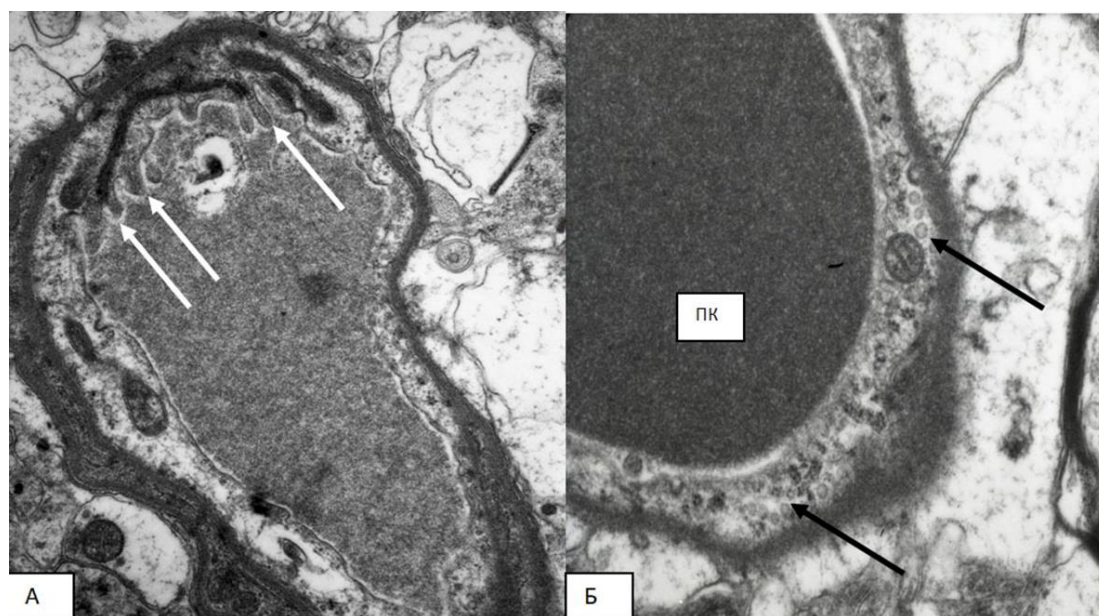


Рис. 3. Электронные микрофотографии капилляров первичной зрительной коры 18-месячных крыс со световым воздействием. Контраст ацетатом уранила, цитратом свинца.

А) Микроворсинки эндотелиоцита капилляра (стрелки). Ув. 6000.

Б) Скопление пиноцитозных пузырьков в цитоплазме эндотелиоцита (стрелки).

ПК – просвет капилляра. Ув. 10 000

Fig. 3. Electron micrographs of the capillaries in the primary visual cortex of 18-month-old rats under light exposure. Contrast with uranyl acetate and lead citrate.

А) Microvilli of capillary endothelial cells (arrows), $\times 6000$.

Б) Accumulation of pinocytotic vesicles in the endothelial cell cytoplasm (arrows).

ПК – capillary lumen, $\times 10\,000$

Похожие изменения в эндотелиоцитах головного мозга наблюдали при воздействии микроволнового излучения [12], ишемии головного мозга [13], на модели распространенной деполяризации [14]. Считается, что низкий уровень транскитоza играет существенную роль в поддержании гомеостаза межклеточной среды головного мозга [15, 16]. Изменение барьерных свойств эндотелия, вероятно, связано с повышением уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов в центральной нервной системе при стрессе [17], что наряду с окислительным стрессом потенцирует повреждение нервных клеток.

При морфологическом исследовании нейронов 3- и 18-месячных крыс при световом воздействии обнаружены потенциально обратимые изменения в виде очагового хроматолиза и гиперхромных нейронов без сморщивания и деструктивные, необратимые: тотальный хроматолиз и пикноморфные сморщенные клетки. Нейроны с деструктивными изменениями встречались редко, в основном в группе 18-месячных крыс. Ультраструктурный анализ показал наличие фрагментов разрушенных органелл, мультивезикулярные, слоистые, миелиноподобные тельца в цитоплазме таких клеток. В нормохромных и обра-

тимо измененных нейронах преобладали реактивные изменения: набухание митохондрий и расширение цистерн эндоплазматической

сети (ЭПС), свидетельствующие, вероятно, о повышенной метаболической активности клеток (рис. 4А).

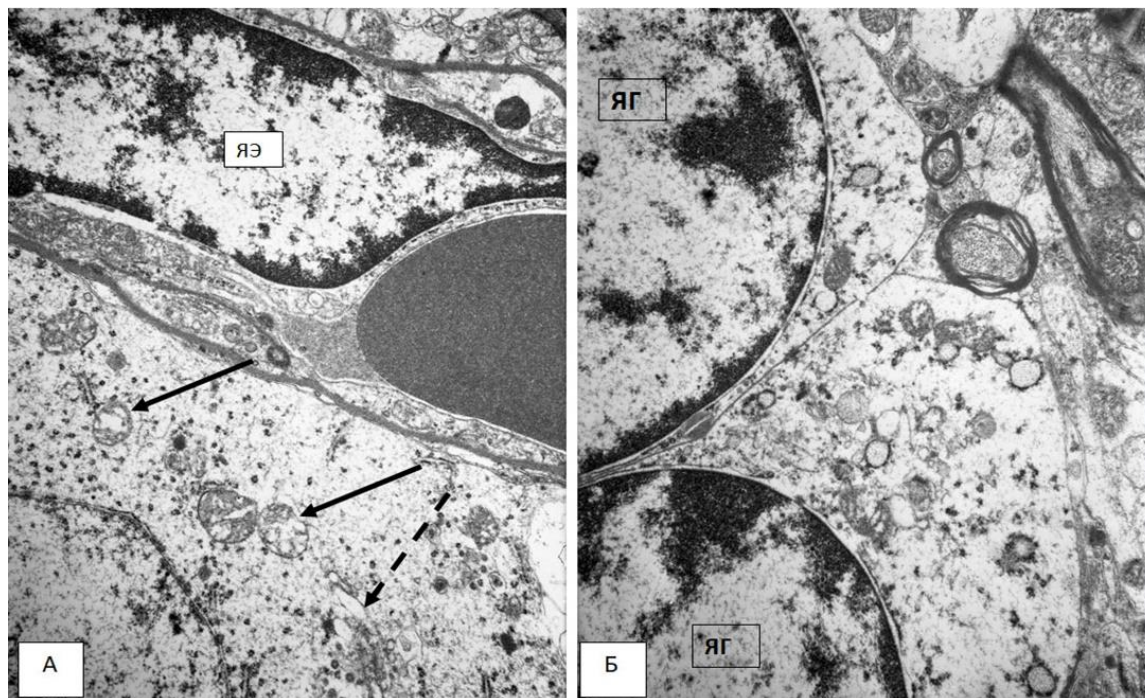


Рис. 4. Электронные микрофотографии первичной зрительной коры 3-месячных крыс со световым воздействием. Контраст ацетатом уранила, цитратом свинца.

А) В цитоплазме нейрона – набухшие митохондрии с частичной деструкцией крист (стрелка), расширение цистерн эндоплазматической сети (пунктирная стрелка);

ЯЭ – ядро эндотелиоцита. Ув 8000.

Б) Попарно расположенные глиоциты; ЯГ – ядро глиоцита. Ув. 5000

Fig. 4. Electron micrographs of the primary visual cortex of 3-month-old rats under light exposure. Contrast with uranium acetate and lead citrate.

А) Swollen mitochondria with partial cristae destruction (arrow), and expansion of cisterns in the endoplasmic reticulum (dotted arrow) are observed in the neuron cytoplasm.

ЯЭ – endothelial cell nucleus, ×8000.

Б) Paired glia cells, ЯГ – glia cel nucleus, ×5000

Другим важным компонентом нейро-глио-сосудистого ансамбля являются глиоциты, не только обеспечивающие структурную поддержку нейронов, но и регулирующие процессы восстановления нервной ткани после повреждения [18]. Глиоциты 3- и 18-месячных крыс при световом воздействии характеризовались набуханием, увеличением объема цитоплазмы и ядра. В цитоплазме таких глиоцитов обнаруживались реактивные изменения – набухшие митохондрии и цистерны ЭПС. Нередко наблюдались глиоциты, расположенные парами или группами, что, возможно, свидетельствовало об их пролифера-

ции и/или миграции (рис. 4Б). В группе 18-месячных крыс при световом воздействии встречались и деструктивно измененные гиперхромные сморщенные глиоциты.

Для оценки взаимоотношений между нейронами, глией и капиллярами использовали соотношение количества глии и капилляров на 1 нейрон в срезе. У 3-месячных крыс при световом воздействии на фоне введения п-тирозола значительно повышалось количество глиоцитов на 1 нейрон – до 1,3 (0,9; 1,8) и количество капилляров – до 0,5 (0,4; 0,88), что значительно отличалось от показателей 3-месячных крыс со световым воздействием без кор-

рекции (0,8 (0,7; 1) и 0,29 (0,2; 0,46) соответственно) и, вероятно, способствовало лучшей адаптации нервных клеток при высокоинтенсивном световом воздействии ($p=0,01$; $p=0,03$ соответственно по критерию Крускала–Уоллиса).

Заключение. Таким образом, изменения сосудов первичной зрительной коры у 3-месячных крыс носили адаптивный характер, что выражалось в увеличении численной плотности капилляров в первичной зритель-

ной коре и реактивных изменениях нейронов и глиоцитов. У 18-месячных крыс световое воздействие, вероятно, приводило к срыву адаптации, о чем свидетельствовали снижение числа капилляров и деструктивные изменения нейронов и глиоцитов. N-тирозол был более эффективен у 18-месячных крыс при световом воздействии, препарат способствовал увеличению численной плотности капилляров первичной зрительной коры, что, вероятно, улучшало микроваскуляризацию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Sverdeva Y.O., Varakuta E.Ju., Zhdankina A.A. Age-related structural changes in the cells of the primary visual cortex of rats under high-intensity light exposure. *Advances in gerontology*. 2018; 31 (3): 352–355.
2. Степанова С.И., Галиций В.А. Космическая биоритмология. Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х; 2000. 239.
3. McEwen S. Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York academy of sciences*. 1998; 840 (1): 33–44.
4. Смирнов А.В., Григорьева Н.В. Морфофункциональные изменения дорсального и вентрального отделов гиппокампа крыс при моделировании комбинированного стресса с учетом экспрессии CASPASE-3 и GFAP. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018; 1 (65). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfofunktsionalnye-izmeneniya-dorsalnogo-i-ventralnogo-otdelov-gippokampa-kryis-pri-modelirovanii-kom-binirovannogo-stressa-s-uchetom> (дата обращения: 24.02.2020).
5. Belleau E.L., Treadway M.T., Pizzagalli D.A. The impact of stress and major depressive disorder on hippocampal and medial prefrontal cortex morphology. *Biological psychiatry*. 2019; 85 (6): 443–453.
6. Волобуев А.Н., Романчук П.И. Биофизика кровообращения при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера. *Бюллетень науки и практики*. 2019; 5 (4). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biofizika-krovoobrascheniya-pri-sosudistoy-dementsii-i-bolezni-altsgeymera> (дата обращения: 24.02.2020).
7. Sántha P. Restraint stress-induced morphological changes at the blood-brain barrier in adult rats. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2016; 8: 88.
8. Khanna K., Mishra K.P. Golden root: A wholesome treat of immunity. *Biomedicine. Pharmacotherapy*. 2017; 87: 496–502.
9. Plotnikov M.B., Aliev O.I. Effect of p-tyrosol on hemorheological parameters and cerebral capillary network in young spontaneously hypertensive rats. *Microvascular research*. 2018; 119: 91–97.
10. Khodanovich M.Y. P-Tyrosol Enhances the Production of New Neurons in the Hippocampal CA1 Field after Transient Global Cerebral Ischemia in Rats. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2019; 168 (2): 224–228.
11. Riddle D.R., Sonntag W.E., Lichtenwalner R.J. Microvascular plasticity in aging. *Ageing research reviews*. 2003; 2 (2): 149–168.
12. Логвинов С.В., Зуев В.Г., Ушаков И.Б. Очерки неионизирующей радиобиологии: структурно-функциональный анализ. Томск; 1994. 208.
13. Haley M.J., Lawrence C.B. The blood-brain barrier after stroke: structural studies and the role of transcytotic vesicles. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2017; 37 (2): 456–470.
14. Sadeghian H. Spreading depolarizations trigger caveolin 1-dependent endothelial transcytosis. *Annals of neurology*. 2018; 84 (3): 409–423.
15. Ben-Zvi A., Lacoste B., Kur E. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature*. 2014; 509 (7501): 507–511.
16. Knowland D. Stepwise recruitment of transcellular and paracellular pathways underlies blood-brain barrier breakdown in stroke. *Neuron*. 2014; 82 (3): 603–617.

17. Marsland A.L., Walsh C. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*. 2017; 64: 208–219.
18. Greenhalgh A.D., David S., Bennett F.C. Immune cell regulation of glia during CNS injury and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2020; 1–14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32042145> (дата обращения: 10.02.2020). DOI: 10.1038/s41583-020-0263-9.

Поступила в редакцию 05.02.2020; принята 27.03.2020.

Авторский коллектив

Бахарева Юлия Олеговна – аспирант кафедры анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: yul.sverdeva@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2845-8278>.

Варакута Елена Юрьевна – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: varelen@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3173-5336>.

Логвинов Сергей Валентинович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: s_logvinov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9876-6957>.

Потапов Алексей Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: potalex@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0468-3959>.

Жданкина Анна Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: annazhdank@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4954-7416>.

Плотников Марк Борисович – доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом фармакологии, НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». 634009, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, 5; e-mail: mbp2001@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0548-6586>.

Солонский Анатолий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: anatsol@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1843-5833>.

Герасимов Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: a_gerasimov@sibmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1843-5833>.

Сагнаева Малика Айтгабуловна – студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2; e-mail: malika_s_97@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2348-0073>.

Образец цитирования

Бахарева Ю.О., Варакута Е.Ю., Логвинов С.В., Потапов А.В., Жданкина А.А., Плотников М.Б., Солонский А.В., Герасимов А.В., Сажнаева М.А. Структурные изменения сосудов микроциркуляторного русла и их окружения в первичной зрительной коре 3- и 18-месячных крыс при фотоповреждении сетчатки, их коррекция. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 123–133. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-123-133.

STRUCTURAL CHANGES IN MICROCIRCULATORY VESSELS
AND THEIR SURROUNDINGS IN THE PRIMARY VISUAL CORTEX
OF 3- AND 18-MONTH-OLD RATS WITH RETINAL PHOTODAMAGE
AND STRUCTURAL CHANGE CORRECTION

Yu.O. Bakhareva¹, E.Yu. Varakuta¹, S.V. Logvinov¹, A.V. Potapov¹, A.A. Zhdankina¹,
M.B. Plotnikov², A.V. Solonskiy¹, A.V. Gerasimov¹, M.A. Sagnaeva¹

¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia;

²Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Morphofunctional changes in microvasculature play an important role in the nerve cell plasticity, the ability to change their functional state under the influence of various factors.

The aim of the research was to study the morphology of the microvasculature vessels, surrounding neurons and glia cells in the primary visual cortex of 3- and 18-month-old rats in norm and under stress caused by high-intensity twenty-four-hour light exposure, as well as under correction.

Materials and Methods. The experiments were carried out on 60 Wistar male rats, aged 3- and 18-months. The authors used light and electron microscopy, and morphometry to evaluate: capillary surface area and density, surface area of altered vessels (due to stasis, sludge of formed elements and thrombosis) and unchanged ones, as well as the morphology of the surrounding cells. The Kruskal-Wallis test was used for multiple comparisons within age groups, while Mann-Whitney test was used for pair comparison.

Results. The authors observed different capillary reactions to light exposure in 3- and 18-month-old rats. It resulted in an increase of capillary density in 3-month-old rats and in a decrease of capillary density in 18-month-old rats ($p \leq 0.05$). Destructive changes in neurons and glia cells were more evident in 18-month-old rats. P-tyrosol administration in 3- and 18-month-old rats with light exposure led to an increase in capillary density ($p \leq 0.05$). Under correction, young rats also demonstrated an increase in the capillary surface area, and the number of glia cells and capillaries by 1 neuron ($p \leq 0.05$).

Conclusion Thus, p-tyrosol improved microvascularization in the primary visual cortex under high-intensity long-term light exposure.

Keywords: microcirculation, p-tyrosol, stress, primary visual cortex.

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

References

1. Sverdeva Y.O., Varakuta E.Ju., Zhdankina A.A. Age-related structural changes in the cells of the primary visual cortex of rats under high-intensity light exposure. *Advances in gerontology*. 2018; 31 (3): 352–355.
2. Stepanova S.I., Galichiy V.A. *Kosmicheskaya bioritmologiya. Khronobiologiya i khronomeditsina* [Space biorhythmology. Chronobiology and chronomedicine]. Moscow: Triada-Kh; 2000. 239 (in Russian).
3. McEwen S. Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York academy of sciences*. 1998; 840 (1): 33–44.
4. Smirnov A.V., Grigor'eva N.V. Morfofunktsional'nye izmeneniya dorsal'nogo i ventral'nogo otdelov gippokampa krys pri modelirovanii kombinirovannogo stressa s uchetom ekspressii CASPASE-3 i GFAP [Morphofunctional changes in the dorsal and ventral hippocampus of rats in modeling the combined stress with CASPASE-3 and GFAP expression]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018; 1 (65). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfofunktsionalnye-izmeneniya-dorsalnogo-i-ventralnogo-otdelov-gippokampa-krys-pri-modelirovanii-kombinirovannogo-stressa-s-uchetom> (accessed: 24.02.2020) (in Russian).

5. Belleau E.L., Treadway M.T., Pizzagalli D.A. The impact of stress and major depressive disorder on hippocampal and medial prefrontal cortex morphology. *Biological psychiatry*. 2019; 85 (6): 443–453.
6. Volobuev A.N., Romanchuk P.I. Biofizika krovoobrascheniya pri sosudistoy dementsii i bolezni Al'tsgeymera [Biophysics of blood circulation in vascular dementia and Alzheimer's disease]. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2019; 5 (4). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biofizika-krovoobrascheniya-pri-sosudistoy-demensii-i-bolezni-altsgeymera> (accessed: 24.02.2020) (in Russian).
7. Sántha P. Restraint stress-induced morphological changes at the blood-brain barrier in adult rats. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2016; 8: 88.
8. Khanna K., Mishra K.P. Golden root: A wholesome treat of immunity. *Biomedicine. Pharmacotherapy*. 2017; 87: 496–502.
9. Plotnikov M.B., Aliev O.I. Effect of p-tyrosol on hemorheological parameters and cerebral capillary network in young spontaneously hypertensive rats. *Microvascular research*. 2018; 119: 91–97.
10. Khodanovich M.Y. P-Tyrosol Enhances the Production of New Neurons in the Hippocampal CA1 Field after Transient Global Cerebral Ischemia in Rats. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2019; 168 (2): 224–228.
11. Riddle D.R., Sonntag W.E., Lichtenwalner R.J. Microvascular plasticity in aging. *Ageing research reviews*. 2003; 2 (2): 149–168.
12. Logvinov S.V., Zuev V.G., Ushakov I.B. *Ocherki neioniziruyushchey radiobiologii: Strukturno-funktsional'nyy analiz* [Essays on non-ionizing radiobiology: Structural and functional analysis]. Tomsk; 1994. 208 (in Russian).
13. Haley M.J., Lawrence C.B. The blood-brain barrier after stroke: structural studies and the role of transcytotic vesicles. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2017; 37 (2): 456–470.
14. Sadeghian H. Spreading depolarizations trigger caveolin-1-dependent endothelial transcytosis. *Annals of neurology*. 2018; 84 (3): 409–423.
15. Ben-Zvi A., Lacoste B., Kur E. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature*. 2014; 509 (7501): 507–511.
16. Knowland D. Stepwise recruitment of transcellular and paracellular pathways underlies blood-brain barrier breakdown in stroke. *Neuron*. 2014; 82 (3): 603–617.
17. Marsland A.L., Walsh C. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*. 2017; 64: 208–219.
18. Greenhalgh A.D., David S., Bennett F.C. Immune cell regulation of glia during CNS injury and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2020; 1–14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32042145> (accessed: 10.02.2020). DOI: 10.1038/s41583-020-0263-9.

Received 05 February 2020; accepted 27 March 2020.

Information about the authors

Bakhareva Yuliya Olegovna, Postgraduate Student, Chair of Human Anatomy with a Course in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt St., 2; e-mail: yul.sverdeva@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2845-8278>.

Varakuta Elena Yur'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Human Anatomy with a Course in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt St., 2; e-mail: varelen@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3173-5336>.

Logvinov Sergey Valentinovich, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt St., 2; e-mail: s_logvinov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9876-6957>.

Potapov Aleksey Valer'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt St., 2; e-mail: potalex@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0468-3959>.

Zhdankina Anna Aleksandrovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt St., 2; e-mail: annazhdank@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4954-7416>.

Plotnikov Mark Borisovich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg. Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. 634009, Russia, Tomsk, Kooperativnaya Str., 5; e-mail: mbp2001@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0548-6586>.

Solonskiy Anatoliy Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt St., 2; e-mail: anatsol@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1843-5833>.

Gerasimov Aleksandr Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt St., 2; e-mail: a_gerasimov@sibmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1843-5833>.

Sagnaeva Malika Aytgabulovna, Student of the Pediatric Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovskiy trakt St., 2; e-mail: malika_s_97@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2348-0073>.

For citation

Bakhareva Yu.O., Varakuta E.Yu., Logvinov S.V., Potapov A.V., Zhdankina A.A., Plotnikov M.B., Solonskiy A.V., Gerasimov A.V., Sagnaeva M.A. Strukturnye izmeneniya sosudov mikrotsirkulyatornogo rusla i ikh okruzheniya v pervichnoy zritel'noy kore 3- i 18-mesyachnykh krys pri fotopovrezhdenii setchatki, ikh korrektsiya [Structural changes in microcirculatory vessels and their surroundings in the primary visual cortex of 3- and 18-month-old rats with retinal photodamage and structural change correction]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2020; 2: 123–133. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-123-133 (in Russian).

ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ

УДК 574.24

DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-134-144

СОСТОЯНИЕ ВОЗДУХА РАБОЧЕЙ ЗОНЫ СВАРОЧНОГО ПРОИЗВОДСТВА НА ПРИМЕРЕ УЛЬЯНОВСКОГО АВТОМОБИЛЬНОГО ЗАВОДА

Ю.С. Петряева, С.В. Ермолаева

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

Среди факторов, влияющих на здоровье населения, важную роль играют условия труда. Неудовлетворительные условия труда приводят к высокому уровню профессиональной заболеваемости. Треть от общего числа работников производства задействованы во вредных условиях.

Цель исследования – оценка загрязненности воздуха рабочей зоны сварщиков в современном производстве машиностроения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 150 сотрудников, в т.ч. 100 сварщиков (в равных долях исследовалась ручная и полуавтоматическая сварка), а также 50 чел. из группы контроля (25 слесарей цеха сборки и сдачи автомобилей и 25 чел. из числа инженерно-технических работников (ИТР)). Оценивалась ПДК загрязняющих веществ среднесменная. Всего сделано 1900 анализов воздушной среды, которые были выполнены по общепринятым методикам с помощью аспиратора ПУ-4Э, газоанализатора УГ-2 и набора реактивов.

Результаты. Воздух рабочей зоны сварочного производства предприятия машиностроения ООО «УАЗ» можно охарактеризовать как загрязненный и умеренно загрязненный. В 47 % проб наблюдается превышение ПДК тяжелых металлов в 1,5–3,0 раза, в отдельных случаях – в 5 раз (в 6 % проб). По мере удаления от источника выделения концентрация вредных веществ во всех направлениях резко уменьшается и на расстоянии до 4 м не отличается от фоновых показателей загрязнения воздуха помещения. По данным медицинской статистики, общая заболеваемость в подразделениях предприятия увеличивается в ряду: инженерно-технические работники < рабочие сборочного цеха < рабочие сварочного цеха (сварщики).

Заключение. Наиболее высокие концентрации и наибольшее количество проб с превышением ПДК зафиксированы при ручном способе сварки металла, что обусловлено многокомпонентностью сырья и меньшей степенью загазованности при полуавтоматической сварке.

Ключевые слова: сварка, воздух рабочей зоны, ПДК, профессиональные заболевания.

Введение. Улучшение условий труда работников в промышленности – одна из важнейших социально-экономических задач государства. Предприятие машиностроения ООО «УАЗ» имеет большое значение не только для города, но и для его жителей: здесь трудится порядка 10 тыс. чел., большая часть которых – в производственных цехах. Треть от общего числа работников производства задействована на подготовительном этапе (штамповка, окраска, сварка, закалка деталей и др.). Ряд авторов [1–5] в своих работах указывает на наличие в производственных помещениях

вредных факторов (химическое загрязнение воздуха рабочей зоны, недостаточная освещенность рабочих мест, шум, вибрация и др.), оказывающих негативное действие на организм человека. Ю.Е. Карсакова отмечает, что «...длительное воздействие вредных производственных факторов может привести к функциональному напряжению и поломке компенсаторных механизмов, а следовательно, возникновению профессиональных заболеваний, снижающих уровень соматического здоровья, преждевременному старению организма работающих» [5]. В связи с вышесказанным изуче-

ние состояния здоровья работников разных профессиональных групп представляется своевременным и необходимым.

Несмотря на появление большого количества новых, более современных технологий, предприятие машиностроения нельзя представить без сварки ручного типа, где работник задействован на протяжении всей 8-часовой рабочей смены. При сварке в воздух рабочей зоны в результате конденсации паров расплавленного металла выделяется сварочная аэрозоль, которая беспрепятственно проникает в легочные альвеолы и всасывается в кровь [6, 7]. Состав этой аэрозоли разнообразен и зависит от используемых материалов, химического состава сварочной проволоки и обмазки электродов, но основными компонентами являются такие, как кремний диоксид, который относится к веществам, обладающим канцерогенным действием; озон, раздражающий слизистую оболочку глаз и дыхательных путей, способный также оказывать влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний; алюминий [8, 9]. Очень важную роль играет марганец и его соединения, так как практически во всех материалах, используемых в сварке, обнаруживается его содержание. Марганец – элемент, оказывающий влияние на возникновение таких серьезных и опасных для жизни состояний человека, как хроническая марганцевая интоксикация (40 % случаев), поражение центральной нервной, сердечно-сосудистой систем. Кроме того, марганец вызывает аллергию и обладает мутагенным эффектом [10–12]. Хронические отравления соединениями марганца во время электросварки возникают при их концентрациях в воздухе до 2 мг/м³. При этом, по данным медицинской статистики, интоксикация проявляется при стаже работы более 10 лет, когда уже диагностируются нейроэндокринные нарушения.

Основная группа заболеваний сварщиков – это пылевой бронхит, бронхиальная астма, токсико-химические поражения легочной ткани, пневмокониозы от смешанной пыли, относящиеся к доброкачественным видам опухолей с медленным развитием патологического процесса [5, 13, 14].

Чрезвычайно важным является изучение токсического действия химического загрязне-

ния воздуха рабочей зоны с установлением зависимости «доза – эффект», что требует проведения токсикологических исследований [15–17]. Необходима всесторонняя оценка влияния загрязненного воздуха на организм работающих, взаимосвязи между длительностью профессионального стажа и показателями соматического здоровья, уровнем адаптации и степенью старения и т.д.

Цель исследования. Оценка загрязненности воздуха рабочей зоны сварщиков в современном производстве машиностроения.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования был выбран вредный производственный фактор – загазованность воздуха рабочей зоны сварочного производства предприятия машиностроения ООО «УАЗ» (Ульяновский автомобильный завод). В исследовании приняли участие 150 сотрудников, в т.ч. 100 сварщиков (в равных долях исследовалась ручная и полуавтоматическая сварка), а также 50 чел. из группы контроля (25 слесарей цеха сборки и сдачи автомобилей и 25 чел. из числа инженерно-технических работников (ИТР)). Отбор проб проводился в первой половине дня (исследовались рабочие места первой смены) в разное время года: в июне и декабре. Обследовались 100 рабочих мест сварщиков и по 25 мест рабочих сборочного цеха и ИТР. Оценивалась предельно допустимая концентрация (ПДК) загрязняющих веществ среднесменная.

Анализ загрязнения воздуха рабочей зоны проводился согласно ГОСТ 12.1.005-88 «ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны», ГОСТ 12.1.014-94 «Воздух рабочей зоны. ССБТ», МУ МЗ СССР № 1924-78 «Гигиеническая оценка сварочных материалов и способов сварки, наплавки и резки материалов». Мониторинг осуществлялся с помощью аспиратора ПУ-4Э и газоанализатора УГ-2. Для отбора проб использовались фильтры типа АФА-ВП для улавливания и определения весовой концентрации аэрозолей в газовой среде и АФА-ХП, предназначенные для улавливания твердых и жидких аэродисперсных примесей и последующего проведения их химического анализа. Концентрации сварочного аэрозоля определялись гравиметрическим методом. Отбор проб

выполнялся согласно МУ МЗ РФ № 4 от 18.12.2002 «Современные методы оценки профессиональной экспозиции к воздействию вредных веществ в форме аэрозолей». Компоненты твердой и газовой составляющих сварочного аэрозоля определялись согласно МР МЗ РФ № 4945-88 «Определение вредных веществ в сварочном аэрозоле (твердая фаза и газы)» и ГН 2.2.5.1313-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны». Всего выполнено 1900 анализов воздушной среды.

Результаты и обсуждение. Изучение условий труда сварщиков сварочного производства показало, что в процессе сварки рабочие подвергаются воздействию комплекса вредных производственных факторов, главным из которых является сварочный аэрозоль.

На предприятии проводится много работ с помощью ручной и полуавтоматической сварки, сопровождающихся большим выбросом в воздух рабочей зоны сварочного аэрозоля, что может привести, как уже отмечалось, к появлению профессиональных заболеваний.

Следует отметить, что 15 % сварочных работ выполняют женщины в возрасте 30–47 лет. Оставшаяся часть работников – мужчины, возрастной состав которых можно разделить на три группы: 18–35 лет – 20 %, 36–50 лет – 50 %, 55–70 лет – 15 % работников.

Сварочный процесс не превышает 60 % сменного времени, остальное время у сварщика занимают вспомогательные и подготовительные операции: наладка оборудования, смена электродов, уборка рабочего места и т.п. В цехах эксплуатируются две различные вентиляционные установки – местная на рабочем месте (типа ФВА-1200) и вытяжная общеобменная.

В качестве материала сварщики используют высоколегированную сталь типа У7А (инструментальная легированная углеродистая сталь) и электроды типа Э46 в большинстве случаев.

В химическом составе исследуемого сварочного аэрозоля было выявлено преобладание диоксида кремния, диоксида азота, оксида серы, оксида углерода, соединения алюминия, а также такие опасные элементы, как марганец, озон и хром (табл. 1, 2).

Анализ среднесменных концентраций сварочного аэрозоля при ручном способе сварки показал, что лишь 18 проб из 100 соответствуют ПДК ($6,0 \text{ мг/м}^3$), 59 проб превышают ПДК в 2–3 раза и в 23 пробах выявлено 5ПДК. По результатам анализа полуавтоматического способа сварки 40 проб соответствуют ПДК, в 47 пробах обнаружено превышение ПДК в 2,5 раза и в 13 пробах – 5ПДК. При этом результаты анализов в июне и декабре как при ручной, так и при полуавтоматической сварке практически не отличаются.

Среднесменные концентрации озона в июне при ручном способе сварки следующие: 33 пробы из 100 соответствуют ПДК, в 9 пробах содержание озона ниже уровня определения. При этом в июне превышают ПДК в 1,5 раза 26 проб, в декабре – 32 пробы. Разница в показаниях июня и декабря при полуавтоматическом способе сварки невелика: в 17 пробах из 100 не определено наличие озона, 60 проб соответствуют норме, 23 пробы превышают ПДК в 1,5 раза.

Концентрации оксида углерода при ручном способе сварки в июне и декабре не имеют больших различий: 20 проб из 100 соответствуют норме, 63 пробы превышают ПДК в 1,8 раза, показания 17 проб составляют 2ПДК. При полуавтоматическом способе сварки нет больших различий в замерах июня и декабря: они соответствуют норме в 44 пробах, в 45 пробах отмечено превышение в 1,8 раза, в 11 – в 2 раза.

Концентрации диоксида азота при ручной сварке в июне в 28 пробах не превышают ПДК, в 2 пробах превышают ПДК в 1,75 раза, в декабре эти показатели составляют 21 и 12 соответственно. При полуавтоматическом способе не обнаружилось превышение ПДК.

Среднесменные концентрации диоксида кремния при полуавтоматической сварке превышают ПДК в 1,78 раза в 29 пробах в декабре и в 21 пробе в июне, в 2,25 раза в 1 пробе в декабре, в оставшихся пробах превышение ПДК не обнаружено. При ручном способе сварки в июне и декабре в 53 пробах из 100 обнаружено превышение ПДК в 1,78 раза и в 15 пробах из 100 – в 2,25 раза.

Таблица 1
Table 1Количественный химический анализ воздуха рабочей зоны (июнь), мг/м³Quantitative chemical analysis of the in-plant atmosphere (June), mg/m³

Определяемый компонент Analyte	ПДК MAC	Диапазон концентраций Concentration range	Сварочное производство Welding production		Сборочное производство Assembly production	Инженерно-технические работники Engineers and technicians
			Ручная сварка Manual welding	Полуавтоматическая сварка Semiautomatic welding		
			Количество проб с содержанием вещества Number of samples containing the substance			
Сварочная пыль Welding dust	6,0	1,9–6,0	9	20	-	-
		10,5–19,5	29	21	-	-
		20,5–30,0	12	9	-	-
Mn и его соединения Mn and its compounds	0,2	0,1–0,2	-	-	-	-
		0,20–0,29	20	30	-	-
		0,3–0,4	30	20	-	-
O ₃	0,1	>0,03	6	10	-	25
		0,07–0,10	18	30	-	-
		0,10–0,15	26	10	-	-
CO	20,0	>20,0	10	23	20	-
		20,5–36,0	30	20	5	-
		37,0–42,0	10	7	-	-
NO ₂	2,0	>0,6	20	32	-	-
		0,6–2,0	28	18	-	-
		2,0–3,5	2	-	-	-
SiO ₂	6,0	4,0–6,0	16	29	-	-
		6,3–10,7	26	21	-	-
		12,3–13,5	8	-	-	-
SO ₂	10,0	>1,0	25	39	-	-
		1,0–5,0	15	4	-	-
		5,0–10,0	10	7	-	-
Cr (VI)	0,03	>0,03	47	50	-	-
		0,035	3	-	-	-
Al и его сплавы Al and its alloys	2,0	0,5–2,0	50	50	-	-

Таблица 2
Table 2Количественный химический анализ воздуха рабочей зоны (декабрь), мг/м³Quantitative chemical analysis of the in-plant atmosphere (December), mg/m³

Определяемый компонент Analyte	ПДК MAC	Диапазон концентраций Concentration range	Сварочное производство Welding production		Сборочное производство Assembly production	Инженерно-технические работники Engineers and technicians
			Ручная сварка Manual welding	Полуавтоматическая сварка Semiautomatic welding		
			Количество проб с содержанием вещества Number of samples containing the substance			
Сварочная пыль Welding dust	6,0	1,9–6,0	9	20	-	-
		7,5–20,0	30	26	-	-
		20,5–30,0	11	4	-	-
Mn и его соединения Mn and its compounds	0,2	0,1–0,2	-	-	-	-
		0,20–0,29	23	37	-	-
		0,3–0,4	27	13	-	-
O ₃	0,1	>0,03	3	7	-	25
		0,07–0,10	15	30	-	-
		0,10–0,15	32	13	-	-
CO	20,0	>20,0	10	21	15	-
		20,5–36,0	33	25	10	-
		37,0–42,0	7	4	-	-
NO ₂	2,0	>0,6	17	30	-	-
		0,6–2,0	21	20	-	-
		2,0–3,5	12	-	-	-
SiO ₂	6,0	4,0–6,0	16	20	-	-
		6,3–10,7	27	29	-	-
		12,3–13,5	7	1	-	-
SO ₂	10,0	>1,0	27	39	-	-
		1,0–5,0	19	6	-	-
		5,0–10,0	4	5	-	-
Cr (VI)	0,03	>0,03	50	50	-	-
		0,035	-	-	-	-
Al и его сплавы Al and its alloys	2,0	0,5–2,0	50	50	-	-

Во всех отобранных пробах сварочного аэрозоля было выявлено превышение ПДК марганца: при ручном способе сварки в декабре превышение в 1,45 раза в 23 пробах и в 1,5–2,0 раза в 27 пробах, в июне в 1,45 раза в 20 пробах и 1,5–2,0 раза в 30 пробах; при полуавтоматическом способе сварки в декабре обнаружено превышение в 1,45 раза в 37 пробах, в 1,5–2,0 раза в 13 пробах, в июне – в 30 и 20 пробах соответственно. Концентрации диоксида серы и алюминия при ручном и полуавтоматическом способах сварки не превышали ПДК, 3 пробы хрома составили 1,16ПДК.

Высокодисперсный аэрозоль сложного состава оказывает фиброгенное, токсическое, раздражающее, сенсibiliзирующее действие. Сварочный аэрозоль также содержит след никеля, меди и цинка [18, 19].

В контрольных группах было обнаружено лишь незначительное содержание оксида углерода (сборочный цех) и озона (ИТР), концентрации которых не превышали ПДК. Поэтому воздух рабочей зоны контрольных групп может определяться как чистый.

По результатам проведенного исследования (табл. 1, 2) можно охарактеризовать воздух рабочей зоны сварочного производства предприятия машиностроения ООО «УАЗ» как загрязненный и умеренно загрязненный.

В среднем наблюдается превышение ПДК тяжелых металлов в 1,5–3,0 раза (более чем в 47 % проб), в отдельных случаях – в 5 раз (в 6 % проб). Выявилось, что наибольший вклад в загрязнение воздуха сварочного производства вносят сварочная пыль, марганец, озон, диоксид углерода и диоксид кремния (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

Процентное соотношение проб

Sample percentage

Наименование компонента Component	Отклонения от ПДК Deviations from the MPC				Количество проб с превышением ПДК, % Number of samples exceeding MAC, %
	Ниже уровня определения Below the level of determination	ПДК MAC	Превышение в 1–3 раза Exceedance of statutory criteria (1–3 times)	Превышение в 4–5 раз Exceedance of statutory criteria (4–5 times)	
Сварочная пыль Welding dust	-	8	106	36	71
O ₃	26	3	81	-	40,5
CO	-	4	136	-	68
NO ₂	99	7	14	-	7
SiO ₂	-	2	117	51	84
Mn	-	-	200	-	100
Cr	-	97	3	-	1,5

Среди химических веществ, содержащихся в сварочном аэрозоле, многие имеют однонаправленное действие и обладают эффектом суммации. Они представляют определенную опасность для организма, вызывая даже при кратковременном воздействии раз-

витие острого отравления. За счет гемолитического действия повреждаются ингибиторы ферментов, регулирующие дыхательную функцию, что вызывает отек легких и приводит к остановке дыхания.

В отдельных случаях концентрация вредных веществ в зоне дыхания сварщика, выполняющего ручные операции, достигает 5ПДК и более (табл. 3). С потоком воздуха с поверхности нагреваемого металла сварочный аэрозоль поступает в зону дыхания и в воздух производственного помещения. По мере удаления от источника выделения концентрация вредных веществ во всех направлениях резко уменьшается и на расстоянии до 4 м не отличается от фоновых показателей загрязнения воздуха помещения.

По данным медицинской статистики, общая заболеваемость в подразделениях предприятия увеличивается в ряду: инженерно-технические работники < рабочие сборочного цеха < рабочие сварочного цеха (сварщики).

Заключение. Таким образом, среди факторов производственной среды современной сварки металлов важную роль играют промышленные аэрозоли, характер и условия образования которых определяются сложной и многоступенчатой технологией обработки металла. Наиболее высокие концентрации и наибольшее количество проб с превышением ПДК зафиксированы при ручном способе сварки, что обусловлено многокомпонентностью сырья и меньшей степенью загазованности при полуавтоматической сварке. Также есть незначительная разница в результатах анализа, полученных в июне и декабре. В зимний месяц показатели загрязнения оказались немного выше, что может быть связано с низкой степенью проветривания помещения для сохранения температурного режима цеха.

Ведущую роль среди выделяемых во время сварки химических элементов играют

соединения марганца и озон. Наибольшие их концентрации отмечены при ручной сварке металла.

Данные медицинского осмотра изучаемой профессиональной группы свидетельствуют о большой распространенности болезней органов дыхания и нервной системы. По статистике профзаболеваний за 2013–2018 гг., в сварочном производстве было зафиксировано 77 заболеваний, 30 из которых по причине воздействия химического фактора – сварочного аэрозоля, что составляет 39 % от общего числа профзаболеваний производства.

По данным З.С. Кусраевой, средний возраст электросварщиков с установленным диагнозом профзаболевания составил $46,0 \pm 9,4$ года, средний стаж работы в профессии – $22,5 \pm 8,2$ года [20]. По отдельным нозологическим формам средний возраст и стаж составил: для хронической марганцевой интоксикации – $44,8 \pm 9,3$ и $21,5 \pm 8,2$ года, вегетативно-сенсорной полиневропатии – $46,8 \pm 12,5$ и $22,3 \pm 9,6$ года, хронического бронхита – $42,6 \pm 8,9$ и $18,6 \pm 9,4$ года, пневмокониоза – $45,4 \pm 9,8$ и $21,4 \pm 8,6$ года, миофиброза мышц предплечий – $48,7 \pm 9,2$ и $24,4 \pm 11,6$ года соответственно.

Очень важно учесть, что часто выявляется не одна, а сразу несколько форм профессиональных заболеваний. Доля рабочих, имеющих два и более профессиональных заболевания, составляет 30 % от общего числа. Частота выявления тех или иных патологий у сварщика составляет 1/3 от обследуемых, и число больных с профпатологией увеличивается с увеличением стажа работника.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ахаладзе Н.Г., Поляков А.А., Душечкина Н.Б. Биологический возраст и физическая работоспособность в донозологической диагностике рабочих и служащих судостроительного предприятия. Физиология человека. 1991; 3 (17): 150.
2. Вербовой А.Ф. Состояние нейроэндокринной системы при пылевых заболеваниях легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 2006. 23.
3. Венедиктов Д.Д. Глобальные проблемы здравоохранения и пути их решения. М.: Медицина; 2000. 288.
4. Иржак Л.И., Поляков П.В., Осолкова Е.М. Функциональные пробы для оценки легочного дыхания. Физиология человека. 2001; 3 (27): 76–80.

5. Карсакова Ю.Е. Оценка биологического возраста у работников вредного производства. Научно-исследовательская деятельность в классическом университете: ИвГУ-2003: материалы научной конференции. 19–21 февраля 2003 г. Иваново; 2003: 80–81.
6. Ишекова Н.И., Сидоров П.И., Соловьев А.Г. Состояние регуляторных механизмов у женщин с различной массой тела на Севере. Экология человека. 2001; 2: 23–25.
7. Косарев В.В., Бабанов С.А., Глазистов А.В. Биологическое старение организма при воздействии фиброгенных аэрозолей. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2009; 4 (1): 89–91.
8. Кусраева З.С. Оценка профессионального риска при современных методах электродуговой сварки и резки металлов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2011. 25.
9. Юценко К.А., Булат А.В., Леченко О.Г., Безушко О.Н., Самойленко Н.Ю., Довгаль Д.И., Каховский Н.Ю. Влияние состава основного металла и электродного покрытия на гигиенические характеристики сварочных аэрозолей. Автоматическая сварка. 2009; 7: 45–50.
10. Башкирева А.С. Особенности заболеваемости с временной утратой трудоспособности на автотранспортных предприятиях Казани. Актуальные проблемы гигиены: труды Всероссийской научной конференции, посвященной 125-летию кафедры общей гигиены. Казань: Медицина; 1994: 164–166.
11. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб.: Фолиант; 2004. 716.
12. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А., Авалиани С.Л., Буштуева К.А. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: ГУ НИИ ЭЧиГОС им. А.Н. Сысина РАМН; 2002. 408.
13. Демин В.Ф., Голиков В.Я., Иванов Е.В. Нормирование различных видов риска. Гигиена и санитария. 2002; 6: 30–36.
14. Баевский Р.М. Прогнозирование состояния на грани нормы и патологии. М.: Медицина; 1979. 295.
15. Зибарев Е.В. Современные методы гигиенической оценки электросварочного аэрозоля и профилактики его вредного воздействия на организм работников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2006. 17.
16. Куропан С.А. Геоэкологические аспекты мониторинга здоровья населения промышленных городов. Соросовский образовательный журнал. 2001; 6: 21–28.
17. Морозова Л.В., Газеева И.М., Соколова Л.В. Адаптационный потенциал как показатель адаптационных возможностей организма. Экология человека. 2002; 1: 20–22.
18. Баевский Р.М. Оценка и классификация уровней здоровья с точки зрения теории адаптации. Вестник АМН СССР. 1989; 8: 73–79.
19. Бражкин А.В. Научно-методические основы прогнозирования безопасных для здоровья населения уровней химического загрязнения окружающей среды (на примере крупного промышленного города): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1998. 51.
20. Кусраева З.С. Профессиональная заболеваемость электросварщиков. Допустимое воздействие на окружающую среду и совершенствование системы экологической безопасности: материалы XVI межотраслевой международной конференции. 24–30 апреля 2008 г. СПб.: Спектр; 2008: 23–25.

Поступила в редакцию 20.11.2019; принята 17.02.2020.

Авторский коллектив

Петряева Юлия Сергеевна – аспирант кафедры биологии, экологии и природопользования, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ys.petryaeva@sollers-auto.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0920-5144>.

Ермолаева Светлана Вячеславовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии, экологии и природопользования, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: erm_iv@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7791-5001>.

Образец цитирования

Петряева Ю.С., Ермолаева С.В. Состояние воздуха рабочей зоны сварочного производства на примере Ульяновского автомобильного завода. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 134–144. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-134-144.

**IN-PLANT WELDING PRODUCTION ATMOSPHERE:
ULYANOVSK AUTOMOBILE PLANT CASE-STUDY**

Yu.S. Petryaeva, S.V. Ermolaeva

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Working conditions are among the most important factors affecting public health. Poor working conditions lead to high occupational morbidity. A third of the total number of employees are subject to an array of potentially harmful conditions at work.

The purpose of the study is to assess the air pollution of the welders' working area in a modern engineering industry.

Materials and Methods. The study involved 150 employees, including 100 welders (manual and semi-automatic welding were studied equally), as well as 50 people from the control group (25 locksmiths in the car assembly and delivery workshop and 25 engineers and technicians). The authors estimated time-weighted average concentrations. A total of 1900 air samples were analyzed. A PU-4E aspirator, a UG-2 gas analyzer, and a set of reagents were used for that purpose.

Results. In-plant welding production atmosphere of the automobile manufacturer UAZ can be characterized as polluted and moderately polluted. In 47 % of samples, heavy metal content exceeded maximum allowable concentrations (MACs) by 1.5–3.0 times, in some cases by 5 times (in 6 % of samples). As you move away from the emission source, the concentration of harmful substances decreases sharply in all directions and it does not differ from the background air pollution indicators at a distance of 4 m. According to medical statistics, the overall incidence in the enterprise units is increasing as following: engineers and technicians < assembly shop workers < welding shop workers (welders).

Conclusion. The highest concentrations and the largest number of samples exceeding MAC were recorded in shops with a manual method of metal welding. It results from multicomponent nature of the raw material and the lesser degree of gas contamination during semi-automatic welding.

Keywords: welding, in-plant atmosphere, maximum allowable concentration (MAC), occupational diseases.

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

References

1. Akhaladze N.G., Polyakov A.A., Dushechkina N.B. Biologicheskii vozrast i fizicheskaya rabotosposobnost' v donozologicheskoy diagnostike rabochikh i sluzhashchikh sudostroitel'nogo predpriyatiya [Biological age and physical performance in prenosological diagnosis of workers and employees in a ship-building enterprise]. *Fiziologiya cheloveka*. 1991; 3 (17): 150 (in Russian).
2. Verbovoy A.F. *Sostoyanie neyroendokrinnoy sistemy pri pylevykh zabolevaniyakh legkikh* [Neuroendocrine system in dusty lung diseases]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Samara; 2006. 23 (in Russian).
3. Venediktov D.D. *Global'nye problemy zdavookhraneniya i puti ikh resheniya* [Global health problems and their solution]. Moscow: Meditsina; 2000. 288 (in Russian).
4. Irzhak L.I., Polyakov P.V., Oskolkova E.M. Funktsional'nye proby dlya otsenki legochnogo dykhaniya [Pulmonary function tests]. *Fiziologiya cheloveka*. 2001; 3 (27): 76–80 (in Russian).
5. Karsakova Yu.E. Otsenka biologicheskogo vozrasta u rabotnikov vrednogo proizvodstva [Assessment of the biological age in hazardous industry workers]. *Nauchno-issledovatel'skaya deyatel'nost' v klassicheskoy universitete: IvGU-2003: materialy nauchnoy konferentsii*. 19–21 fevralya 2003 g. Ivanovo [Research activity at a classical university: IvSU-2003: Proceedings of a Scientific Conference. February 19–21, 2003, Ivanovo]. Ivanovo; 2003: 80–81 (in Russian).

6. Ishekova N.I., Sidorov P.I., Solov'ev A.G. Sostoyanie regulatorynykh mekhanizmov u zhenshchin s razlichnoy massoy tela na Severe [Regulatory mechanisms in women with different body weights living in the northern regions]. *Ekologiya cheloveka*. 2001; 2: 23–25 (in Russian).
7. Kosarev V.V., Babanov S.A., Glazistov A.V. Biologicheskoe starenie organizma pri vozdeystvii fibrogennykh aerorozley [Biological body aging under exposure to fibrogenic aerosols]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2009; 4 (1): 89–91 (in Russian).
8. Kusraeva Z.S. *Otsenka professional'nogo riska pri sovremennykh metodakh elektrodugovoy svarki i rezki metallov* [Assessment of professional risk under modern methods of electric arc welding and metal cutting]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. St. Petersburg; 2011. 25 (in Russian).
9. Yushchenko K.A., Bulat A.V., Lechenko O.G., Bezushko O.N., Samoylenko N.Yu., Dovgal' D.I., Kakhovskiy N.Yu. Vliyanie sostava osnovnogo metalla i elektrodnogo pokrytiya na gigenicheskie kharakteristiki svarochnykh aerorozley [Impact of the base metal composition and electrode coating on hygienic characteristics of welding sprays]. *Avtomaticheskaya svarka*. 2009; 7: 45–50 (in Russian).
10. Bashkireva A.S. Osobennosti zabolevaemosti s vremennoy utratoy trudosposobnosti na avtotransportnykh predpriyatiyakh Kazani [Characteristics of morbidity with temporary disability at Kazan motor transport enterprises]. *Aktual'nye problemy gigieny: trudy Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii, posvyashchennoy 125-letiyu kafedry obshchey gigieny* [Topical problems of hygiene: Proceedings of the All-Russian Scientific Conference dedicated to the 125th Anniversary of the Chair of General Hygiene]. Kazan': Meditsina; 1994: 164–166 (in Russian).
11. Kutsenko S.A. *Osnovy toksikologii* [Basics of toxicology]. St. Petersburg: Foliant; 2004. 716 (in Russian).
12. Onishchenko G.G., Novikov S.M., Rakhmanin Yu.A., Avaliani S.L., Bushtueva K.A. *Osnovy otsenki riska dlya zdorov'ya naseleniya pri vozdeystvii khimicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchikh okruzhayushchuyu sredu* [Public health risk assessment under exposure to chemicals polluting the environment]. Moscow: GU NII EChIGOS im. A.N. Sysina RAMN; 2002. 408 (in Russian).
13. Demin V.F., Golikov V.Ya., Ivanov E.V. Normirovanie razlichnykh vidov riska [Rationing of various risks]. *Gigiena i sanitariya*. 2002; 6: 30–36 (in Russian).
14. Baevskiy R.M. *Prognozirovanie sostoyaniya na grani normy i patologii* [Prediction of the condition on the verge of norm and pathology]. Moscow: Meditsina; 1979. 295 (in Russian).
15. Zibarev E.V. *Sovremennye metody gigenicheskoy otsenki elektrosvarochnogo aerorozlya i profilaktika ego vrednogo vozdeystviya na organizm rabotnikov* [Modern methods of hygienic assessment of electric welding aerosol and prevention of its harmful effects on employees]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. St. Petersburg; 2006. 17 (in Russian).
16. Kurolap S.A. Geoekologicheskie aspekty monitoringa zdorov'ya naseleniya promyshlennykh gorodov [Geoecological aspects of public health monitoring in industrial cities]. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 2001; 6: 21–28 (in Russian).
17. Morozova L.B., Gazeeva I.M., Sokolova L.V. Adaptatsionnyy potentsial kak pokazatel' adaptatsionnykh vozmozhnostey organizma [Adaptation potential as an indicator of the body adaptive capabilities]. *Ekologiya cheloveka*. 2002; 1: 20–22 (in Russian).
18. Baevskiy P.M. Otsenka i klassifikatsiya urovney zdorov'ya s tochki zreniya teorii adaptatsii [Assessment and classification of health levels in terms of the adaptation theory]. *Vestnik AMN SSSR*. 1989; 8: 73–79 (in Russian).
19. Brazhkin A.V. *Nauchno-metodicheskie osnovy prognozirovaniya bezopasnykh dlya zdorov'ya naseleniya urovney khimicheskogo zagryazneniya okruzhayushchey sredy (na primere krupnogo promyshlennogo goroda)* [Scientific and methodological foundations for predicting levels of chemical environmental pollution that are safe for public health (a large industrial city – case-study)]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. St. Petersburg; 1998. 51 (in Russian).
20. Kusraeva Z.S. Professional'naya zabolevaemost' elektrosvarshchikov [Occupational morbidity in arc welders]. *Dopustimoe vozdeystvie na okruzhayushchuyu sredu i sovershenstvovanie sistemy ekologicheskoy bezopasnosti: materialy XVI mezhotraslevoy mezhdunarodnoy konferentsii* [Occupational morbidity in arc welders. Permissible environmental impact and improvement of the environmental safety system: Proceedings of the 16th Interdisciplinary International Conference]. 24–30 April 2008. St. Petersburg: Spektr; 2008: 23–25 (in Russian).

Information about the authors

Petryaeva Yuliya Sergeevna, Postgraduate student, Chair of Biology, Ecology and Nature Management, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ys.petryaeva@sollers-auto.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0920-5144>.

Ermolaeva Svetlana Vyacheslavovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Biology, Ecology and Nature Management, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: erm_iv@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7791-5001>.

For citation

Petryaeva Yu.S., Ermolaeva S.V. Sostoyanie vozdukha rabochey zony svarochnogo proizvodstva na primere Ul'yanovskogo avtomobil'nogo zavoda [In-plant welding production atmosphere: Ulyanovsk automobile plant case-study]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2020; 2: 134–144. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-134-144 (in Russian).

УДК 574.24:615.322

DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-145-156

НАКОПЛЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И МЫШЬЯКА ЛИСТЬЯМИ КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ (*URTICA DIOICA* L.)

Н.А. Дьякова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»,
г. Воронеж, Россия

Целью исследования являлось изучение загрязнения тяжелыми металлами лекарственного растительного сырья Воронежской области на примере листьев крапивы двудомной, собранных в урбо- и агроэкосистемах, испытывающих различное антропогенное воздействие.

Материалы и методы. Содержание тяжелых металлов (свинца, ртути, кадмия, никеля, меди, цинка, кобальта, хрома) и мышьяка изучалось в 51 образце листьев крапивы двудомной. Исследование проводилось методом атомно-абсорбционной спектроскопии на базе атомно-абсорбционного спектрометра МГА-915МД по фармакопейным методикам.

Результаты. Все образцы удовлетворяли требованиям нормативной документации по содержанию нормируемых тяжелых металлов (свинца, кадмия, ртути) и мышьяка.

При сравнении данных по содержанию тяжелых металлов в верхних слоях почв региона и в листьях крапивы двудомной можно отметить наличие значительных физиологических барьеров, препятствующих накоплению экотоксикантов в генеративных органах растения, что особенно заметно для таких элементов, как свинец, ртуть, мышьяк, кадмий, кобальт и хром. Оказалось, крапива двудомная способна избирательно концентрировать некоторые тяжелые металлы, входящие в активные центры ферментных систем (например, медь и цинк), в том случае, если их содержание в окружающей среде ниже некоторого жизненно важного уровня, и блокировать поступление данных элементов в листья при значительном их содержании в почвах.

Можно предполагать, что для крапивы двудомной в условиях антропогенной нагрузки, проявляющейся в техногенном загрязнении внешней среды, в результате действия отбора и адаптации к этим условиям происходит формирование эдафотипа.

Выводы. Листья крапивы двудомной незначительно накапливают токсические элементы из почв, что важно при планировании мест заготовки лекарственного растительного сырья и оценке его качества.

Ключевые слова: Воронежская область, листья крапивы двудомной, тяжелые металлы, мышьяк.

Введение. На сегодняшний день в медицинской и фармацевтической практике нашей страны применяется более 6 тыс. лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья. Значительный интерес к таким лекарственным средствам обусловлен хорошим терапевтическим эффектом и относительной безвредностью фитопрепаратов [1, 2]. Большая доля заготовок фитосырья проводится в европейской части Российской Федерации, отличающейся значительной плотностью населения, высокой активностью хозяйственной деятельности, развитием транспортных магистралей. В связи с этим возрастает актуальность исследований, касающихся влияния антропогенного загрязнения на химический состав растений [3, 4].

Синантропным видом растений, сырье которого заготавливается от дикорастущих особей, является крапива двудомная (*Urtica dioica* L.) – многолетнее, повсеместно встречающееся травянистое растение, обладающее выраженным кровоостанавливающим и поливитаминным действием. Богатый химический состав листьев растения, включающий каротиноиды, витамины группы В, К, С, хлорофилл, дубильные вещества, флавоноиды, большое количество органических и фенолкарбоновых кислот, обуславливает широкое применение крапивы двудомной в медицине и фармации. Способность накапливать фосфор, медь и цинк благодаря хорошо развитой разветвленной корневой системе определяет использование растения в качестве сырья для

высокопитательного удобрения в садоводстве, а также использование для очистки почв от тяжелых металлов [5–7].

Воронежская область является экономически значимым районом растениеводства и земледелия. При этом освоение минеральных ресурсов, активная химизация сельского хозяйства, последствия Чернобыльской аварии актуализировали вопрос снабжения пищевой промышленности безопасным и эффективным растительным сырьем. Некачественное растительное сырье и получаемые из него продукты являются источниками поступления различных экотоксикантов, в частности тяжелых металлов, в организм человека [8].

Цель исследования. Изучение загрязнения тяжелыми металлами лекарственного растительного сырья Воронежской области на примере листьев крапивы двудомной, собранных в урбо- и агроэкосистемах, испытывающих различное антропогенное воздействие.

Материалы и методы. Выбор территорий Воронежской области для сбора образцов

обусловлен особенностями воздействия человека (рис. 1): химические промышленные предприятия – на рис. 1 обозначены числами 23, 24, 28; теплоэлектроцентраль (ТЭЦ) – 27; атомная электростанция (АЭС) в г. Нововоронеж – 8; международный аэропорт им. Петра I – 30; улица г. Воронежа (ул. Димитрова) – 31; высоковольтные линии электропередач (ВЛЭ) – 9; Воронежское водохранилище – 29; малые города: г. Борисоглебск – 25, г. Калач – 26; зона значительного месторождения никелевых руд – 4; районы, находящиеся в зоне радиоактивного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС, – 5–7; районы активного ведения сельского хозяйства – 10–22; фон (для сравнения) – заповедные территории – 1–3. Также проводился отбор проб вдоль дорог разной степени загруженности: лесная зона – 32 – трасса М4 «Дон», лесостепная зона – 33 – трасса А144 «Курск – Саратов», степная зона – 34 – трасса М4 «Дон», проселочная автомобильная дорога малой загруженности – 35, железная дорога – 36.

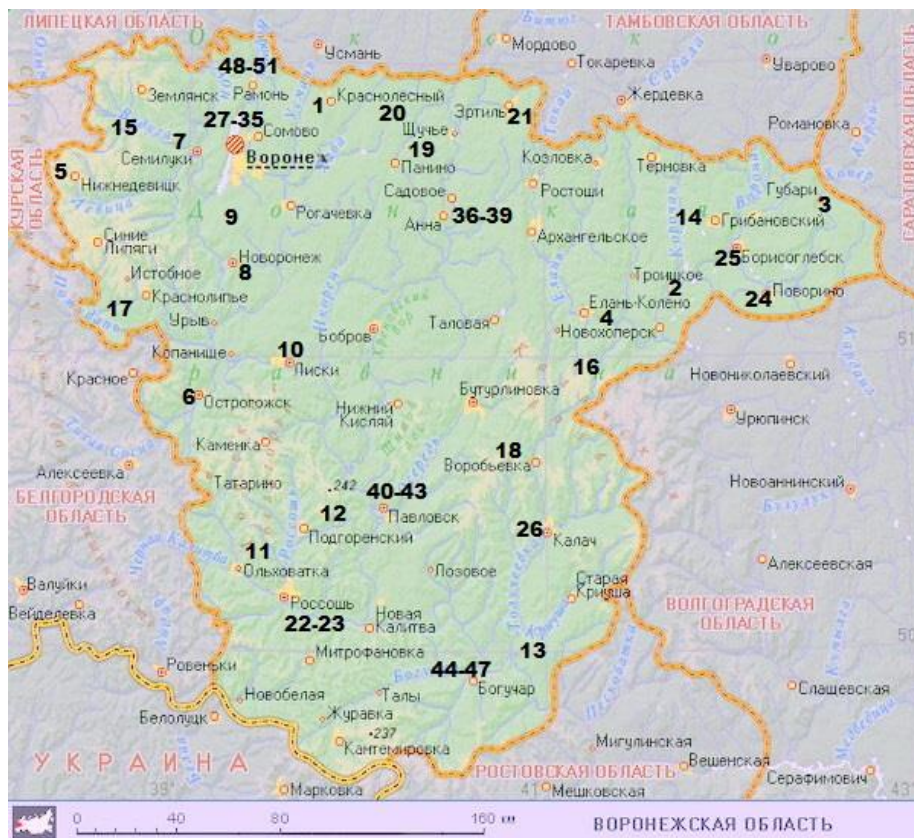


Рис. 1. Карта отбора образцов

Fig. 1. Sampling map

Анализ образцов листьев крапивы двудомной проводился на аналитическом комплексе на базе атомно-абсорбционного спектрометра МГА-915МД по фармакопейным методикам [9]. В образцах определялась концентрация наиболее токсичных элементов: свинца, мышьяка, ртути, кадмия, никеля, цинка, кобальта, хрома и меди. Каждое определение проводилось троекратно. Данные, полученные в ходе исследований, статистически обрабатывались с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. Содержание тяжелых металлов и мышьяка в образцах листьев крапивы двудомной, собранной на изучаемых территориях, представлено в табл. 1.

Содержание нормируемых фармакопейной статьей тяжелых металлов (свинца, ртути, кадмия) и мышьяка во всех образцах соответствовало требованиям [9]. Однако определяемые концентрации элементов достаточно

сильно варьировали в зависимости от места сбора образцов сырья.

Так, содержание свинца в листьях крапивы двудомной в среднем составляло 0,70 мг/кг, принимая значения от 0,29 мг/кг (для образца, собранного в Репьевском районе) до 2,76 мг/кг (для образца, собранного вблизи предприятия машиностроения ООО «Бормаш» в Повонинском районе). При этом концентрация свинца в почвах районов, в которых производился сбор образцов, составляла от 1,71 до 34,57 мг/кг [1]. Низкое накопление свинца в тканях листовой пластинки крапивы двудомной можно объяснить малой растворимостью соединений данного элемента, что может ограничивать его биодоступность для растения. Кроме того, возможно предположить наличие у растения физиологического барьера, препятствующего накоплению данного фитотоксиканта, вызывающего в большом количестве выраженное ингибирование процессов роста и развития растения [10].

Таблица 1

Table 1

Содержание тяжелых металлов и мышьяка в образцах листьев крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.)

Heavy metals and arsenic concentrations in *Urtica dioica* L. leaf tissues

№	Район сбора Sampling area	Валовое содержание элемента, мг/кг Gross content of elements, mg/kg								
		Pb	Hg	Cd	As	Ni	Cr	Co	Cu	Zn
1	Воронежский биосферный заповедник Voronezh Biosphere Reserve	0,40	0,007	0,01	0,09	1,58	1,74	0,19	5,13	17,83
2	Хоперский заповедник Khopyor Nature Reserve	0,38	0,005	-	0,07	2,56	2,21	0,34	7,78	23,86
3	Борисоглебский район Borisoglebsk district	0,37	0,005	-	0,05	1,79	1,03	0,08	7,30	32,75
4	с. Елань-Колено Village of Elan-Koleno	0,43	0,007	-	0,07	3,46	4,64	0,35	7,37	19,70
5	с. Нижнедевицк Village of Nizhnedevitsk	0,52	0,007	0,02	0,05	1,27	3,86	0,26	6,29	27,09
6	г. Острогожск Ostrogzhsk	0,50	0,007	0,01	0,08	2,54	5,12	0,10	6,70	23,06
7	г. Семилуки Semiluki	0,48	0,007	0,01	0,10	3,73	4,17	0,91	7,36	39,06
8	г. Нововоронеж Novovoronezh	0,36	0,006	0,02	0,06	1,90	2,73	0,67	8,31	26,35

№	Район сбора Sampling area	Валовое содержание элемента, мг/кг Gross content of elements, mg/kg								
		Pb	Hg	Cd	As	Ni	Cr	Co	Cu	Zn
9	ВЛЭ (Нововоронежский городской округ) High-voltage power transmission lines (Novovoronezhsky city district)	0,39	0,006	0,01	0,12	4,76	4,14	1,20	8,53	34,86
10	Лискинский район Liskinskiy district	0,47	0,008	0,02	0,06	1,12	3,85	1,05	6,26	19,08
11	Ольховатский район Olkhovatskiy district	0,36	0,007	-	0,11	3,86	5,16	0,11	7,31	34,72
12	Подгоренский район Podgorenskiy district	0,40	0,006	-	0,10	4,65	0,85	0,32	9,15	29,83
13	Петропавловский район Petrovskiy district	0,44	0,007	0,01	0,07	1,03	1,86	0,06	10,75	36,60
14	Грибановский район Gribanovskiy district	0,53	0,005	0,02	0,12	4,98	2,39	0,26	8,66	35,51
15	Хохольский район Hokholskiy district	0,46	0,006	-	0,09	5,23	4,30	0,43	11,52	32,01
16	Новохоперский район Novokhoperskiy district	0,54	0,007	-	0,11	3,10	0,96	0,09	9,31	25,17
17	Репьевский район Repyevskiy district	0,29	0,007	-	0,11	4,05	2,86	0,29	8,15	27,39
18	Воробьевский район Vorobyevskiy district	0,32	0,007	0,01	0,07	4,84	1,53	0,32	11,95	27,53
19	Панинский район Paninskiy district	0,46	0,006	0,02	0,11	4,23	6,73	0,23	8,08	36,63
20	Верхнехавский район Verkhnekhavskiy district	0,43	0,007	0,01	0,12	3,95	4,16	0,37	11,57	38,20
21	г. Эртиль Ertil	0,94	0,008	0,02	0,07	4,61	1,87	0,08	9,53	31,02
22	Россошанский район Rossoshanskiy district	0,53	0,008	0,01	0,11	4,84	3,90	0,16	7,59	36,80
23	Вблизи ОАО «Минудобрения» (г. Россошь) The area near "Minudobreniya (Rossoch)	0,45	0,008	0,01	0,25	6,35	13,80	2,87	12,08	57,98
24	Вблизи ООО «Бормаш» (г. Поворино) The area near "Bormash" (Povorino)	2,76	0,009	0,03	0,10	8,89	8,42	0,98	13,64	48,71
25	г. Борисоглебск Borisoglebsk	1,57	0,008	0,01	0,14	3,51	6,28	1,37	9,02	52,89
26	г. Калач Kalach	1,55	0,006	-	0,36	5,86	7,25	0,96	10,26	42,28

№	Район сбора Sampling area	Валовое содержание элемента, мг/кг Gross content of elements, mg/kg								
		Pb	Hg	Cd	As	Ni	Cr	Co	Cu	Zn
27	Вблизи ТЭЦ «ВОГРЭС» (г. Воронеж) The area near “VOGRES” Thermal Power Plant (Voronezh)	0,68	0,009	0,01	0,12	2,45	5,93	1,52	8,74	41,03
28	Вблизи ООО «Сибур» (г. Воронеж) The area near “Sibur” (Voronezh)	1,86	0,009	0,01	0,16	2,30	7,47	0,62	9,53	52,05
29	Вдоль водохранилища (г. Воронеж) Along the water storage reservoir (Voronezh)	0,46	0,008	0,01	0,13	3,18	1,20	0,21	7,35	26,06
30	Вблизи аэропорта Near the airport	0,89	0,009	0,01	0,16	3,39	3,62	0,59	8,34	24,76
31	Улица г. Воронеж (ул. Ленинградская) Leningrad Str. (Voronezh)	1,43	0,009	0,02	0,16	4,24	5,53	3,51	12,70	49,07
32	Вдоль трассы М4 (Рамонский район) Along the M4 Route (Ramonskiy District)	1,45	0,009	0,03	0,17	5,56	4,75	2,74	14,17	47,94
33	100 м от трассы М4 (Рамонский район) 100 m from M4 Route (Ramonskiy District)	0,83	0,009	0,02	0,15	5,10	3,94	1,02	9,83	41,06
34	200 м от трассы М4 (Рамонский район) 200 m from M4 Route (Ramonskiy District)	0,78	0,009	0,01	0,10	3,16	2,97	0,72	6,38	32,97
35	300 м от трассы М4 (Рамонский район) 300 m from M4 Route (Ramonskiy District)	0,53	0,008	0,01	0,09	3,12	3,74	0,37	7,93	31,03
36	Вдоль трассы А144 (Аннинский район) Along A144 Route (Anninskiy District)	1,83	0,009	0,02	0,13	4,70	7,35	2,53	10,86	52,05
37	100 м от трассы А144 (Аннинский район) 100 m from A144 Route (Anna district)	0,56	0,009	0,01	0,11	4,18	5,28	1,54	6,39	43,50
38	200 м от трассы А144 (Аннинский район) 200 m from A144 Route (Anninskiy district)	0,36	0,008	-	0,07	4,34	4,85	0,86	7,92	39,59

№	Район сбора Sampling area	Валовое содержание элемента, мг/кг Gross content of elements, mg/kg								
		Pb	Hg	Cd	As	Ni	Cr	Co	Cu	Zn
39	300 м от трассы А144 (Аннинский район) 300 m from A144 Route (Anninskiy District)	0,34	0,008	-	0,07	4,12	5,62	0,73	5,86	37,40
40	Вдоль трассы М4 (Павловский район) Along the M4 Route (Pavlovskiy District)	1,75	0,009	0,02	0,09	8,54	4,64	3,50	10,83	52,90
41	100 м от трассы М4 (Павловский район) 100 m from M4 Route (Pavlovskiy District)	0,62	0,008	0,01	0,09	7,22	3,92	2,85	9,38	44,00
42	200 м от трассы М4 (Павловский район) 200 m from M4 Route (Pavlovskiy District)	0,54	0,009	0,01	0,06	6,35	2,86	1,70	7,21	45,91
43	300 м от трассы М4 (Павловский район) 300 m from M4 Route (Pavlovskiy District)	0,50	0,006	-	0,06	5,35	3,59	0,75	7,37	39,27
44	Вдоль нескоростной дороги (Богучарский район) Along the non-high-speed road (Boguchar district)	0,67	0,008	0,01	0,10	4,67	2,72	0,43	7,48	28,84
45	100 м от нескоростной дороги (Богучарский район) 100 m from low-speed road (Boguchar District)	0,65	0,008	0,01	0,09	4,14	3,86	0,32	6,94	21,97
46	200 м от нескоростной дороги (Богучарский район) 200 m from low-speed road (Boguchar District)	0,56	0,006	0,01	0,09	3,57	2,27	0,16	6,01	29,64
47	300 м от нескоростной дороги (Богучарский район) 300 m from low-speed road (Boguchar District)	0,54	0,007	-	0,06	3,52	1,60	0,07	7,04	26,93
48	Вдоль железной дороги Along the railroad	1,89	0,009	0,03	0,18	5,12	4,84	0,26	14,20	47,05
49	100 м от железной дороги 100 m from the railroad	0,86	0,009	0,02	0,16	4,56	3,61	0,15	13,82	45,92
50	200 м от железной дороги 200 m from the railroad	0,78	0,008	-	0,12	3,67	2,25	0,07	12,79	41,07
51	300 м от железной дороги 300 m from the railroad	0,69	0,007	-	0,10	3,73	1,30	0,12	9,03	36,08

№	Район сбора Sampling area	Валовое содержание элемента, мг/кг Gross content of elements, mg/kg								
		Pb	Hg	Cd	As	Ni	Cr	Co	Cu	Zn
Среднее содержание элемента в сырье Average concentration of elements content in raw materials		0,70	0,007	0,01	0,11	3,83	4,01	0,83	8,98	36,27
Предельно допустимая концентрация [2] Maximum allowable concentration [2]		6,0	0,1	1,0	0,5	-				

Концентрация ртути в образцах крапивы двудомной варьировала в пределах от 0,005 до 0,009 мг/кг, что в 11–20 раз меньше установленных нормативной документацией предельно допустимых значений. Содержание элемента в почве исследуемых районов [1] значительно превышало его содержание в листьях растения. Это можно объяснить тем, что в почве ртуть образует малорастворимые соединения, которые достаточно прочно удерживаются почвенными коллоидами. Понижение фитотоксичности ртути также можно связать с наличием в растениях действующей системы инактивации токсикантов.

Содержание кадмия в сухом растительном сырье крапивы двудомной варьировало от значений ниже пределов обнаружения до 0,03 мг/кг, что в 30 раз меньше установленных фармакопейной статьей нормативов. При этом содержание кадмия в некоторых образцах верхних слоев почв рассматриваемых территорий превышало установленные нормативы и достигало значений 0,71 мг/кг. Низкую степень накопления кадмия в листьях крапивы можно объяснить тем, что кадмий является основным фитотоксичным элементом, нарушающим работу большинства ферментных и антиоксидантных систем, в связи с чем, вероятно, у растений в процессе эволюции вырабатывается механизм физиологической блокировки всасывания и проведения соединений элемента по тканям и органам растения, что является основой их выживания в условиях техногенного загрязнения окружающей среды данным элементом [11].

Содержание мышьяка в листьях крапивы двудомной также можно оценить как незначи-

тельное: средняя концентрация данного элемента в сырье составляла 0,14 мг/кг, варьировала в диапазоне 0,05–0,36 мг/кг в зависимости от места сбора и не превышала предельно допустимых значений, установленных нормативной документацией (0,5 мг/кг). При этом содержание мышьяка в верхних слоях почв было гораздо значительнее – от 0,55 до 3,81 мг/кг в разных точках сбора образцов [1]. Объяснить низкое накопление мышьяка листьями крапивы двудомной можно также малой растворимостью и подвижностью соединений данного элемента в почве, что связано с их сорбцией на поверхности органическими и минеральными коллоидами. При высоком содержании мышьяка в почве возможно его токсическое действие на растительные организмы, проявляющееся в увядании листьев, замедлении темпов роста, клеточном плазмозе. Поэтому можно предположить наличие у крапивы двудомной эволюционно выработанных биохимических механизмов, тормозящих избыточное накопление мышьяка [11, 12].

Содержание никеля в изучаемых образцах листьев крапивы двудомной варьировало в диапазоне от 1,12 до 13,80 мг/кг, при этом концентрация металла в почве составляла от 2,23 до 98,25 мг/кг. Сопоставление концентраций данного элемента в образцах растительного сырья и в верхних слоях почв [1] позволило установить, что при низком содержании никеля в почве он достаточно эффективно накапливается растением. Это указывает на некоторую физиологическую потребность крапивы двудомной в данном элементе: никель необходим растительному организму для стабилизации работы трансляционного аппарата, акти-

вазии некоторых ферментов, например трансаминазы и аргиназы. Однако при повышенном содержании элемента в почве растение резко снижает эффективность его накопления, что, по-видимому, связано с токсическим действием избытка никеля, проявляющимся в угнетении процессов фотосинтеза и транспирации [11, 13].

Анализ накопления хрома в листьях крапивы двудомной также свидетельствовал о наличии физиологического барьера. Так, содержание данного металла в разных образцах сырья варьировало от 1,03 до 13,80 мг/кг, при этом его концентрация в верхних слоях почвы составляла от 2,53 до 45,16 мг/кг [1]. Хром является фитотоксичным элементом, его повышенные концентрации способствуют уменьшению размеров листьев, задержке их роста, изменению мезоструктуры листа [14].

Накопление кобальта в листьях крапивы двудомной также указывало на наличие физиологического барьера. Так, содержание соединений кобальта в сырье варьировало от 0,07 до 3,51 мг/кг, при этом концентрация элемента в почве составляла 1,84–21,78 мг/кг [1]. Наибольшие концентрации кобальта определялись в листьях крапивы двудомной, собранной вдоль дорог и на улице г. Воронежа. Это наводит на мысль об аэрозольном загрязнении сырья данным токсикантом от выбросов автомобильного транспорта, при этом всасывание металла из почвы и накопление его в вегетативных органах, вероятно, блокируется биохимическим путем. Начальная реакция растений на избыток кобальта – межжилковый хлороз молодых листьев, связанный с подавлением митоза [11, 13].

Содержание меди в листьях крапивы двудомной можно оценить как высокое – от 5,13 до 14,20 мг/кг. В почвах изучаемых территорий концентрация меди составляла 3,30–65,38 мг/кг [1]. Концентрация металла в некоторых образцах сырья (например, в Борисоглебском районе, на территории Воронежского биосферного заповедника) превышала его содержание в почвах данных территорий, что позволяет говорить о концентрирующей способности крапивы двудомной в отношении меди. Медь повышает интенсивность фотосинтеза и образования хлорофилла, активизирует

углеводный и азотный обмены. Но высокие концентрации меди приводят к замедлению развития растения, появлению бурых пятен на нижних листьях и их отмиранию. На территориях с повышенным содержанием элемента в окружающей среде (вблизи ООО «Бормаш», ОАО «Минудобрения», вдоль автомобильных дорог) концентрация меди в отобранном сырье была в 4–5 раз ниже, чем в почвах, что также указывает на наличие физиологического барьера, препятствующего избыточному накоплению данного элемента [10, 15].

В условиях эксперимента концентрирующая активность крапивы двудомной отмечена также в отношении цинка. Содержание элемента в листьях растения изменялось от 17,83 до 57,98 мг/кг при его концентрации в почвах от 9,58 до 154,45 мг/кг [1]. Полученные результаты показывают, что при низких концентрациях цинка в окружающей среде листья крапивы двудомной накапливают металл в превосходящих его содержание в почве концентрациях (что, например, отмечалось для Воронежского биосферного заповедника, Хоперского заповедника, Борисоглебского района и др.). Это объясняется необходимостью цинка для нормального протекания обменных процессов в растении. Его физиологическая роль заключается в активации многих ферментативных реакций – он является кофактором более 300 ферментов. Однако при загрязнении окружающей среды цинком срабатывают защитные механизмы, предотвращающие накопление металла в растении в избыточном количестве, обладающем токсическим действием. Данный факт отмечался для большого числа образцов листьев крапивы двудомной, в частности отобранных на территории городов (г. Калач, г. Борисоглебск, г. Воронеж), вблизи промышленных предприятий (ООО «Бормаш», ОАО «Минудобрения», ТЭЦ «ВОГРЭС», ООО «Сибур»), а также вдоль и на ближайшем удалении от крупных автомобильных дорог и железнодорожного полотна [6, 11, 17, 18].

Заключение. Таким образом, все образцы листьев крапивы двудомной, собранные в различных по уровню антропогенного воздействия районах Воронежской области и проанализированные на предмет содержания тя-

желых металлов и мышьяка, оказались соответствующими требованиям нормативной документации. Сравнение данных по содержанию тяжелых металлов в верхних слоях почв региона и в листьях крапивы двудомной позволило говорить о наличии физиологических барьеров, препятствующих накоплению экотоксикантов в листьях крапивы двудомной, что особенно заметно для таких элементов, как свинец, ртуть, мышьяк, кадмий, кобальт и хром. Оказалось, что крапива двудомная способна избирательно концентрировать некоторые тяжелые металлы, входящие в активные центры ферментных систем (такие, как медь и цинк), в том случае, если их содержание в окружающей среде ниже некоторого жиз-

ненно важного уровня; при значительном же содержании данных элементов в почвах растение физиологически блокирует их поступление в листья.

На основании этого можно предполагать, что для крапивы двудомной в условиях антропогенной нагрузки, проявляющейся в техногенном загрязнении внешней среды, в результате действия отбора и адаптации к этим условиям происходит формирование эдафотипа.

Результаты исследований показали, что листья крапивы двудомной незначительно накапливают токсические элементы из почв, что важно при планировании мест заготовки лекарственного растительного сырья и оценке его качества.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Дьякова Н.А. Оценка экологического состояния образцов верхних слоев почв и корней одуванчика лекарственного, отобранных на территории Воронежской области. Вестник Воронежского государственного университета. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2016; 2: 119–126.
2. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Сравнение особенностей накопления основных токсических элементов цветками липы сердцевидной и пижмы обыкновенной. Вестник Воронежского государственного университета. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2017; 1: 148–154.
3. Дьякова Н.А. Эффективность и радиационная безопасность лекарственного растительного сырья подорожника большого, собранного в Центральном Черноземье. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; 3 (24): 140–143.
4. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Оценка эффективности и безопасности лекарственного растительного сырья подорожника большого, собранного в Центральном Черноземье. Вестник Воронежского государственного университета. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2018; 1: 124–131.
5. Тринеева О.В., Сливкин А.И. Исследование микроэлементного состава листьев крапивы двудомной. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. 2015; 22 (219): 169–174.
6. Сливкин А.И., Тринеева О.В. Исследования элементного состава лекарственного растительного сырья методом масс-спектрометрии (на примере листьев крапивы двудомной и плодов облепихи крушиновидной). Вестник Воронежского государственного университета. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2016; 1: 152–156.
7. Куркин В.А. Фармакогнозия. Самара: Офорт; 2004. 1180.
8. Великанова Н.А., Гапонов С.П., Сливкин А.И. Экооценка лекарственного растительного сырья в урбоусловиях г. Воронежа. LAMBERT Academic Publishing; 2013: 211.
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Т. 2. Москва: ФЭМБ; 2018. 1423.
10. Семенова И.Н., Сингизова Г.Ш., Зулкарнаев А.Б., Ильбулова Г.Ш. Влияние меди и свинца на рост и развитие растений на примере *Anethum graveolens* L. Современные проблемы науки и образования. 2015; 3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=19568> (дата обращения: 10.11.2019).
11. Немерешина О.Н., Гусев Н.Ф., Петрова Г.В., Шайхутдинова А.А. Некоторые аспекты адаптации *Polygonum aviculare* L. к загрязнению почвы тяжёлыми металлами. Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2012; 1 (33): 230–234.
12. Зайцева М.В., Кравченко А.Л., Стекольников Ю.А., Сотников В.А. Тяжелые металлы в системе почва-растение в условиях загрязнения. Ученые записки Орловского государственного университета. Сер. Естественные, технические и медицинские науки. 2013; 3: 190–192.

13. Austenfeld F.A. Zur Phytotoxizität von Nickel und Kobaltsalzen in Hydrokultur bei *Phaseolus vulgaris* L. Z. Pflanzenernähr. und Bodenkunde. Bd. 142. 1979; 6: 769–777.
14. Sharma D.S., Chatterjee C., Sharma C.P. Chromium accumulation and its effects on wheat (*Triticum aestivum* L. cv. HD 2204) metabolism. Plant. Sci. 1995; 2: 145–151.
15. Buszewski B., Jastrzebska A., Kowalkowski T. Monitoring of Selected Heavy Metals Uptake by Plants and Soils in the Area of Torun. Poland Polish Journal of Environmental Studies. 2000; 6: 511–515.
16. Cataldo D.A., Wildung R.E. Soil and plant factors influencing the accumulation of heavy metals by plants. Environ. Health Perspect. 1978; 27: 149–159.
17. Castanheiro A., DeWael K., Samson R. Urban green as indicator of metal pollution. 15th Castle Meeting New trends on Paleo, Rock and Environmental Magnetism. Dinant; 2016: 15–17.
18. Castanheiro A., Samson R., DeWael K. Magnetic- and particle-based techniques to investigate metal deposition on urban green. Science of the Total Environment. 2016; 571: 594–602.

Поступила в редакцию 17.12.2019; принята 20.03.2020.

Автор

Дьякова Нина Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». 394007, Россия, г. Воронеж, Университетская пл., 1; e-mail: Ninochka_V89@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0766-3881>.

Образец цитирования

Дьякова Н.А. Накопление тяжелых металлов и мышьяка листьями крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.). Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 145–156. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-145-156.

ACCUMULATION OF HEAVY METALS AND ARSENIC IN GREAT NETTLE (*URTICA DIOICA* L.) LEAF TISSUES

N.A. Dyakova

Voronezh State University, Voronezh, Russia

The aim of the paper was to study the heavy metal contamination of medical herbs in the Voronezh region. The authors analyzed leaf tissues of Urtica Dioica L. collected in urban and agroecosystems and exposed to various anthropogenic effects.

Materials and Methods. Heavy metal (including lead, mercury, cadmium, nickel, copper, zinc, cobalt, chromium) and arsenic concentrations were studied in 51 samples of Urtica Dioica L. leaf tissues. The research was conducted by atomic absorption spectrometry, using MGA-915MD atomic absorption spectrometer in accordance with a pharmacopoeia method.

Results. All samples met the regulatory requirements on standardized heavy metal (lead, cadmium, mercury) and arsenic concentrations.

Comparing the data on the heavy metal concentrations in Urtica Dioica L. leaf tissues and in the upper soil layers collected in the Voronezh region, the authors state that there are significant physiological barriers that prevent ecotoxicant accumulation in the generative plant tissues. It is especially evident for such elements as lead, mercury, arsenic, cadmium, cobalt and chrome. Urtica Dioica L. is able to selectively accumulate some heavy metals constituting the enzyme active sites (e.g., copper and zinc), if their environmental concentrations are below a certain vital level. The plant can also block the delivery of these elements into leaf tissues if their environmental concentrations in the soil are too high.

It can be assumed that under anthropogenic load manifested in technogenic environmental pollution a peculiar edaphic type is being formed for Urtica Dioica L. as a result of selection and adaptation to such conditions.

Conclusion. Urtica Dioica L. leaf tissues accumulate toxic elements from soils, which is important when planning the places for procuring medicinal plant material and assessing its quality.

Keywords: Voronezh region, *Urtica Dioica* L. leaf tissues, heavy metals, arsenic.

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

References

1. Dyakova N.A. Otsenka ekologicheskogo sostoyaniya obraztsov verkhnikh sloev pochv i korney oduvanchika lekarstvennogo, otobrannykh na territorii Voronezhskoy oblasti [Assessment of the ecological condition of samples of the top layers of soils and roots of dandelion medicinal selected in the Voronezh region]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2016; 2: 119–126 (in Russian).
2. Dyakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. Sravnenie osobennostey nakopleniya osnovnykh toksicheskikh elementov tsvetkami lipy serdtsevidnoy i pizhmy obyknovennoy [Comparison of accumulation characteristics of the main toxic elements by the flowers of *Tilia cordata* and *Tanacetum vulgare*]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2017; 1: 148–154 (in Russian).
3. Dyakova N.A. Effektivnost' i radiatsionnaya bezopasnost' lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya podorozhnika bol'shogo, sobrannogo v Tsentral'nom Chernozem'e [Efficiency and radiation safety of medicinal plant material of *Plantago major*, collected in the Central Black Earth Region]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2018; 3 (24): 140–143 (in Russian).
4. Dyakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. Otsenka effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya podorozhnika bol'shogo, sobrannogo v Tsentral'nom Chernozem'e [Evaluation of the efficacy and safety of medicinal plant material of *Plantago major*, collected in the Central Black Earth Region]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2018; 1: 124–131 (in Russian).
5. Trineeva O.V., Slivkin A.I. Issledovanie mikroelementnogo sostava list'ev krapivy dvudomnoy [Analysis of the microelement composition of *Urtica dioica* leaf tissues]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Meditsina. Farmatsiya*. 2015; 22 (219): 169–174 (in Russian).
6. Slivkin A.I., Trineeva O.V. Issledovaniya elementnogo sostava lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya metodom mass-spektrometrii (na primere list'ev krapivy dvudomnoy i plodov oblepikhi krushinovidnoy) [Analysis of the elemental composition of medicinal plant materials by mass spectrometry (*Urtica dioica* leaf tissues and *Hippophae rhamnoides* L. fruits)]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2016; 1: 152–156 (in Russian).
7. Kurkin V.A. *Farmakognoziya* [Pharmacognosy]. Samara: Ofort; 2004. 1180 (in Russian).
8. Velikanova N.A., Gaponov S.P., Slivkin A.I. *Ekootsenka lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya v urbousloviyakh g. Voronezha* [Ecological evaluation of medicinal plant materials in urban conditions in Voronezh]. LAMBERT Academic Publishing; 2013: 211 (in Russian).
9. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. Izdanie XIV. Tom 2. Moskva: FEMB; 2018. 1423 (in Russian).
10. Semenova I.N., Singizova G.Sh., Zulkaranaev A.B., Il'bulova G.Sh. Vliyanie medi i svintsa na rost i razvitiye rasteniy na primere *Anethum graveolens* L. [Influence of copper and lead on the growth and development of plants on the example of *Anethum graveolens* L.]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 3. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=19568> (access date: 10.11.2019) (in Russian).
11. Nemereshina O.N., Gusev N.F., Petrova G.V., Shaykhutdinova A.A. Nekotorye aspekty adaptatsii *Polygonum aviculare* L. k zagryazneniyu pochvy tyazhelymi metallami [Some aspects of *Polygonum aviculare* L. adaptation to heavy metal soil pollution]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2012; 1 (33): 230–234 (in Russian).
12. Zaytseva M.V., Kravchenko A.L., Stekol'nikov Yu.A., Sotnikov V.A. Tyazhelye metally v sisteme pochva-rastenie v usloviyakh zagryazneniya [Heavy metals in the soil-plant system under pollution]. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Estestvennye, tekhnicheskie i meditsinskie nauki*. 2013; 3: 190–192 (in Russian).
13. Austenfeld F.A. Zur Phytotoxizität von Nickel und Kobaltsalzen in Hydrokultur bei *Phaseolus vulgaris* L. *Z. Pflanzenernähr. und Bodenkunde*. Bd. 142. 1979; 6: 769–777.
14. Sharma D.S., Chatterjee C., Sharma C.P. Chromium accumulation and its effects on wheat (*Triticum aestivum* L. cv. HD 2204) metabolism. *Plant. Sci*. 1995; 2: 145–151.
15. Buszewski B., Jastrzebska A., Kowalkowski T. Monitoring of Selected Heavy Metals Uptake by Plants and Soils in the Area of Torun. *Poland Polish Journal of Environmental Studies*. 2000; 6: 511–515.

16. Cataldo D.A., Wildung R.E. Soil and plant factors influencing the accumulation of heavy metals by plants. *Environ. Health Perspect.* 1978; 27: 149–159.
17. Castanheiro A., DeWael K., Samson R. Urban green as indicator of metal pollution. *15th Castle Meeting New trends on Paleo, Rock and Environmental Magnetism*. Dinant; 2016: 15–17.
18. Castanheiro A., Samson R., DeWael K. Magnetic- and particle-based techniques to investigate metal deposition on urban green. *Science of the Total Environment*. 2016; 571: 594–602.

Received 17 December 2019; accepted 20 March 2020.

Information about the author

Dyakova Nina Alekseevna, Candidate Sciences (Biology), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology, Voronezh State University. 394007, Russia, Voronezh, Universitetskaya Square, 1; e-mail: Ninochka_V89@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0766-3881>.

For citation

Dyakova N.A. Nakoplenie tyazhelykh metallov i mysh'yaka list'yami krapivy dvudomnoy (*Urtica dioica* L.) [Accumulation of heavy metals and arsenic in great nettle (*Urtica Dioica* L.) leaf tissues]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 2: 145–156. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-145-156 (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