

ISSN 2227-1848 (Print)  
ISSN 2687-1637 (Online)



# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№1  
—  
2021



### 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 (печатная версия)  
ISSN 2687-1637 (электронная версия)

**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 30.03.2021.  
Дата выхода в свет 22.04.2021.

Формат 60×84 1/8.  
Усл. печ. л. 18,3. Тираж 500 экз.  
Заказ № 9 /

# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 1**  
**2021**

**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 (Пушкино, 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, 2021

\* 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 (Print)  
ISSN 2687-1637 (Online)

**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 30.03.2021.  
Date of the press 22.04.2021.

Format 60×84 1/8.  
Print. page 18,3.  
Circulation is 500 copies.  
Order No. 9 /

# ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

**№ 1**  
**2021**

**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, Italy)  
P.L. Antignani (Rome, Italy)  
E.S. Belozero (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. Krivoshekov (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

|  |            |
|--|------------|
| <b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА .....</b>  | <b>6</b>   |
| Криштоп В.В., Румянцева Т.А., Никонорова В.Г.<br>НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ<br>ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОПЕРФУЗИИ .....  | 6          |
| Гердт А.М., Шутков А.М., Белова Л.А., Губарева Е.А.<br>ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК<br>У БОЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОМ .....   | 26         |
| Павлова В.А., Павлов Д.А., Машин В.В.<br>ДИНАМИКА ПРОЯВЛЕНИЙ КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ<br>ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ НА ФОНЕ ВЕРТИКАЛИЗАЦИИ .....  | 39         |
| Марковцева М.В., Згуральская Е.Н.<br>ПРЕДИКТОР ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКИМ<br>ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ .....  | 50         |
| Серов В.А., Гноевых В.В., Серова Д.В., Сакаева Э.Р.<br>ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА<br>СОВРЕМЕННОГО ОБЩЕСТВА .....  | 57         |
| Неретин Е.Ю., Садреева С.Х.<br>«ИСТИННАЯ» ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ<br>МАСШТАБНОЙ ТРЕХДНЕВНОЙ КАМПАНИИ ПО РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ<br>В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ ЦЕНТРЕ .....                           | 71         |
| Воротников И.М., Разин В.А., Ламзин И.М., Хапман М.Э.<br>АНЕМИЯ И ЛАТЕНТНЫЙ ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У АКТИВНЫХ ДОНОРОВ ПЛАЗМЫ .....   | 84         |
| Давыдкин В.И., Ипполитов И.Ю., Кисткин А.И., Чарышкин С.А.<br>КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОТКРЫТЫМИ<br>ПЕРЕЛОМАМИ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ .....   | 92         |
| Чарышкин А.Л., Кешян Э.А.<br>СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ КОЛОСТОМЫ У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ<br>ОБТУРАЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ .....  | 98         |
| <b>ФИЗИОЛОГИЯ .....</b>  | <b>105</b> |
| Райлян А.Л., Томилова Е.А., Сапоженкова Е.В., Галиева Г.Д.<br>КРИТЕРИИ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА<br>У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТИПОВ КОНСТИТУЦИИ .....                                     | 105        |
| Кеберле С.П., Селина А.А., Чудинова О.В., Эверт Л.С.<br>ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ<br>У ШКОЛЬНИКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ОНЛАЙН-ПОВЕДЕНИЯ .....  | 114        |
| Вокина В.А.<br>ВЛИЯНИЕ СТРЕССА РАННЕГО ПЕРИОДА ЖИЗНИ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ<br>ОРГАНИЗМА К ДЕЙСТВИЮ АНТИДЕПРЕССАНТОВ .....  | 123        |
| Дурицкий М.Н., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Кит О.И.<br>ОСОБЕННОСТИ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА В КОРКОВОМ ВЕЩЕСТВЕ ПОЧЕК<br>ПРИ ИШЕМИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕПЕРФУЗИЕЙ ОДНОЙ ИЗ НИХ<br>(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) ..... | 133        |
| <b>ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ .....</b>  | <b>143</b> |
| Голоднова Д.А., Благовещенская Н.В., Маркевич М.П.<br>АЭРОПАЛИНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЛЕРГЕННЫХ РАСТЕНИЙ<br>В ЦЕЛЯХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПОЛЛИНОЗОВ В Г. УЛЬЯНОВСК .....                           | 143        |

# CONTENTS

|  |            |
|--|------------|
| <b>CLINICAL MEDICINE .....</b>   | <b>6</b>   |
| <b>Crishtop V.V., Rummyantseva T.A., Nikonorova V.G.</b><br>NEUROPROTECTIVE EFFECT OF THYROID HORMONES IN CEREBRAL<br>HYPOPERFUSION .....                                  | 6          |
| <b>Gerdt A.M., Shutov A.M., Belova L.A., Gubareva E.A.</b><br>PROGNOSTIC VALUE OF ACUTE KIDNEY INJURY IN STROKE PATIENTS .....   | 26         |
| <b>Pavlova V.A., Pavlov D.A., Mashin V.V.</b><br>DYNAMICS OF CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY IN PATIENTS<br>WITH ISCHEMIC STROKE DURING VERTICALIZATION .....                 | 39         |
| <b>Markovtseva M.V., Zgural'skaya E.N.</b><br>PREDICTORS OF OVERALL SURVIVAL IN MEN WITH CHRONIC<br>LYMPHOCYTIC LEUKEMIA .....   | 50         |
| <b>Serov V.A., Gnoevykh V.V., Serova D.V., Sakaeva E.R.</b><br>COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AS AN URGENT PROBLEM<br>OF MODERN SOCIETY .....                                | 57         |
| <b>Neretin E.Yu., Sadreeva S.Kh.</b><br>"TRUE" INCIDENCE OF SKIN MELANOMA, BASED ON A MASSIVE<br>3-DAY EARLY DIAGNOSIS CAMPAIGN IN A BIG INDUSTRIAL CITY .....             | 71         |
| <b>Vorotnikov I.M., Razin V.A., Lamzin I.M., Khapman M.E.</b><br>ANEMIA AND LATENT IRON DEFICIENCY IN FREQUENT PLASMA DONORS.....  | 84         |
| <b>Davydkin V.I., Ippolitov I.Yu., Kistkin A.I., Charyshkin S.A.</b><br>CLINICAL RESULTS OF TREATING PATIENTS WITH COMPOUND<br>LOWER LEG FRACTURES .....                   | 92         |
| <b>Charyshkin A.L., Keshyan E.A.</b><br>METHOD OF STOMA FORMATION IN PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL<br>OBSTRUCTION.....  | 98         |
| <b>PHYSIOLOGY .....</b>  | <b>105</b> |
| <b>Raylyan A.L., Tomilova E.A., Sapozhenkova E.V., Galieva G.D.</b><br>CRITERIA FOR COMPREHENSIVE OVERWEIGHT ASSESSMENT IN WOMEN<br>WITH DIFFERENT SOMATOTYPES.....        | 105        |
| <b>Keberle S.P., Selina A.A., Chudinova O.V., Evert L.S.</b><br>FUNCTIONAL STATE OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN STUDENTS<br>WITH VARIOUS ONLINE BEHAVIORAL PATTERNS.....     | 114        |
| <b>Vokina V.A.</b><br>IMPACT OF EARLY LIFE STRESS ON ANTI-DEPRESSANT SENSITIVITY .....   | 123        |
| <b>Duritskiy M.N., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Kit O.I.</b><br>DURING ISCHEMIA WITH SUBSEQUENT REPERFUSION OF ONE KIDNEY<br>(EXPERIMENTAL STUDY) .....               | 133        |
| <b>GENERAL BIOLOGY.....</b>  | <b>143</b> |
| <b>Golodnova D.A., Blagoveshchenskaya N.V., Markevich M.P.</b><br>AEROPALINOLOGICAL STUDY OF ALLERGENIC PLANTS:<br>POLLINOSIS PREDICTION AND PREVENTION IN ULYANOVSK ..... | 143        |

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.831-005.4:616.441

DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-6-25

## НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОПЕРФУЗИИ

В.В. Криштоп<sup>1</sup>, Т.А. Румянцева<sup>2</sup>, В.Г. Никонорова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО»,  
г. Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Ярославль, Россия;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия им. Д.К. Беляева»,  
г. Иваново, Россия

*Клинические исследования демонстрируют, что снижение концентрации тиреоидных гормонов в крови в пределах эутиреоза ассоциировано с большими показателями летальности, объема повреждения, тяжести и худшим прогнозом восстановления утраченных функций как минимум на протяжении одного года после инсульта головного мозга. Это подтверждается экспериментальными работами, демонстрирующими нейропротекторную роль тиреоидных гормонов в животных моделях церебральной гипоперфузии: двусторонней перевязки общих сонных артерий и окклюзии средней мозговой артерии. Показано, что тиреоидные гормоны способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Их ядерные эффекты в нервной ткани опосредованы рецепторами TRα и TRβ. Тиреоидные гормоны обеспечивают астроцитарную дифференцировку, снижают пролиферацию и астроглиоз, повышают поглощение глутамата астроцитами, снижая эксайтотоксичность и стимулируя синтез АТФ, подавляют экспрессию aquaporin-4 (AQP4), снижая риск отека головного мозга. Также они снижают тоническую ГАМК-передачу сигналов в перинфарктной области и увеличивают синтез нейротрофических факторов BDNF и GDNF; обладают антиапоптотическим эффектом. Благодаря наличию TRα1-рецепторов на нейрональных стволовых клетках субгранулярной зоны гиппокампа и субвентрикулярной зоны тиреоидные гормоны обладают способностью смещать баланс между нейрогенезом и олигодендрогенезом в сторону нейрогенеза как у интактных животных, так и при церебральной гипоперфузии. Негеномные эффекты тиреоидных гормонов инициируются на рецепторах в плазматической мембране, в цитоплазме или в митохондриях, в результате активизируется миграция эндотелиальных клеток и ангиогенез. Таким образом, структурно-функциональное состояние щитовидной железы в пределах нормы реакции ассоциировано с нейропластичностью, что позволяет использовать уровень тиреоидных гормонов в качестве предиктора тяжести заболеваний, сопровождающихся церебральной гипоперфузией. Также тиреоидные гормоны можно рассматривать в качестве прототипов нейропротекторных лекарственных средств.*

**Ключевые слова:** инсульт, тиреоидные гормоны, церебральная гипоперфузия, щитовидная железа, нейроны, нейроглия, ангиогенез, нейромедиаторы.

**Введение.** В клинической практике часто токсичность и фармакокинетический профиль кандидатов в лекарственные препараты – синтетических лекарственных средств – не позволяет преclinicalному успеху трансформироваться в доказанную клиническую эффектив-

ность и безопасность для пациента [1]. Поэтому внимание исследователей привлекают эндогенные нейропротекторные биоактивные вещества и гормоны. Из последних на сегодняшний день наиболее изученными нейропротекторами являются эстрогены [2]. Тем не

менее крупные клинические испытания не продемонстрировали эффект эстроген-терапии как профилактики инсульта [3]. В связи с этим растет актуальность поиска нейропротекторных эффектов других гормонов.

Известно, что в реализации реакций стресса и компенсации участвуют центральные и периферические звенья стрессовой системы [4]. Большое значение в формировании стресслимитирующих систем имеют гормоны щитовидной железы [5–8], которая играет важную роль при воздействии целого ряда стрессоров – теплового [9], холодового [10, 11], геморрагического [12, 13], нейрогенного и радиационного [14], хронического психоэмоционального [15, 16]. Доказано, что антистрессорный эффект тиреоидных гормонов связан со стимуляцией ими локальных стресслимитирующих систем – белков теплового шока [17], антиоксидантных ферментов [6], простагландинов [18], а также с минимизацией лизосомальной дисфункции и активизацией экспрессии генов раннего ответа [19]. Большая часть тиреоидных гормонов, поступающих в мозг, проникает в него через гематоэнцефалический барьер при помощи специальных белков-переносчиков, и только около 20 % – через ликворо-нейтральный из спинномозговой жидкости [20, 21].

**Цель исследования.** Оценить клеточно-функциональные корреляции структур головного мозга и щитовидной железы в условиях церебральной гипоперфузии.

Основу работы составили оригинальные статьи и обзорные работы, размещенные в наукометрических базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary за последние 20 лет.

В 2003 г. впервые было показано, что у пациентов с сахарным диабетом инсульт в значительной степени ассоциирован со снижением медианных значений тиреотропина (ТТГ) в крови [22]. Многие исследователи проявили значительный интерес к сделанному открытию, поскольку оно затрагивало один из новых, до того момента не известных путей воздействия на головной мозг в условиях церебральной гипоперфузии, что в свою очередь позволяло надеяться на создание принципиально новых лекарственных препаратов и схем лечения инсульта. Актуальность этого

открытия связана с тем, что на сегодняшний день единственным эффективным методом лечения острого ишемического инсульта является восстановление церебрального кровотока методом системного или локального тромболиза [23]. Однако проведение тромболитической терапии возможно только в пределах узкого (3,0–3,5 часа) терапевтического окна. Кроме того, данный метод лечения сопряжен с относительно высоким риском геморрагических осложнений, массой технических и организационных трудностей [24].

*Диагностическая роль тиреоидных гормонов при ишемии головного мозга.* В 2006 г. было продемонстрировано, что наличие клинической картины гипотиреоза при развитии острого ишемического инсульта (гипотиреоидная группа пациентов) ассоциировано с менее выраженным неврологическим дефицитом (выраженность неврологического дефицита по Скандинавской шкале инсульта (SSS) 45–58) – 76,9 % против 39,2 % (в гипергруппе) и 38,7 % ( $p=0,02$ ) (в группе с эутиреоидным статусом) ( $p=0,02$ ), а также с лучшими результатами лечения на протяжении одного года и более низкими показателями летальности и инвалидности [25]. На этом этапе исследователи объясняли выявленную закономерность адаптацией к сниженному энергообмену, «эндогенной предварительной подготовкой».

Однако со временем стали появляться многочисленные данные, говорящие об обратном. Было выявлено, что у женщин заболевания щитовидной железы являются факторами развития ишемического инсульта [26]. Более того, было показано, что низкое значение трийодтиронина (Т3) при поступлении в стационар связано с тяжестью инсульта [27] и худшим прогнозом восстановления утраченных функций [28], а также большей летальностью в течении как минимум одного года [29] и тяжелой инвалидностью [30]. Низкий уровень Т3 был ассоциирован с худшими исходами спустя 3 мес. после инсульта и худшими результатами тромболитической терапии [31]. Положительный эффект высоких концентраций Т3 сохранился даже тогда, когда исследователи исключили влияние таких значимых для положительного исхода факторов, как молодой возраст, раннее начало лечения и пол



[32], сопутствующую патологию, включая ишемическую болезнь сердца, курение, и состояние клубочковой фильтрации почек [33].

Поскольку Т3 является биологически активной формой тиреоидных гормонов щитовидной железы с активностью, значительно превышающей тетраидтиронин (Т4), то доминировавшая до этого концепция структурного следа – адаптации к гипоенергетическому состоянию – должна быть модифицирована. Аналогичные результаты, говорящие о положительном влиянии высоких уровней Т3 на исход ишемического инсульта, были получены и отечественными авторами [34], которыми подчеркивается, что для развития негативного сценария ишемического инсульта достаточно, чтобы снижение уровня Т3 крови не выходило за пределы диапазона нормы, но только лишь отклонялось от средних значений в меньшую сторону [35]. Таким образом, среди исследователей сложился консенсус, что синдром низкого Т3 у пациентов с острым инсультом является эффективным прогностическим фактором более высокой исходной степени тяжести инсульта, худшего функционального исхода и более высокого общего риска смертности [36].

При обобщении результатов исследований последних 20 лет было показано, что более низкие уровни Т3 и более высокие показатели тироксина являются предикторами худших исходов [37]. В связи с этим ученые начали исследовать тиреотропный гормон (ТТГ). Было продемонстрировано, что более высокие уровни ТТГ в контрольном диапазоне нормальных значений этого гормона у пациентов, поступающих в стационар с острым инсультом, могут снизить риск развития инсульта. При этом подчеркивается необходимость дальнейших исследований с акцентом на клинические последствия, связанные с различиями в эутиреоидном диапазоне гормон-продуцирующей функции щитовидной железы и гипоталамогипофизарной системы ее регуляции [38]. Также высокие уровни ТТГ при поступлении были ассоциированы с лучшим функциональным исходом при выписке, оцененным по модифицированной шкале Ранкина [39].

В 2017 г. проведенный на основе многочисленных оригинальных исследований мета-анализ продемонстрировал, что лучшие исходы ассоциированы с высоким ТТГ (вне зависимости от уровня других тиреоидных гормонов) и средним или высоким Т3 [40].

Таким образом, на основании оценки клинических данных было выдвинуто несколько гипотез, объясняющих влияние тиреоидных гормонов на исходы инсульта.

*Т4 как предиктор тяжести инсульта.* Во-первых, у пациентов с инсультом и нераспознанным гипотиреозом притуплена стресс-реакция, что, вероятно, обусловлено пониженной чувствительностью рецепторов к адренергической стимуляции и хроническим гипометаболизмом, что придает нейронам большую устойчивость к церебральной гипоперфузии [40]. Во-вторых, повышенное системное сосудистое сопротивление, вызванное ростом ригидности стенки артерий [41] и ускоренным атеросклерозом, которому способствует нарушенная эндотелийзависимая вазодилатация (вызванная сниженной доступностью оксида азота) [42], может обусловить развитие сублетальной ишемии. Длительное воздействие сублетальной ишемии может инициировать ангиогенез и стимулировать формирование коллатеральных сосудов, делая поврежденные ткани более устойчивыми к острым ишемическим атакам [43].

*Т3 как предиктор тяжести инсульта.* Во-первых, повышенный Т3 оказывает нейропротекторное действие при эксайтотоксичности путем увеличения поглощения глутамата астроцитами мозжечка, при этом некоторые исследования *in vitro* демонстрируют повышение жизнеспособности нейронов при стимуляции глутаматом астроцитов, обработанных Т3 [44]. Во-вторых, Т3 необходим для генерации и созревания новых нейронов и аксональной миелинизации, следовательно, низкие уровни Т3 могут вызывать подавление эндогенных механизмов восстановления головного мозга после ишемического инсульта [28, 45].

В литературе имеются указания на связь состояния щитовидной железы с когнитивными нарушениями, возникающими после острой ишемии головного мозга [46, 47], и ис-



ходом этой патологии [39]. Также продемонстрировано, что уровни сывороточного ТЗ при поступлении пациента с ишемическим инсультом в больницу, а также в конце курса реабилитации могут предсказать симптомы депрессии [48] и снижение когнитивных функций больного [49]. Интересно, что у взрослых среднего возраста без явной дисфункции щитовидной железы низкий уровень ТТГ связан с худшими показателями тестов на развитие когнитивных способностей [50].

*Экспериментальные доказательства участия тиреоидных гормонов в развитии церебральной гипоперфузии.* В экспериментальной модели церебральной гипоперфузии при двусторонней перевязке общих сонных артерий было показано, что через 7 и 14 сут после операции ТЗ способен оказывать защитное влияние на нейроны гиппокампа, снижая их апоптоз и усиливая экспрессию Bcl-2 [51]. Нейропротекторный эффект ТЗ также показан в модели окклюзии средней мозговой артерии (МСаО) при ишемическом инсульте головного мозга [52]. Так же было продемонстрировано, что острое введение Т4 после инсульта оказывает нейропротекторный, антиапоптотический и противовоспалительный эффекты по крайней мере в течение первых 24 ч [53]. Кроме того, ежедневные введения Т4 до моделирования инсульта уменьшают повреждение пирамидальных нейронов в гиппокампе в первый, второй и третий дни после инсульта [54]. После формирования модели МСаО внутрибрюшинная инъекция Т4 (11 мкг/кг) через 24 ч после инсульта снизила объем кортикального и стриатального инфаркта, что сопровождалось снижением экспрессии GFAP, Iba-1, РКС и МАРК 1/2 [55]. Внутрибрюшинное введение ТЗ в дозе 12 мкг/кг через 1 ч после черепно-мозговой травмы уменьшило размер поражения и снизило нейровоспаление [56]. Аналогично внутрибрюшинное введение производных тироксина, 3-йодтиромина (эндогенного продукта декарбоксилирования и дейодирования трийодтиронина при помощи дейодиназ) и тиромина в дозе 50 мг/кг через 1 ч после МСаО также уменьшало объем инфаркта у мышей [57].

В исследованиях Р.В. Янковича [58–60] и В.Я. Березовского [61] показано увеличение

высоты тироцитов, снижение индекса накопления коллоида и уменьшение ширины прослоек междолевой и межфолликулярной соединительной ткани в щитовидной железе под воздействием ежедневной прерывистой нормобарической гипоксии на протяжении 28 сут.

Такие противоположные точки зрения могут объяснить работы Е.В. Васильевой [62, 63], в которых установлено, что влияние прерывистой гипобарической гипоксии на протяжении месяца сопровождается фазовыми морфофункциональными и гормональными изменениями активности органа. В первые дни (1–7-е сут) отмечаются реактивные изменения в щитовидной железе и повышение ТЗ и Т4 в сыворотке крови; на 15–30-е сут в щитовидной железе преобладают репаративные процессы, снижается уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови.

Показано, что на 28-е сут моделирования гипотиреоза происходит достоверное уменьшение количества нервных клеток на 1 мм<sup>2</sup> и площади ядер нервных клеток коры больших полушарий головного мозга крысы. Эти эффекты снижаются при применении антиоксидантов [64, 65]. Указанные изменения сопровождаются угнетением йодтрансформационной функции [66], перестройкой гемомикроциркуляторного русла – утолщением базальных мембран, дистрофией и пикнозом ядер эндотелиоцитов, разрастанием периваскулярной соединительной ткани на фоне дилатации сосудов [67, 68]. Очевидно, что эта периодизация может смещаться. Так, например, в модели очагового ишемического инсульта уровни тиреоидных гормонов снижаются в течение не менее 2 нед. [69]. Это соответствует результатам, полученным у пациентов, перенесших инсульт [25, 70].

Исследования на животных позволили выявить фундаментальные механизмы протективного эффекта тиреоидных гормонов при церебральной гипоперфузии.

*Нейроглия.* Интерес представляют межсистемные параллели, обусловленные наличием чувствительного к тиреоидным гормонам рецепторного аппарата астроцитов и микроглии головного мозга [69, 71]. Клеточные эффекты тиреоидных гормонов опосредуются рецепторами TR $\alpha$  и TR $\beta$ . Эти рецепторы относятся к

семейству ядерных и функционируют как индуцибельные факторы транскрипции [72]. Каждый из рецепторов тиреоидных гормонов экспрессируется во множестве изоформ. TR $\alpha$  и TR $\beta$  кодируются соответствующими генами: TRHA (ген тиреоидных гормонов  $\alpha$ ) и TRHB (ген тиреоидных гормонов  $\beta$ ), которые располагаются на хромосомах 17 и 3 [73]. В условиях церебральной гипоперфузии в ядре инфаркта со стороны активированных макрофагов и микроглии наблюдается экспрессия исключительно TR $\alpha$ 1. Астроциты слабо экспрессируют ядерный TR $\alpha$ 1 внутри и вокруг инфаркта наряду с сильной экспрессией TR $\beta$ , ограниченной астроцитарным рубцом [69]. Механизмы астроцитопосредованных эффектов тиреоидных гормонов разнообразны. Во-первых, в ряде исследований показано, что тиреоидные гормоны способствуют астроцитарной дифференцировке [74], а в условиях закрытой черепно-мозговой травмы [75] или очаговой ишемии [53] введение T4 снижает пролиферацию астроцитов. Во-вторых, тетрайодтиронин способен контролировать поглощение астроцитарного глутамата [44], снижая эффекты эксайтотоксичности, или высвобождение нейротрофических факторов [76]. В-третьих, потенцируется стимулирующее влияние P2Y1-рецепторов по отношению к синтезу АТФ в астроцитах, благодаря чему достигается нейропротекторный эффект. Потенцирование обеспечивается стимуляцией окисления жирных кислот в астроцитарных митохондриях с выработкой большого количества АТФ, которая в частично компенсирует гипоксические нарушения в метаболизме нейронов [77]. В-четвертых, T3 подавляет экспрессию водных каналов aquaporin-4 (AQP4). Последние были обнаружены в отростках астроцитов. В условиях цитотоксического отека они способствуют накоплению воды, запуская один из патологических механизмов в начале ишемического инсульта. Это является еще одним аспектом нейропротекторного, противоотечного механизма, выявленного при преходящей окклюзии средней мозговой артерии (t-MCAO) [78].

*Нейроны.* Нейроны вокруг инфаркта экспрессируют в основном TR $\alpha$ 1 и в меньшей степени TR $\beta$ . Также растет экспрессия TR $\beta$  в

области узлов Ранвье [69]. Очевидно, рост экспрессии имеет компенсаторный, защитный характер. In vivo было продемонстрировано, что длительное введение T3 после фокального инсульта снижает степень утраты сенсомоторной функции, увеличивает уровни синапто-tagмина 1 и 2 и постсинаптической субъединицы GluR2 в рецепторах AMPA в перинфарктной области; увеличивает плотность дендритов в перинфарктной и контралатеральной области и уменьшает тоническую ГАМК-передачу сигналов в перинфарктной области. Кроме того, in vitro было показано, что T3 модулирует баланс внутренних токов глутаматных лигандуправляемых каналов нейронной мембраны и снижает уровни синаптоtagмина в условиях недостатка церебральной гипоперфузии [79].

*Нейромедиаторы.* Экспериментальные исследования связывают передачу сигналов тиреоидных гормонов с нейропротекцией после ишемии посредством увеличения нейротрофических факторов и поддержки путей выживания [53]. При экспериментальной МСАО с последующей 24-часовой реперфузией T4 подавляет активацию астроцитов и микроглии, увеличивает экспрессию нейротрофических факторов (BDNF, GDNF) и изменяет связанные с воспалением прооксидантные ферменты (iNOS и COX-2) в ишемизированных тканях головного мозга [54].

*Нейральные стволовые клетки.* Классическими исследованиями продемонстрирована важность тиреоидных гормонов для развивающегося мозга. Последние данные демонстрируют, что их значение сохраняется и для сформированного головного мозга и связано с наличием TR $\alpha$ 1-рецепторов на нейрональных стволовых клетках субгранулярной зоны (SGZ) гиппокампа и субвентрикулярной зоны (SVZ) [80]. В обеих нишах тиреоидные гормоны обладают способностью смещать баланс между нейрогенезом и олигодендрогенезом в сторону нейрогенеза, что справедливо как при физиологическом нейрогенезе, так и при нейропатологии [81]. Крайне вероятной точкой приложения этих эффектов выглядят митохондрии, активация которых наблюдается в клетках, принимающих нейрональный фенотип под влиянием тиреоидных гормонов [21].

*Ангиогенез.* Негеномные эффекты тиреоидных гормонов инициируются на рецепторах в плазматической мембране, цитоплазме или митохондриях и не требуют взаимодействия ядерных рецепторов гормонов щитовидной железы (TRs) с их первичным лигандом Т3. Рецепторы, участвующие в негеномных действиях, могут иметь или не иметь структурную гомологию с TR [82]. Активация рецепторов плазматических мембран, расположенных на внеклеточном домене интегрин  $\alpha V\beta 3$ , действует митогенактивируемую протеинкиназу (МАРК) – ERK1/2, которая служит для трансдукции сигнала, и локализованные в цитоплазме изоформы ядерных рецепторов (TR $\beta$ 1 и дериваты TR $\alpha$ 1). В результате активизируется транскрипция специфических генов факторов роста сосудов, которые усиливают экспрессию рецепторов фактора роста эндотелия сосудов, интенсифицируя миграцию эндотелиальных клеток и их предшественников по градиенту концентрации витронектина [83]. Важной точкой приложения в этом механизме являются мезенхимальные стволовые клетки, в которых Т3 и Т4 увеличивают экспрессию проангиогенных генов, что обуславливает их рост и приводит к миграции и пролиферации, а также дифференцировке клеток, что в сумме усиливает ангиогенез [84].

Изучалась и обратная зависимость – состояние структур головного мозга при гипофункции щитовидной железы [85]. Одним из механизмов может быть влияние тиреоидных гормонов на состояние сердечно-сосудистой системы и гемодиализацию, которая классически рассматривается в качестве центрального механизма циркуляторной гипоксии головного мозга [86–88]. В качестве дополнительных протекторных механизмов тиреоидных гормонов предлагается прямой антиапоптотический и противовоспалительный эффект [51, 53] и противоотечное действие [78]. О гипофункции щитовидной железы у больных с начальными проявлениями хронической ишемии головного мозга свидетельствуют и данные Г.М. Авдей и М.В. Сметаниной [89, 90]. Следует отметить, что в исследованиях, посвященных влиянию перманентной гипоксии головного мозга, упоминается о гипофункциональном состоянии щитовидной

железы [69]. Начиная с первых суток гипоксического воздействия, авторами отмечается снижение продукции Т4, увеличение просвета капилляров, очаговый диапедез, интерстициальный отек, одновременно происходит увеличение численной плотности функционирующих сосудов [91–93]. В наших исследованиях возникновение структурных коррелятов гипофункционального состояния органа зафиксировано спустя неделю после двусторонней перевязки общих сонных артерий, используемой в качестве модели церебральной гипоперфузии [94]. Длительное воздействие гипоксии, приводящее к гипофункции органа, может сопровождаться снижением резервных возможностей гипофизарно-надпочечниковой системы и формированием состояния незавершенной адаптации [95]. О гипофункции органа при гипоксии другого генеза – при кровопотере – свидетельствует и работа С.А. Мозерова [96], а также данные о снижении концентрации тиреоидных гормонов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [97, 98].

Вместе с тем существуют типологические особенности, определяющие роль щитовидной железы при повреждении структур головного мозга. Так, в исследовании Е.В. Коплик показано, что выключение базомедиальной миндалины у животных с высоким уровнем стрессоустойчивости повышает уровень тироксина (на 21 %) и, наоборот, снижает его у животных с низким уровнем стрессоустойчивости (на 51 %) [99]. В условиях церебральной гипоперфузии животные с высокой стрессоустойчивостью по сравнению с животными с низкой стрессоустойчивостью характеризуются большей высотой тиреоидного эпителия и удельной площадью перифоликулярных гемокapилляров, а также более высокими показателями средней площади тучных клеток [100]. Кроме того, у животных с высоким уровнем когнитивных способностей при церебральной гипоперфузии спустя 2–3 мес. в щитовидной железе отмечается большее снижение активности сосудистого русла и тучных клеток, чем у животных с низким уровнем когнитивных способностей [101]. Хронологически у животных с высоким уровнем когнитивных способностей это ассоциировано со вторым интервалом летальности, наблюдаемой

после двусторонней перевязки общих сонных артерий [102].

**Заключение.** Таким образом, ряд клинических и экспериментальных исследований убедительно демонстрирует нейропротекторный эффект тиреоидных гормонов при развитии церебральной гипоперфузии и восстановлении после ее последствий. Точками приложения этих гормонов является широкий спектр механизмов нейропластичности сформированного головного мозга: выживаемость, миграция и направление дифференцировки нейрональных стволовых клеток, ангиогенез, синтез нейромедиаторов и передача сигнала в нейрональных сетях. Это позволяет сформулировать гипотезу тиреоидного профиля нейрорегуляции, вероятно, оказывающего влияние как на клеточные механизмы, так и на высшую нервную деятельность сформированного головного мозга. Можно предполагать, что такие характеристики, как стрессоустойчивость, когнитивные способности индивида

и другие, могут быть связаны с альтернативными стратегиями тиреоидной регуляции. В пользу этого предположения косвенно свидетельствует наличие двух типов рецепторов к тиреоидным гормонам у астроцитов и нейронов ( $TR\alpha$  и  $TR\beta$ ) с особенностями экспрессии и связанных с ними реакций, а также особенности структурно-функциональных перестроек щитовидной железы у особей с разным уровнем стрессоустойчивости при церебральной гипоперфузии.

Остаются нерешенными вопросы: почему гиподисфункциональное состояние щитовидной железы ассоциировано с худшим прогнозом, является ли это следствием повреждения гипоталамо-гипофизарной оси регуляции, церебральной гипоперфузией структур головного мозга, или, наоборот, снижение уровня тиреоидных гормонов в пределах эутиреоза является фактором риска инсульта? Ответы на эти вопросы предстоит выяснить в дальнейших исследованиях.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Dawson D.A., Wadsworth G., Palmer A.M. A comparative assessment of the efficacy and side-effect liability of neuroprotective compounds in experimental stroke. *Brain Res.* 2001; 892: 344–350.
2. Gibson C.L., Gray L.J., Murphy S.P., Bath P.M. Estrogens and experimental ischemic stroke: a systematic review. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2006; 26: 1103–1113.
3. Viscoli C.M., Brass L.M., Kernan W.N., Sarrel P.M., Suissa S., Horwitz R.I. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (17): 1243–1249. DOI: 10.1056/NEJMoa010534.
4. Павлов А.Д. Стресс и болезни адаптации. М.: Практическая медицина; 2012. 297.
5. Бильжанова Г.Ж., Чекуров И.В., Вишневская Т.Я. Морфофункциональный профиль щитовидной железы самцов крыс Wistar в рамках экспериментальной модели «гипотиреоз – стресс». *Известия Оренбургского государственного аграрного университета.* 2016; 2 (58): 177–180.
6. Басаева А.Г., Сордонова Е.В. Изучение про- и антиоксидантного статуса в условиях экспериментального гипотиреоза. *Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире.* 2017; 18–1: 162–166.
7. Масюк Н.Ю., Городецкая И.В. Тиреоидный статус и структурно-функциональная устойчивость твердых тканей зуба. *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2017; 16 (2): 97–105.
8. De Castro A.L., Tavares A.V., Campos C., Fernandes R.O., Siqueira R., Conzatti A., Bicca A.M., Fernandes T.R., Sartório C.L., Schenkel P.C., Belló-Klein A., da Rosa Araujo A.S. Cardioprotective effects of thyroid hormones in a rat model of myocardial infarction are associated with oxidative stress reduction. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 391 (1–2): 22–29. DOI: 10.1016/j.mce.2014.04.010.
9. Евдокимова О.В., Городецкая И.В. Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на синтез белков теплового шока в мозге крыс при стрессе и адаптации. *Вестник ВГМУ.* 2014; 14 (2): 18–25.
10. Науменко В.А., Чертов А.Д. Содержание ТТГ и БСЙ в крови крыс при воздействии на организм низкой температуры и в условиях гиперхолестеринемии. *Естественные и технические науки.* 2014; 8 (76): 47–49.

11. Сулагаев Ф.В., Яковлев С.Г., Семенов В.Г. Биоаминный профиль структур эндокринных желез у телят в условиях адаптации к холоду. Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2012; 210: 221–225.
12. Gallick H.L., Lucas C.E., Ledgerwood A.M., Grabow D., Brown T.R., Bagchi N. Detrimental effect of recent thyroidectomy on hemorrhagic shock and resuscitation. *CircShock*. 1987; 21 (2): 111–119.
13. Мялин А.Н., Мозеров С.А., Анашкин С.Г., Чекушкин А.А., Юняшина Ю.В. Влияние геморрагического шока на морфофункциональное состояние щитовидной железы. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2011; 4: 21–27.
14. Тапбергенов С.О., Ганн В. Сравнительная оценка эффектов физиологических доз тироксина на активность некоторых ферментов митохондрий при нейрогенном и радиационном стрессе. Успехи соврем. естествознания. 2013; 5: 51–53.
15. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Лужнова С.А. Влияние антиоксидантов на морфометрические показатели щитовидной железы разновозрастных крыс в условиях иммобилизационного стресса. Биомедицина. 2014; 1 (3): 78–82.
16. Корневская Н.А. Механизмы повышения йодсодержащими тиреоидными гормонами устойчивости периодонта и эмали зубов к хроническому стрессовому воздействию. Вестник ВГМУ. 2015; 14 (5): 100–107.
17. Малышев И.Ю., Голубева Л.Ю., Божко А.П., Городецкая И.В. Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе у крыс. Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2000; (1): 62–67.
18. Alvarez-Dolado M., González-Moreno M., Valencia A., Zenke M., Bernal J., Muñoz A. Identification of a mammalian homologue of the fungal Tom70 mitochondrial precursor protein import receptor as a thyroid hormone-regulated gene in specific brain regions. *J. Neurochem*. 1999; 73 (6): 2240–2249. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1999.0732240.x.
19. Городецкая И.В., Гусакова Е.А., Евдокимова О.В. Периферические механизмы стресс-протекторного эффекта йодсодержащих гормонов щитовидной железы. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2016; 15 (6): 41–53.
20. Remaud S., Ortiz F.C., Perret-J.M., Aigrot Marie-Stéphane, Gothié J.D., Fekete C., Kvárta-Papp Z., Gereben B., Langui D., Lubetzki C., Angulo M.C., Zalc B., Demeneix B. Transient hypothyroidism favors oligodendrocyte generation providing functional remyelination in the adult mouse brain. *Elife*. 2017; 6: 29996. DOI: 10.7554/eLife.29996.
21. Gothié J.D., Sébillot A., Luongo C., Legendre M., Nguyen C.V., Le Blay K., Perret-Jeanneret M., Remaud S., Demeneix B.A. Adult neural stem cell fate is determined by thyroid hormone activation of mitochondrial metabolism. *Mol. Metab*. 2017; 6 (11): 1551–1561. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.08.003.
22. Seghieri G., Bardini G., Fascetti S., Moruzzo D., Franconi F. Stroke is related to lower serum thyrotropin levels in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003; 62 (3): 203–209. DOI: 10.1016/j.diabres.2003.08.001.
23. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D., Fang M.C., Fisher M., Furie K.L., Heck D.V., Johnston S.C., Kasner S.E., Kittner S.J., Mitchell P.H., Rich M.W., Richardson D.J., Schwamm L.H., Wilson J.A. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. American Stroke Association. 2014; 45 (7): 2160–2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
24. Rivkin M.J., Bernard T.J., Dowling M.M., Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr. Neurol.* 2016; 56: 8–17. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016.
25. Alevizaki M., Synetou M., Xynos K., Alevizaki C.C., Vemmos K.N. Hypothyroidism as a protective factor in acute stroke patients. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2006; 65 (3): 369–372. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02606.x.
26. Максимова М.Ю., Москвичева А.С., Четкин А.О. Факторы риска развития ишемического инсульта в артериях каротидной системы у мужчин и женщин. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018; 12 (1): 5–11. DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.1.
27. Zhang S., Zhao X., Xu S., Yuan J., Si Z., Yang Y., Qiao S., Xu X., Wang A. Low free triiodothyronine predicts worsen neurological outcome of patients with acute ischemic stroke: a retrospective study with bioinformatics analysis. *BMC Neurol*. 2019; 19 (1): 272. DOI: 10.1186/s12883-019-1509-x.

28. Suda S., Muraga K., Kanamaru T., Okubo S., Abe A., Aoki J., Suzuki K., Sakamoto Y., Shimoyama T., Nito C., Kimura K. Low free triiodothyronine predicts poor functional outcome after acute ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* 2016; 368: 89–93. DOI: 10.1016/j.jns.2016.06.063.
29. Alevizaki M., Synetou M., Xynos K., Pappa T., Vemmos K.N. Low triiodothyronine: a strong predictor of outcome in acute stroke patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2007; 37 (8): 651–657. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2007.01839.x.
30. Ambrosius W., Kazmierski R., Gupta V., Warot A.W., Adamczewska-Kociałkowska D., Blazejewska I., Ziemnicka K., Nowinski W.L. Low free triiodothyronine levels are related to poor prognosis in acute ischemic stroke. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2011; 119 (3): 139–143. DOI: 10.1055/s-0030-1267918.
31. Qiu M., Fang M., Liu X. Low free triiodothyronine levels predict symptomatic intracranial hemorrhage and worse short-term outcome of thrombolysis in patients with acute ischemia stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (45): 8539. DOI: 10.1097/MD.00000000000008539.
32. Boltzmann M., Schmidt S.B., Rollnik J.D. Impact of Thyroid Hormone Levels on Functional Outcome in Neurological and Neurosurgical Early Rehabilitation Patients. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 4719279. DOI: 10.1155/2017/4719279.
33. Suda S., Shimoyama T., Nagai K., Arakawa M., Aoki J., Kanamaru T., Suzuki K., Sakamoto Y., Takeshi Y., Matsumoto N., Nishiyama Y., Nito C., Mishina M., Kimura K. Low Free Triiodothyronine Predicts 3-Month Poor Outcome After Acute Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (10): 2804–2809.
34. Филимонов Д.А., Евтушенко С.К., Трубникова Н.Н., Белоцерковская М.А., Сауткина Т.Ю., Сви-нарь В.В. Тиреоидная дисфункция как новый фактор, влияющий на тяжесть и исход острого ише-мического инсульта. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии.* 2017; 2 (2–3): 313–320.
35. Xu X.Y., Li W.Y., Hu X.Y. Alteration of Thyroid-Related Hormones within Normal Ranges and Early Functional Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2016: 3470490. DOI: 10.1155/2016/3470490.
36. Lamba N., Liu C., Zaidi H., Broekman M.L.D., Simjian T., Shi C., Doucette J., Ren S., Smith T.R., Me-  
kary R.A., Bunevičius A. A prognostic role for Low tri-iodothyronine syndrome in acute stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2018; 169: 55–63. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.03.025.
37. Jiang X., Xing H., Wu J., Du R., Liu H., Chen J., Wang J., Wang C., Wu Y. Prognostic value of thyroid hormones in acute ischemic stroke – a meta analysis. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 16256. DOI: 10.1038/s41598-017-16564-2.
38. Chaker L., Baumgartner C., den Elzen W.P.J., Collet T., Arfan Ikram M., Blum M.R., Dehghan A., Drechsler C., Luben R.N., Portegies M.L.P., Iervasi G., Medici M., Stott D.J., Dullaart R.P., Ford I., Bremner A., Newman A.B., Wanner C., Sgarbi J.A., Dörr M., Longstreth W.T., Psaty B.M., Ferrucci L., Maciel R.M.B., Westendorp R.G., Jukema J.W., Ceresini G., Imaizumi M., Hofman A., Bakker S.J.L., Franklyn J.A., Khaw K.T., Bauer D.C., Walsh J.P., Razvi S., Gussekloo J., Völzke H., Franco O.H., Cappola A.R., Rodondi N., Peeters R.P. Thyroid Function Within the Reference Range and the Risk of Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (11): 4270–4282. DOI: 10.1210/jc.2016-2255.
39. Delpont B., Aboa-Eboulé C., Durier J., Petit J.M., Daumas A., Legris N., Daubail B., Giroud M., Béjot Y. Associations between Thyroid Stimulating Hormone Levels and Both Severity and Early Outcome of Patients with Ischemic Stroke. *Eur. Neurol.* 2016; 76 (3–4): 125–131. DOI: 10.1159/000449055.
40. Dhital R., Poudel D., Tachamo N., Gyawali B., Basnet S., Shrestha P., Karmacharya P. Ischemic Stroke and Impact of Thyroid Profile at Presentation: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017; 26 (12): 2926–2934. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.015.
41. Pantos C., Mourouzis C., Katramadou M., Saranteas T., Mourouzis I., Karageorgiou H., Tesseroma-  
tis C., Kostopanagiotou G., Asimacopoulos P., Cokkinos D.V. Decreased vascular reactivity to alpha1 adrenergic stimulation in the presence of hypothyroid state: a part of an adaptive response? *Int. Angiol.* 2006; 25 (2): 216–220.
42. Taddei S., Caraccio N., Viridis A., Dardano A., Versari D., Ghiadoni L., Salvetti A., Ferrannini E., Mon-  
zani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (8): 3731–3737. DOI: 10.1210/jc.2003-030039.

43. Oshinaike O., Ogbera A., Azenabor A., Ojelabi O., Dada A. Effect of sub-clinical hypothyroidism on clinical severity in first-ever acute ischemic stroke. *Nig. Q. J. Hosp. Med.* 2015; 25 (2): 95–98.
44. Mendes-de-Aguiar C.B., Alchini R., Decker H., Alvarez-Silva M., Tasca C.I., Trentin A.G. Thyroid hormone increases astrocytic glutamate uptake and protects astrocytes and neurons against glutamate toxicity. *J. Neurosci. Res.* 2008; 86 (14): 3117–3125. DOI: 10.1002/jnr.21755.
45. Lemkine G.F., Raji A., Alfama G., Turque N., Hassani Z., Alegria-Prévot O., Samarut J., Levi G., Demeneix B.A. Adult neural stem cell cycling in vivo requires thyroid hormone and its alpha receptor. *FASEB J.* 2005; 19 (7): 863–865. DOI: 10.1096/fj.04-2916fje.
46. Быкова О.Н., Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В., Разумовский М.А., Чокмосов М.С. Когнитивные нарушения у пациентов, страдающих гипотиреозом, перенесших ишемический инсульт в бассейне левой внутренней сонной артерии. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2016; 2 (54): 108–110.
47. Wang Q., Li Y.J., Lu B.X., Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. Effects of thyroid hormone on cognitive function in rats with chronic cerebral ischemia. *Academic Journal of the First Medical College of PLA.* 2005; 25 (1): 106–108.
48. Taroza S., Rastenytė D., Burkauskas J., Podlipskytė A., Mickuvienė N. Lower serum free triiodothyronine levels are associated with symptoms of depression after ischemic stroke. *J. Psychosom. Res.* 2019; 122: 29–35. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2019.04.018.
49. Chen H., Wu Y., Huang G., He W., Lin S., Zhang X., He J. Low Tri-iodothyronine Syndrome is Associated With Cognitive Impairment in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2018; 26 (12): 1222–1230. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.07.007.
50. Szlejf C., Suemoto C.K., Santos I.S., Lotufo P.A., Haueisen M.F., Diniz S., Barreto S.M., Benseñor I.M. Thyrotropin level and cognitive performance: Baseline results from the ELSA-Brasil Study. *Psychoneuroendocrinology.* 2018; 87: 152–158. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.10.017.
51. Xi L., Wang J., Zheng H., Wang Q. Mechanism of cytoprotective effect of thyroid hormone on the hippocampus of rats with chronic cerebral ischemia. *Nan Fang yi ke da xue xue bao. Journal of Southern Medical University.* 2013; 33 (5): 765–768.
52. Mdžinarishvili A., Sutariya V., Talasila P.K., Geldenhuys W.J., Sadana P. Engineering triiodothyronine (T3) nanoparticle for use in ischemic brain stroke. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2013; 3 (4): 309–317. DOI: 10.1007/s13346-012-0117-8.
53. Genovese T., Impellizzeri D., Ahmad A., Cornelius C., Campolo M., Cuzzocrea S., Esposito E. Post-ischaemic thyroid hormone treatment in a rat model of acute stroke. *Brain Res.* 2013; 1513: 92–102. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.03.001.
54. Aguirre A., Gallo V. Reduced EGFR signaling in progenitor cells of the adult subventricular zone attenuates oligodendrogenesis after demyelination. *Neuron Glia Biol.* 2007; 3 (3): 209–220.
55. Dawson M.R., Polito A., Levine J.M., Reynolds R. NG2-expressing glial progenitor cells: an abundant and widespread population of cycling cells in the adult rat CNS. *Mol. Cell. Neurosci.* 2003; 24 (2): 476–488. DOI: 10.1016/s1044-7431(03)00210-0.
56. Ihrie R.A., Shah J.K., Harwell C., Levine J., Guinto C.D., Lezameta M., Kriegstein A., Alvarez-Buylla A. Persistent sonic hedgehog signaling in adult brain determines neural stem cell positional identity. *Neuron.* 2011; 71 (2): 250–262. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.05.018.
57. Rafalski V.A., Brunet A. Energy metabolism in adult neural stem cell fate. *Prog. Neurobiol.* 2011; 93 (2): 182–203. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.10.007.
58. Янкович Р.В., Березовский В.А., Леваишов М.И. Влияние прерывистой гипоксии на морфофункциональное состояние щитовидной железы и печени. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2017; 103 (5): 553–561.
59. Янко Р.В. Морфофункціональні зміни щитоподібної залози молодих шурів за умов нормобаричної гіпоксії. *Фізіол. журн.* 2013; 59 (3): 65–71.
60. Янко Р.В., Березовський В.Я., Жерноцьков У.О., Літовка І.Г. Реакція щитоподібної залози спонтанно-гіпертензивних шурів на дію дозованої нормобаричної гіпоксії в осінній період. *Проблеми ендокринної патології.* 2017; 1: 80–86.
61. Березовський В.Я., Янко Р.В., Літовка І.Г., Заморська Т.М., Чака О.Г. Вплив дозованої нормобаричної гіпоксії на морфологічні показники стану паренхіми щитовидної залози. *Український морфологічний альманах.* 2011; 9 (3): 38–40.



62. Васильева Е.В., Тарарак Т.Я., Васильева Н.А., Балыкин М.В. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на морфофункциональные изменения щитовидной железы. Вестник Тверского государственного университета. Биология и экология. 2008; 8: 8–98.
63. Васильева Е.В., Слободнюк Н.А., Антипов И.В., Балыкин М.В. Морфофункциональные изменения щитовидной железы при действии прерывистой гипоксической гипоксии. Экологическая физиология и медицина: наука, образование, здоровье населения: материалы Всероссийской конференции с международным участием. Ульяновск; 2012: 34–35.
64. Эркенова Л.Д. Морфологические изменения головного мозга при гипотиреозе. Кубанский научный медицинский вестник. 2012; 1 (130): 197–199.
65. Мозеров С.А., Эркенова Л.Д. Морфологические изменения в гипоталамусе при экспериментальном гипотиреозе. Фундаментальные исследования. 2012; 12 (2): 321–324.
66. Сабанова Р.К. Экологические факторы, влияющие на синтез йодсодержащих соединений в щитовидной железе. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012; 11: 68–69.
67. Сорокина И.В., Шерстюк С.А., Ремнева Н.А. Влияние ВИЧ-инфекции матери на состояние сосудистого русла щитовидной железы плода. Патология. 2011; 8 (2): 40–42.
68. Шерстюк С.А., Сорокина И.В. Морфологические особенности щитовидной железы детей, умерших в возрасте до 6 месяцев, от ВИЧ-инфицированных матерей. Морфология. 2011; 3: 75–78.
69. Lourbopoulos A., Mourouzis I., Karapanayiotides T., Nousiopolou E., Chatzigeorgiou S., Mavridis T., Kokkinakis I., Touloumi O., Irinopoulou T., Chouliaras K., Pantos C., Karacostas D., Grigoriadis N. Changes in thyroid hormone receptors after permanent cerebral ischemia in male rats. J. Mol. Neurosci. 2014; 54 (1): 78–91. DOI: 10.1007/s12031-014-0253-3.
70. Zhang Y., Meyer M.A. Clinical analysis on alteration of thyroid hormones in the serum of patients with acute ischemic stroke. Stroke Res. Treat. 2010; 2010: 290678. DOI: 10.4061/2010/290678.
71. Margail I., Royer J., Lerouet D., Ramaugé M., Le C., Goascogne W., Li W., Plotkine M., Pierre M., Courtin F. Induction of type 2 iodothyronine deiodinase in astrocytes after transient focal cerebral ischemia in the rat. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2005; 25 (4): 468–476. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600041.
72. Dettling J., Franz C., Zimmermann U., Lee S.C., Bress A., Brandt N., Feil R., Pfister M., Engel J., Flammant F., Rüttiger L., Knipper M. Autonomous functions of murine thyroid hormone receptor TR $\alpha$  and TR $\beta$  in cochlear hair cells. Mol. Cell. Endocrinol. 2014; 382 (1): 26–37. DOI: 10.1016/j.mce.2013.08.025.
73. Singh B.K., Yen P.M. A clinician's guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TR $\alpha$  and TR $\beta$  isoforms. Clin. Diabetes Endocrinol. 2017; 3: 8. DOI: 10.1186/s40842-017-0046-z.
74. Trentin A.G., Neto M.V. T3 affects cerebellar astrocyte proliferation, GFAP and fibronectin organization. Neuroreport. 1995; 6 (2): 293–296. DOI: 10.1097/00001756-199501000-00017.
75. Tatsumi K., Haga S., Matsuyoshi H., Inoue M., Manabe T., Makinodan M., Wanaka A. Characterization of cells with proliferative activity after a brain injury. Neurochem. Int. 2005; 46 (5): 381–389. DOI: 10.1016/j.neuint.2004.12.007.
76. Shulga A., Blaesse A., Kysenius K., Huttunen H.J., Tanhuanpää K., Saarma M., Rivera C. Thyroxine regulates BDNF expression to promote survival of injured neurons. Mol. Cell. Neurosci. 2009; 42 (4): 408–418. DOI: 10.1016/j.mcn.2009.09.002.
77. Sayre N.L., Sifuentes M., Holstein D., Cheng S.Y., Zhu X., Lechleiter J.D. Stimulation of astrocyte fatty acid oxidation by thyroid hormone is protective against ischemic stroke-induced damage. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2017; 37 (2): 514–527. DOI: 10.1177/0271678X16629153.
78. Sadana P., Coughlin L., Burke J., Woods R., Mdžinarishvili A. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke: Possible association with AQP4 modulation. J. Neurol. Sci. 2015; 354 (1–2): 37–45. DOI: 10.1016/j.jns.2015.04.042.
79. Talhada D., Feiteiro J., Costa A.R., Talhada T., Cairrão E., Wieloch T., Englund E., Santos C.R., Gonçalves I., Ruscher K. Triiodothyronine modulates neuronal plasticity mechanisms to enhance functional outcome after stroke. Acta Neuropathol. Commun. 2019; 7 (1): 216. DOI: 10.1186/s40478-019-0866-4.
80. Fanibunda S.E., Desouza L.A., Kapoor R., Vaidya R.A., Vaidya V.A. Thyroid Hormone Regulation of Adult Neurogenesis. Vitam. Horm. 2018; 106: 211–251. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.04.006.
81. Remaud S., Demeneix B. Les hormones thyroïdiennes régulent le destin des cellules souches neurales. Thyroid hormones regulate neural stem cell fate. Biol. Aujourd'hui. 2019; 213 (1–2): 7–16. DOI: 10.1051/jbio/2019007.

82. Davis P.J., Leonard J.L., Lin H.Y., Leinung M., Mousa S.A. Molecular Basis of Nongenomic Actions of Thyroid Hormone. *Vitam. Horm.* 2018; 106: 67–96. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.06.001.
83. Davis P.J., Sudha T., Lin H.Y., Mousa S.A. Thyroid Hormone, Hormone Analogs, and Angiogenesis. *Compr. Physiol.* 2015; 6 (1): 353–362. DOI: 10.1002/cphy.c150011.
84. Schmohl K.A., Mueller A.M., Dohmann M., Spellerberg R., Urnauer S., Schwenk N., Ziegler S.I., Bartenstein P., Nelson P.J., Spitzweg C. Integrin  $\alpha\beta 3$ -Mediated Effects of Thyroid Hormones on Mesenchymal Stem Cells in Tumor Angiogenesis. *Thyroid.* 2019; 29 (12): 1843–1857. DOI: 10.1089/thy.2019.0413.
85. Мануйлова Ю.А., Шведова А.Е. Новости мировой тиреоидологии. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014; 10 (3): 28–35.
86. Кучмин А.Н. Особенности тиреоидного статуса у отдельных больных с резистентной гиперхолестеринемией. Взгляд на проблему. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013; 1 (41): 60–63.
87. Duntas L.H., Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid.* 2013; 23 (6): 646–653. DOI: 10.1089/thy.2011.0499.
88. Петрова Ю.А., Левкина Е.Г., Чистилина А.Н. Прогностическое значение высоко нормального содержания тиреотропного гормона в зависимости от ранга индекса массы тела. Медицинская наука и образование Урала. 2016; 4: 44–48.
89. Авдей Г.М. Гормональные нарушения у больных с начальными проявлениями хронической ишемии головного мозга при церебральном атеросклерозе. Проблемы здоровья и экологии. 2007; 4 (14): 62–67.
90. Сметанина М.В. Морфометрическая характеристика щитовидной железы при различных моделях атеросклероза. Морфологические ведомости. 2014; 1: 106–111.
91. Александрова Н.В. Адаптивно-компенсаторные изменения щитовидной железы при экспериментальной гипоксии. Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2005; 32: 88–91.
92. Воронцова З.А., Смирнов К.А. Синтетические возможности секреторных нейронов гипоталамуса и щитовидной железы в условиях гипоксии. Здоровье и образование в 21 веке. 2012; 14 (2): 39–40.
93. Richalet J.P., Letournel M., Souberbielle J.C. Effects of high-altitude hypoxia on the hormonal response to hypothalamic factors. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010; 299 (6): 1685–1692. DOI: 10.1152/ajpregu.00484.2010.
94. Румянцева Т.А., Криштон В.В., Ленчер О.С. Качественная морфофункциональная характеристика щитовидной железы крыс при острой гипоксии головного мозга в ранние сроки. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016; 6 (3): 102–106.
95. Садыкова Г.С., Джунусова Г.С. Функциональные особенности эндокринных систем у жителей высокогорья. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 4: 943–947.
96. Мозеров С.А., Мялин А.Н., Чекушкин А.А., Кузнецов И.М. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы при термическом ожоге и острой кровопотере. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2008; 2: 21–25.
97. Amira S., Nagwa S.S., AymanAdb-Elrahman M.N., Tamer S., Amany F.M. Thyroid dysfunction and inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: Relation to severity and exacerbation. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2013; 62: 567–574.
98. Khalil O.A., Monkez M.Y., Ayman M.E.M. Sadek, Ashraf K., Ghada M.S., Fawzi M.S. Evaluation of Thyroid dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in medical intensive care unit of Zagazig University Hospitals Osama. *International Journal of Advanced Research.* 2016; 4: 270–281.
99. Коплик Е.В. Роль структур миндалевидного комплекса мозга в гормональных механизмах резистентности крыс к эмоциональному стрессу. Академический журнал Западной Сибири. 2015; 11 (2); (57): 141.
100. Криштон В.В., Румянцева Т.А., Агаджанова Л.С. Строение щитовидной железы у крыс с разной стрессоустойчивостью при церебральной гипоперфузии. Морфология. 2019; 156 (5): 65–69.
101. Криштон В.В., Румянцева Т.А., Никонорова В.Г. Типологические и половые особенности морфологии щитовидной железы при длительной субтотальной гипоксии головного мозга у крыс. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2019; 9 (4): 30–38.

102. Криштон В.В., Пахрова О.А., Румянцева Т.А. Развитие перманентной гипоксии головного мозга у крыс в зависимости от индивидуальных особенностей высшей нервной деятельности и пола. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 13 (4): 654–659. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13129>.

Поступила в редакцию 17.08.2020; принята 13.12.2020.

#### Авторский коллектив

**Криштон Владимир Владимирович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы «3D-печать функциональных наноматериалов», ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО». 191024, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, 9; e-mail: [chrishtop@scamt-itmo.ru](mailto:chrishtop@scamt-itmo.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9267-5800>.

**Румянцева Татьяна Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Минздрава России. 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5; e-mail: [rum-yar@mail.ru](mailto:rum-yar@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8035-4065>.

**Никонорова Варвара Геннадьевна** – младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия им. Д.К. Беляева». 153012, Россия, г. Иваново, ул. Советская, 45; e-mail: [bgnikon@gmail.com](mailto:bgnikon@gmail.com), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9453-4262>.

#### Образец цитирования

Криштон В.В., Румянцева Т.А., Никонорова В.Г. Нейропротекторный эффект гормонов щитовидной железы при церебральной гипоперфузии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 1: 6–25. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-6-25.

## NEUROPROTECTIVE EFFECT OF THYROID HORMONES IN CEREBRAL HYPOPERFUSION

V.V. Crishton<sup>1</sup>, T.A. Rumyantseva<sup>2</sup>, V.G. Nikonorova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ITMO University, St. Petersburg, Russia;

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

<sup>3</sup> Ivanovo State Agricultural Academy named after D.K. Belyaev, Ivanovo, Russia

*Clinical studies demonstrate that a decrease in the blood concentration of thyroid hormones within the euthyroid range is associated with higher mortality rates, damage, severity and poor prognosis for lost function recovery in patients who survived a stroke during one year.*

*Experimental studies prove the neuroprotective role of thyroid hormones in animal models of cerebral hypoperfusion: bilateral ligation of carotid arteries and occlusion of the middle cerebral artery.*

*Thyroid hormones can penetrate through the blood-brain barrier. Their nuclear effects in the nervous tissue are mediated by the TRα and TRβ receptors.*

*Thyroid hormones provide astrocytic differentiation, reduce proliferation and astrogliosis, increase the glutamate uptake by astrocytes, reduce excitotoxicity and stimulate ATP synthesis, suppress aquaporin-4 (AQP4) expression, and reduce cerebral edema risk.*

*They also reduce tonic GABA signaling in the peri-infarction area, increase the synthesis of BDNF and GDNF neurotrophic factors. Moreover, they have an anti-apoptotic effect.*

*Due to TRα1 receptors on neuronal stem cells of the subgranular hippocampus zone and subventricular zone, thyroid hormones shift the balance between neurogenesis and oligodendrogenesis towards neurogenesis both in intact animals and in those with cerebral hypoperfusion.*

*The non-genomic actions of thyroid hormones are initiated at receptors in the plasma membrane, in the cytoplasm, or in mitochondria, resulting in endothelial cell migration and angiogenesis.*

*Thus, within the normal reaction range the structural and functional state of the thyroid gland is associated with neuroplasticity. So, the level of thyroid hormones can predict the severity of a disease accompanied by cerebral hypoperfusion.*

*Thyroid hormones can also be considered as prototypes of neuroprotective drugs.*

**Keywords:** stroke, thyroid hormones, cerebral hypoperfusion, thyroid gland, neurons, neuroglia, angiogenesis, neurotransmitters.

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

## References

1. Dawson D.A., Wadsworth G., Palmer A.M. A comparative assessment of the efficacy and side-effect liability of neuroprotective compounds in experimental stroke. *Brain Res.* 2001; 892: 344–350.
2. Gibson C.L., Gray L.J., Murphy S.P., Bath P.M. Estrogens and experimental ischemic stroke: a systematic review. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2006; 26: 1103–1113.
3. Viscoli C.M., Brass L.M., Kernan W.N., Sarrel P.M., Suissa S., Horwitz R.I. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (17): 1243–1249. DOI: 10.1056/NEJMoa010534.
4. Pavlov A.D. *Stress i bolezni adaptatsii* [Stress and illness adaptation]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2012. 297 (in Russian).
5. Bil'zhanova G.Zh., Chekurov I.V., Vishnevskaya T.Ya. Morfofunktsional'nyy profil' shchitovidnoy zhelezy samtsov krysa Wistar v ramkakh eksperimental'noy modeli "gipotireoz – stress" [Morphofunctional profile of the thyroid gland in Wistar male rats within the framework of experimental "Hypothyroidism-Stress" model]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta.* 2016; 2 (58): 177–180 (in Russian).
6. Basaeva A.G., Sordonova E.V. Izuchenie pro- i antioksidantnogo statusa v usloviyakh eksperimental'nogo gipotireoza [Study of pro- and antioxidant status in experimental hypothyroidism]. *Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya v sovremennom mire.* 2017; 18–1: 162–166 (in Russian).
7. Masyuk N.Yu., Gorodetskaya I.V. Tireoidnyy status i strukturno-funktsional'naya ustoychivost' tverdykh tkaney zuba [Thyroid status, structural and functional stability of dental hard tissues]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2017; 16 (2): 97–105 (in Russian).
8. De Castro A.L., Tavares A.V., Campos C., Fernandes R.O., Siqueira R., Conzatti A., Bicca A.M., Fernandes T.R., Sartório C.L., Schenkel P.C., Belló-Klein A., da Rosa Araujo A.S. Cardioprotective effects of thyroid hormones in a rat model of myocardial infarction are associated with oxidative stress reduction. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 391 (1–2): 22–29. DOI: 10.1016/j.mce.2014.04.010.
9. Evdokimova O.V., Gorodetskaya I.V. Vliyanie yodsoderzhashchikh gormonov shchitovidnoy zhelezy na sintez belkov teplovogo shoka v mozge krysa pri stresse i adaptatsii [Impact of iodine-containing thyroid hormones on synthesis of heat shock proteins in rat brain under stress and adaptation]. *Vestnik VGMU.* 2014; 14 (2): 18–25 (in Russian).
10. Naumenko V.A., Chertov A.D. Soderzhanie TTG i BSY v krovi krysa pri vozdeystvii na organizm nizkoy temperatury i v usloviyakh giperkholesterinemii [TSH and BSI blood level in rats under temperatures and hypercholesterolemia]. *Estestvennye i tekhnicheskie nauki.* 2014; 8 (76): 47–49 (in Russian).
11. Sulagaev F.V., Yakovlev S.G., Semenov V.G. Bioaminnyy profil' struktur endokrinnykh zhelez u telyat v usloviyakh adaptatsii k kholodu [Bioamine profile of endocrine gland in calves under cold adaptation]. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Bauman.* 2012; 210: 221–225 (in Russian).
12. Gallick H.L., Lucas C.E., Ledgerwood A.M., Grabow D., Brown T.R., Bagchi N. Detrimental effect of recent thyroidectomy on hemorrhagic shock and resuscitation. *CircShock.* 1987; 21 (2): 111–119.
13. Myalin A.N., Mozerov S.A., Anaskin S.G., Chekushkin A.A., Yunyashina Yu.V. Vliyanie gemorragicheskogo shoka na morfofunktsional'noe sostoyanie shchitovidnoy zhelezy [Impact of hemorrhagic shock on morphofunctional state of thyroid gland]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki.* 2011; 4: 21–27 (in Russian).
14. Tapbergenov S.O., Gann V. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti fiziologicheskikh doz tiroksina na aktivnost' nekotorykh fermentov mitokhondriy pri neyrogenom i radiatsionnom stresse [Comparative evaluation of thyroxine physiological doses on the activity of some mitochondrial enzymes under neurogenic and radiation stress]. *Uspekhi sovrem. estestvoznaniya.* 2013; 5: 51–53 (in Russian).
15. Yasenyavskaya A.L., Samotruyeva M.A., Luzhnova S.A. Vliyanie antioksidantov na morfometricheskie pokazateli shchitovidnoy zhelezy raznovozrastnykh krysa v usloviyakh immobilizatsionnogo stressa [Impact of antioxidants on morphometric parameters of uneven-aged rats' thyroid gland under immobilization stress]. *Biomeditsina.* 2014; 1 (3): 78–82 (in Russian).
16. Korenevskaya N.A. Mekhanizmy povysheniya yodsoderzhashchimi tireoidnymi gormonami ustoychivosti periodonta i emali zubov k khronicheskomu stressovomu vozdeystviyu [Mechanisms of increase-

- ing the resistance of periodontal and tooth enamel to chronic stress by iodine-containing thyroid hormones]. *Vestnik VGMU*. 2015; 14 (5): 100–107 (in Russian).
17. Malyshev I.Yu., Golubeva L.Yu., Bozhko A.P., Gorodetskaya I.V. Rol' lokal'nykh stress-limitiruyushchikh sistem miokarda v protekornom kardial'nom effekte malykh doz tireoidnykh gormonov pri immobilizatsionnom stresse u kryss [Role of local stress-limiting myocardial systems in protective cardiac effect of low doses of thyroid hormones in rats under immobilization stress]. *Ros. fiziol. zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2000; (1): 62–67 (in Russian).
  18. Alvarez-Dolado M., González-Moreno M., Valencia A., Zenke M., Bernal J., Muñoz A. Identification of a mammalian homologue of the fungal Tom70 mitochondrial precursor protein import receptor as a thyroid hormone-regulated gene in specific brain regions. *J. Neurochem*. 1999; 73 (6): 2240–2249. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1999.0732240.x.
  19. Gorodetskaya I.V., Gusakova E.A., Evdokimova O.V. Perifericheskie mekhanizmy stress-protektornogo effekta yodsoderzhashchikh gormonov shchitovidnoy zhelezy [Peripheral mechanisms of stress-protective effect of iodine-containing thyroid hormones]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 15 (6): 41–53 (in Russian).
  20. Remaud S., Ortiz F.C., Perret-J.M., Aigrot Marie-Stéphane, Gothié J.D., Fekete C., Kvárta-Papp Z., Gereben B., Langui D., Lubetzki C., Angulo M.C., Zalc B., Demeneix B. Transient hypothyroidism favors oligodendrocyte generation providing functional remyelination in the adult mouse brain. *Elife*. 2017; 6: 29996. DOI: 10.7554/eLife.29996.
  21. Gothié J.D., Sébillot A., Luongo C., Legendre M., Nguyen C.V., Le Blay K., Perret-Jeanneret M., Remaud S., Demeneix B.A. Adult neural stem cell fate is determined by thyroid hormone activation of mitochondrial metabolism. *Mol. Metab*. 2017; 6 (11): 1551–1561. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.08.003.
  22. Seghieri G., Bardini G., Fascetti S., Moruzzo D., Franconi F. Stroke is related to lower serum thyrotropin levels in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003; 62 (3): 203–209. DOI: 10.1016/j.diabres.2003.08.001.
  23. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D., Fang M.C., Fisher M., Furie K.L., Heck D.V., Johnston S.C., Kasner S.E., Kittner S.J., Mitchell P.H., Rich M.W., Richardson D.J., Schwamm L.H., Wilson J.A. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. *American Stroke Association*. 2014; 45 (7): 2160–2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
  24. Rivkin M.J., Bernard T.J., Dowling M.M., Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr. Neurol.* 2016; 56: 8–17. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016.
  25. Alevizaki M., Syntou M., Xynos K., Alevizaki C.C., Vemmos K.N. Hypothyroidism as a protective factor in acute stroke patients. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2006; 65 (3): 369–372. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02606.x.
  26. Maksimova M.Yu., Moskvicheva A.S., Chechetkin A.O. Faktory riska razvitiya ishemicheskogo insulta v arteriyakh karotidnoy sistemy u muzhchin i zhenshchin [Risk factors for development of ischemic stroke in carotid arterial system in males and females]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2018; 12 (1): 5–11. DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.1 (in Russian).
  27. Zhang S., Zhao X., Xu S., Yuan J., Si Z., Yang Y., Qiao S., Xu X., Wang A. Low free triiodothyronine predicts worsen neurological outcome of patients with acute ischemic stroke: a retrospective study with bioinformatics analysis. *BMC Neurol*. 2019; 19 (1): 272. DOI: 10.1186/s12883-019-1509-x.
  28. Suda S., Muraga K., Kanamaru T., Okubo S., Abe A., Aoki J., Suzuki K., Sakamoto Y., Shimoyama T., Nito C., Kimura K. Low free triiodothyronine predicts poor functional outcome after acute ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* 2016; 368: 89–93. DOI: 10.1016/j.jns.2016.06.063.
  29. Alevizaki M., Syntou M., Xynos K., Pappa T., Vemmos K.N. Low triiodothyronine: a strong predictor of outcome in acute stroke patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2007; 37 (8): 651–657. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2007.01839.x.
  30. Ambrosius W., Kazmierski R., Gupta V., Warot A.W., Adamczewska-Kociałkowska D., Błazejewska A., Ziemnicka K., Nowinski W.L. Low free triiodothyronine levels are related to poor prognosis in acute ischemic stroke. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2011; 119 (3): 139–143. DOI: 10.1055/s-0030-1267918.
  31. Qiu M., Fang M., Liu X. Low free triiodothyronine levels predict symptomatic intracranial hemorrhage and worse short-term outcome of thrombolysis in patients with acute ischemia stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (45): 8539. DOI: 10.1097/MD.00000000000008539.

32. Boltzmann M., Schmidt S.B., Rollnik J.D. Impact of Thyroid Hormone Levels on Functional Outcome in Neurological and Neurosurgical Early Rehabilitation Patients. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 4719279. DOI: 10.1155/2017/4719279.
33. Suda S., Shimoyama T., Nagai K., Arakawa M., Aoki J., Kanamaru T., Suzuki K., Sakamoto Y., Takeshi Y., Matsumoto N., Nishiyama Y., Nito C., Mishina M., Kimura K. Low Free Triiodothyronine Predicts 3-Month Poor Outcome After Acute Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27 (10): 2804–2809.
34. Filimonov D.A., Evtushenko S.K., Trubnikova N.N., Belotserkovskaya M.A., Sautkina T.Yu., Svinar' V.V. Tireoidnaya disfunktsiya kak novyy faktor, vliyayushchiy na tyazhest' i iskhod ostrogo ishemicheskogo insulta [Thyroid dysfunction as a new factor affecting severity and outcome of acute ischemic stroke]. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy khirurgii.* 2017; 2 (2–3): 313–320 (in Russian).
35. Xu X.Y., Li W.Y., Hu X.Y. Alteration of Thyroid-Related Hormones within Normal Ranges and Early Functional Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2016: 3470490. DOI: 10.1155/2016/3470490.
36. Lamba N., Liu C., Zaidi H., Broekman M.L.D., Simjian T., Shi C., Doucette J., Ren S., Smith T.R., Mekary R.A., Bunevičius A. A prognostic role for Low tri-iodothyronine syndrome in acute stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2018; 169: 55–63. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.03.025.
37. Jiang X., Xing H., Wu J., Du R., Liu H., Chen J., Wang J., Wang C., Wu Y. Prognostic value of thyroid hormones in acute ischemic stroke – a meta analysis. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 16256. DOI: 10.1038/s41598-017-16564-2.
38. Chaker L., Baumgartner C., den Elzen W.P.J., Collet T., Arfan Ikram M., Blum M.R., Dehghan A., Drechsler C., Luben R.N., Portegies M.L.P., Iervasi G., Medici M., Stott D.J., Dullaart R.P., Ford I., Bremner A., Newman A.B., Wanner C., Sgarbi J.A., Dörr M., Longstreth W.T., Psaty B.M., Ferrucci L., Maciel R.M.B., Westendorp R.G., Jukema J.W., Ceresini G., Imaizumi M., Hofman A., Bakker S.J.L., Franklyn J.A., Khaw K.T., Bauer D.C., Walsh J.P., Razvi S., Gussekloo J., Völzke H., Franco O.H., Cappola A.R., Rodondi N., Peeters R.P. Thyroid Function Within the Reference Range and the Risk of Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (11): 4270–4282. DOI: 10.1210/jc.2016-2255.
39. Delpont B., Aboa-Eboulé C., Durier J., Petit J.M., Dumas A., Legris N., Daubail B., Giroud M., Béjot Y. Associations between Thyroid Stimulating Hormone Levels and Both Severity and Early Outcome of Patients with Ischemic Stroke. *Eur. Neurol.* 2016; 76 (3–4): 125–131. DOI: 10.1159/000449055.
40. Dhital R., Poudel D., Tachamo N., Gyawali B., Basnet S., Shrestha P., Karmacharya P. Ischemic Stroke and Impact of Thyroid Profile at Presentation: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017; 26 (12): 2926–2934. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.015.
41. Pantos C., Mourouzis C., Katramadou M., Saranteas T., Mourouzis I., Karageorgiou H., Tesseromatis C., Kostopanagiotou G., Asimacopoulos P., Cokkinos D.V. Decreased vascular reactivity to alpha1 adrenergic stimulation in the presence of hypothyroid state: a part of an adaptive response? *Int. Angiol.* 2006; 25 (2): 216–220.
42. Taddei S., Caraccio N., Virdis A., Dardano A., Versari D., Ghiadoni L., Salvetti A., Ferrannini E., Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (8): 3731–3737. DOI: 10.1210/jc.2003-030039.
43. Oshinaike O., Ogbera A., Azenabor A., Ojelabi O., Dada A. Effect of sub-clinical hypothyroidism on clinical severity in first-ever acute ischemic stroke. *Nig. Q. J. Hosp. Med.* 2015; 25 (2): 95–98.
44. Mendes-de-Aguiar C.B., Alchini R., Decker H., Alvarez-Silva M., Tasca C.I., Trentin A.G. Thyroid hormone increases astrocytic glutamate uptake and protects astrocytes and neurons against glutamate toxicity. *J. Neurosci. Res.* 2008; 86 (14): 3117–3125. DOI: 10.1002/jnr.21755.
45. Lemkine G.F., Raji A., Alfama G., Turque N., Hassani Z., Alegria-Prévo O., Samarut J., Levi G., Demeneix B.A. Adult neural stem cell cycling in vivo requires thyroid hormone and its alpha receptor. *FASEB J.* 2005; 19 (7): 863–865. DOI: 10.1096/fj.04-2916fje.
46. Bykova O.N., Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V., Razumovskiy M.A., Chokmosov M.S. Kognitivnye narusheniya u patsientov, stradayushchikh gipotireozom, perenesshikh ishemicheskii insult v bassejne levoy vnutrenney sonnoy arterii [Cognitive impairment in patients with hypothyroidism after is-

- chemic stroke of left internal carotid artery]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2016; 2 (54): 108–110 (in Russian).
47. Wang Q., Li Y.J., Lu B.X., Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. Effects of thyroid hormone on cognitive function in rats with chronic cerebral ischemia. *Academic Journal of the First Medical College of PLA*. 2005; 25 (1): 106–108.
48. Taroza S., Rastenytė D., Burkauskas J., Podlipskytė A., Mickuvienė N. Lower serum free triiodothyronine levels are associated with symptoms of depression after ischemic stroke. *J. Psychosom. Res.* 2019; 122: 29–35. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2019.04.018.
49. Chen H., Wu Y., Huang G., He W., Lin S., Zhang X., He J. Low Tri-iodothyronine Syndrome is Associated With Cognitive Impairment in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2018; 26 (12): 1222–1230. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.07.007.
50. Szlejf C., Suemoto C.K., Santos I.S., Lotufo P.A., Haueisen M.F., Diniz S., Barreto S.M., Benseñor I.M. Thyrotropin level and cognitive performance: Baseline results from the ELSA-Brasil Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 87: 152–158. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.10.017.
51. Xi L., Wang J., Zheng H., Wang Q. Mechanism of cytoprotective effect of thyroid hormone on the hippocampus of rats with chronic cerebral ischemia. Nan Fang yi ke da xue xue bao. *Journal of Southern Medical University*. 2013; 33 (5): 765–768.
52. Mdzinariashvili A., Sutariya V., Talasila P.K., Geldenhuys W.J., Sadana P. Engineering triiodothyronine (T3) nanoparticle for use in ischemic brain stroke. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2013; 3 (4): 309–317. DOI: 10.1007/s13346-012-0117-8.
53. Genovese T., Impellizzeri D., Ahmad A., Cornelius C., Campolo M., Cuzzocrea S., Esposito E. Post-ischaemic thyroid hormone treatment in a rat model of acute stroke. *Brain Res.* 2013; 1513: 92–102. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.03.001.
54. Aguirre A., Gallo V. Reduced EGFR signaling in progenitor cells of the adult subventricular zone attenuates oligodendrogenesis after demyelination. *Neuron Glia Biol.* 2007; 3 (3): 209–220.
55. Dawson M.R., Polito A., Levine J.M., Reynolds R. NG2-expressing glial progenitor cells: an abundant and widespread population of cycling cells in the adult rat CNS. *Mol. Cell. Neurosci.* 2003; 24 (2): 476–488. DOI: 10.1016/s1044-7431(03)00210-0.
56. Ihrie R.A., Shah J.K., Harwell C., Levine J., Guinto C.D., Lezameta M., Kriegstein A., Alvarez-Buylla A. Persistent sonic hedgehog signaling in adult brain determines neural stem cell positional identity. *Neuron*. 2011; 71 (2): 250–262. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.05.018.
57. Rafalski V.A., Brunet A. Energy metabolism in adult neural stem cell fate. *Prog. Neurobiol.* 2011; 93 (2): 182–203. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.10.007.
58. Yankovich R.V., Berezovskiy V.A., Levashov M.I. Vliyanie preryvistoy gipoksii na morfofunktsional'noe sostoyanie shchitovidnoy zhelezy i pecheni [Effect of intermittent hypoxia on the morphofunctional state of the thyroid gland and liver]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2017; 103 (5): 553–561 (in Russian).
59. Yanko R.V. Morfofunktsional'ni zmini shchitopodibnoï zalozi molodikh shchuriv za umov normobarichnoï gipoksii [Morphofunctional changes of the thyroid gland in young rats under normobaric hypoxia]. *Fiziol. zhurn.* 2013; 59 (3): 65–71 (in Ukrainian).
60. Yanko R.V., Berezovskiy V.Ya., Zhernokl'ov U.O., Litovka I.G. Reaktsiya shchitopodibnoï zalozi spontanno-gipertenzivnikh shchuriv na diyu dozovanoï normobarichnoï gipoksii v osinniy period [Reaction of thyroid gland of spontaneously hypertensive rats to dosed normobaric hypoxia (autumn study)]. *Problemi endokrinnoï patologii*. 2017; 1: 80–86 (in Ukrainian).
61. Berezovskiy V.Ya., Yanko R.V., Litovka I.G., Zamors'ka T.M., Chaka O.G. Vpliv dozovanoï normobarichnoï gipoksii na morfologichni pokazniki stanu parenkhimi shchitovidnoï zalozi [Influence of dosed normobaric hypoxia on morphological parameters of thyroid parenchyma]. *Ukrains'kiy morfologichniy al'manakh*. 2011; 9 (3): 38–40 (in Ukrainian).
62. Vasil'eva E.V., Tararak T.Ya., Vasil'eva N.A., Balykin M.V. Vliyanie preryvistoy gipobaricheskoy gipoksii na morfofunktsional'nye izmeneniya shchitovidnoy zhelezy [Effect of intermittent hypobaric hypoxia on morphofunctional changes in thyroid gland]. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya i ekologiya*. 2008; 8: 8–98 (in Russian).
63. Vasil'eva E.V., Slobodnyuk N.A., Antipov I.V., Balykin M.V. Morfofunktsional'nye izmeneniya shchitovidnoy zhelezy pri deystvii preryvistoy gipoksicheskoy gipoksii [Morphofunctional changes in



- thyroid gland under intermittent hypoxic hypoxia]. *Ekologicheskaya fiziologiya i meditsina: nauka, obrazovanie, zdorov'e naseleniya: materialy Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [Ecological physiology and medicine: Science, education, public health: Proceedings of the All-Russian conference with international participation]. Ul'yanovsk; 2012: 34–35 (in Russian).
64. Erkenova L.D. Morfologicheskie izmeneniya golovnoy mozga pri gipotireoze [Morphological changes of the brain in hypothyroidism]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2012; 1 (130): 197–199 (in Russian).
65. Mozerov S.A., Erkenova L.D. Morfologicheskie izmeneniya v gipotalamuse pri eksperimental'nom gipotireoze [Morphological changes in hypothalamus in experimental hypothyroidism]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 12 (2): 321–324 (in Russian).
66. Sabanova R.K. Ekologicheskie faktory, vliyayushchie na sintez yodsoderzhashchikh soedineniy v shchitovidnoy zheleze [Environmental factors affecting the synthesis of iodine-containing compounds in thyroid gland]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2012; 11: 68–69 (in Russian).
67. Sorokina I.V., Sherstyuk S.A., Remneva N.A. Vliyaniye VICH-infektsii materi na sostoyaniye sosudistogo rusla shchitovidnoy zhelezy ploda [Influence of mother's HIV infection on the state of the vascular bed of fetus thyroid gland]. *Patologiya*. 2011; 8 (2): 40–42 (in Russian).
68. Sherstyuk S.A., Sorokina I.V. Morfologicheskie osobennosti shchitovidnoy zhelezy detey, umershih v vozraste do 6 mesyatsev, ot VICH-infitsirovannykh materey [Morphological characteristics of thyroid gland in children who were born from HIV-infected mothers and died before the age of 6 months]. *Morfologiya*. 2011; 3: 75–78 (in Russian).
69. Lourbopoulos A., Mourouzis I., Karapanayiotides T., Nousiopoulou E., Chatzigeorgiou S., Mavridis T., Kokkinakis I., Touloumi O., Irinopoulou T., Chouliaras K., Pantos C., Karacostas D., Grigoriadis N. Changes in thyroid hormone receptors after permanent cerebral ischemia in male rats. *J. Mol. Neurosci*. 2014; 54 (1): 78–91. DOI: 10.1007/s12031-014-0253-3.
70. Zhang Y., Meyer M.A. Clinical analysis on alteration of thyroid hormones in the serum of patients with acute ischemic stroke. *Stroke Res. Treat.* 2010; 2010: 290678. DOI: 10.4061/2010/290678.
71. Margail I., Royer J., Lerouet D., Ramaugé M., Le C., Goascogne W., Li W., Plotkine M., Pierre M., Courtin F. Induction of type 2 iodothyronine deiodinase in astrocytes after transient focal cerebral ischemia in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005; 25 (4): 468–476. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600041.
72. Dettling J., Franz C., Zimmermann U., Lee S.C., Bress A., Brandt N., Feil R., Pfister M., Engel J., Flamant F., Rüttiger L., Knipper M. Autonomous functions of murine thyroid hormone receptor TR $\alpha$  and TR $\beta$  in cochlear hair cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 382 (1): 26–37. DOI: 10.1016/j.mce.2013.08.025.
73. Singh B.K., Yen P.M. A clinician's guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TR $\alpha$  and TR $\beta$  isoforms. *Clin. Diabetes Endocrinol.* 2017; 3: 8. DOI: 10.1186/s40842-017-0046-z.
74. Trentin A.G., Neto M.V. T3 affects cerebellar astrocyte proliferation, GFAP and fibronectin organization. *Neuroreport*. 1995; 6 (2): 293–296. DOI: 10.1097/00001756-199501000-00017.
75. Tatsumi K., Haga S., Matsuyoshi H., Inoue M., Manabe T., Makinodan M., Wanaka A. Characterization of cells with proliferative activity after a brain injury. *Neurochem. Int.* 2005; 46 (5): 381–389. DOI: 10.1016/j.neuint.2004.12.007.
76. Shulga A., Blaesse A., Kysenius K., Huttunen H.J., Tanhuanpää K., Saarma M., Rivera C. Thyroxine regulates BDNF expression to promote survival of injured neurons. *Mol. Cell. Neurosci.* 2009; 42 (4): 408–418. DOI: 10.1016/j.mcn.2009.09.002.
77. Sayre N.L., Sifuentes M., Holstein D., Cheng S.Y., Zhu X., Lechleiter J.D. Stimulation of astrocyte fatty acid oxidation by thyroid hormone is protective against ischemic stroke-induced damage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017; 37 (2): 514–527. DOI: 10.1177/0271678X16629153.
78. Sadana P., Coughlin L., Burke J., Woods R., Mdzinarishvili A. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke: Possible association with AQP4 modulation. *J. Neurol. Sci.* 2015; 354 (1–2): 37–45. DOI: 10.1016/j.jns.2015.04.042.
79. Talhada D., Feiteiro J., Costa A.R., Talhada T., Cairrão E., Wieloch T., Englund E., Santos C.R., Gonçalves I., Ruscher K. Triiodothyronine modulates neuronal plasticity mechanisms to enhance functional outcome after stroke. *Acta Neuropathol. Commun.* 2019; 7 (1): 216. DOI: 10.1186/s40478-019-0866-4.
80. Fanibunda S.E., Desouza L.A., Kapoor R., Vaidya R.A., Vaidya V.A. Thyroid Hormone Regulation of Adult Neurogenesis. *Vitam. Horm.* 2018; 106: 211–251. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.04.006.

81. Remaud S., Demeneix B. Les hormones thyroïdiennes régulent le destin des cellules souches neurales. Thyroid hormones regulate neural stem cell fate. *Biol. Aujourd'hui*. 2019; 213 (1–2): 7–16. DOI: 10.1051/jbio/2019007.
82. Davis P.J., Leonard J.L., Lin H.Y., Leinung M., Mousa S.A. Molecular Basis of Nongenomic Actions of Thyroid Hormone. *Vitam. Horm.* 2018; 106: 67–96. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.06.001.
83. Davis P.J., Sudha T., Lin H.Y., Mousa S.A. Thyroid Hormone, Hormone Analogs, and Angiogenesis. *Compr. Physiol.* 2015; 6 (1): 353–362. DOI: 10.1002/cphy.c150011.
84. Schmohl K.A., Mueller A.M., Dohmann M., Spellerberg R., Urnauer S., Schwenk N., Ziegler S.I., Bartenstein P., Nelson P.J., Spitzweg C. Integrin  $\alpha\beta 3$ -Mediated Effects of Thyroid Hormones on Mesenchymal Stem Cells in Tumor Angiogenesis. *Thyroid*. 2019; 29 (12): 1843–1857. DOI: 10.1089/thy.2019.0413.
85. Manuylova Yu.A., Shvedova A.E. Novosti mirovoy tireoidologii [News of world thyroidology]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2014; 10 (3): 28–35 (in Russian).
86. Kuchmin A.N. Osobennosti tireoidnogo statusa u otdel'nykh bol'nykh s rezistentnoy giperkholesterinemiei. Vzgl'yad na problem [Characteristics of thyroid status in some patients with resistant hypercholesterolemia. View of the problem]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2013; 1 (41): 60–63 (in Russian).
87. Duntas L.H., Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid*. 2013; 23 (6): 646–653. DOI: 10.1089/thy.2011.0499.
88. Petrova Yu.A., Levkina E.G., Chistilina A.N. Prognosticheskoe znachenie vysoko normal'nogo sodержaniya tireotropnogo gormona v zavisimosti ot ranga indeksa massy tela [Predictive value of a highly normal thyroid-stimulating hormone depending on the body mass index]. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2016; 4: 44–48 (in Russian).
89. Avdey G.M. Gormonal'nye narusheniya u bol'nykh s nachal'nymi proyavleniyami khronicheskoy ishemii golov'nogo mozga pri tserebral'nom ateroskleroze [Hormonal disorders in patients with first manifestations of chronic cerebral ischemia in cerebral atherosclerosis]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2007; 4 (14): 62–67 (in Russian).
90. Smetanina M.V. Morfometricheskaya kharakteristika shchitovidnoy zhelezy pri razlichnykh modelyakh ateroskleroza [Morphometric characteristics of thyroid gland in different models of atherosclerosis]. *Morfologicheskie vedomosti*. 2014; 1: 106–111 (in Russian).
91. Aleksandrova N.V. Adaptivno-kompensatornye izmeneniya shchitovidnoy zhelezy pri eksperimental'noy gipoksii [Adaptive-compensatory changes in the thyroid gland under experimental hypoxia]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo*. 2005; 32: 88–91 (in Russian).
92. Vorontsova Z.A., Smirnov K.A. Sinteticheskie vozmozhnosti sekretornykh neyronov gipotalamusa i shchitovidnoy zhelezy v usloviyakh gipoksii [Synthetic capabilities of secretory hypothalamic neurons and thyroid gland in hypoxia]. *Zdorov'e i obrazovanie v 21 veke*. 2012; 14 (2): 39–40 (in Russian).
93. Richalet J.P., Letournel M., Souberbielle J.C. Effects of high-altitude hypoxia on the hormonal response to hypothalamic factors. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010; 299 (6): 1685–1692. DOI: 10.1152/ajpregu.00484.2010.
94. Rumyantseva T.A., Crisstop V.V., Lencher O.S. Kachestvennaya morfofunktsional'naya kharakteristika shchitovidnoy zhelezy krysa pri ostroy gipoksii golov'nogo mozga v rannie sroki [Qualitative morphofunctional characteristics of thyroid gland in rats with primary acute cerebral hypoxia in the early stages]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2016; 6 (3): 102–106 (in Russian).
95. Sadykova G.S., Dzhunusova G.S. Funktsional'nye osobennosti endokrinnykh sistem u zhiteley vysokogor'ya [Functional features of endocrine systems in the inhabitants of the highlands]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016; 4: 943–947 (in Russian).
96. Mozerov S.A., Myalin A.N., Chekushkin A.A., Kuznetsov I.M. Morfofunktsional'naya kharakteristika shchitovidnoy zhelezy pri termicheskom ozhoge i ostroy krovopote [Morphofunctional characteristics of thyroid gland in thermal burns and acute blood loss]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region*. 2008; 2: 21–25 (in Russian).
97. Amira S., Nagwa S.S., AymanAdb-Elrahman M.N., Tamer S., Amany F.M. Thyroid dysfunction and inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: Relation to severity and exacerbation. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013; 62: 567–574.
98. Khalil O.A., Monkez M. Y., Ayman M.E.M. Sadek, Ashraf K., Ghada M.S., Fawzi M.S. Evaluation of Thyroid dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in medical intensive care unit of Zagazig University Hospitals Osama. *International Journal of Advanced Research*. 2016; 4: 270–281.

99. Koplik E.V. Rol' struktur mindalevidnogo kompleksa mozga v gormonal'nykh mekhanizмах rezistentnosti krysa k emotsional'nomu stress [Amygdala role in the hormonal mechanisms of rats' resistance to emotional stress]. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri*. 2015; 11 (2) (57): 141 (in Russian).
100. Crishtop V.V., Romyantseva T.A., Agadzhanova L.S. Stroenie shchitovidnoy zhelezy u krysa s raznoy stressoustoychivost'yu pri tserebral'noy gipoperfuzii [Structure of the thyroid gland in rats with different stress tolerance during cerebral hypoperfusion]. *Morfologiya*. 2019; 156 (5): 65–69 (in Russian).
101. Crishtop V.V., Romyantseva T.A., Nikonorova V.G. Tipologicheskie i polovye osobennosti morfologii shchitovidnoy zhelezy pri dlitel'noy subtotal'noy gipoksii golovnogogo mozga u krysa [Typological and sexual characteristics of thyroid morphology in long-term subtotal brain hypoxia in rats]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2019; 9 (4): 30–38 (in Russian).
102. Crishtop V.V., Pakhrova O.A., Romyantseva T.A. Razvitie permanentnoy gipoksii golovnogogo mozga u krysa v zavisimosti ot individual'nykh osobennostey vysshey nervnoy deyatel'nosti i pola [Dynamics of permanent cerebral hypoxia in rats depending on individual features of higher nervous activity and sex]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018; 13 (4): 654–659. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13129> (in Russian).

*Received 17 August 2020; accepted 13 December 2020.*

#### Information about the authors

**Crishtop Vladimir Vladimirovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher, Group “3D Printing of Functional Nanomaterials”, ITMO University. 191024, Russia, St. Petersburg, Lomonosov St., 9; e-mail: [chrishtop@scamt-itmo.ru](mailto:chrishtop@scamt-itmo.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9267-5800>.

**Romyantseva Tat'yana Anatol'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Anatomy, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 150000, Russia, Yaroslavl', Revolyutsionnaya St., 5; e-mail: [rum-yar@mail.ru](mailto:rum-yar@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8035-4065>.

**Никонорова Варвара Геннадьевна** – младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия им. Д.К. Беляева». 153012, Россия, г. Иваново, ул. Советская, 45; e-mail: [bgnikon@gmail.com](mailto:bgnikon@gmail.com), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9453-4262>.

**Nikonorova Varvara Gennad'evna**, Junior Researcher, Ivanovo State Agricultural Academy named after D.K. Belyaev. 153012, Russia, Ivanovo, Sovetskaya St., 45; e-mail: [bgnikon@gmail.com](mailto:bgnikon@gmail.com), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9453-4262>.

#### For citation

Crishtop V.V., Romyantseva T.A., Nikonorova V.G. Neyroprotektornyy efekt gormonov shchitovidnoy zhelezy pri tserebral'noy gipoperfuzii [Neuroprotective effect of thyroid hormones in cerebral hypoperfusion]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 1: 6–25. DOI: [10.34014/2227-1848-2021-1-6-25](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-1-6-25) (in Russian).

УДК 616.61+616.831-005  
DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-26-38

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОМ

А.М. Гердт<sup>1</sup>, А.М. Шутов<sup>2</sup>, Л.А. Белова<sup>2</sup>, Е.А. Губарева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ООО «Клиника Интегра», г. Тольятти, Россия;

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

<sup>3</sup> ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 2 им. В.В. Баныкина»,  
г. Тольятти, Россия

*Развитие ОПП у больных с инсультом ассоциируется с увеличением госпитальной летальности, сроков стационарного лечения, инвалидизации и экономических затрат здравоохранения. При этом остается неясным влияние ОПП на отдаленные исходы инсульта.*

*Целью исследования явилось определение прогностического значения острого повреждения почек у больных с инсультом.*

*Материалы и методы.* Обследовано 272 больных с инсультом. Острое повреждение почек устанавливали согласно «Рекомендациям KDIGO» (2012). Летальность у больных с инсультом в период стационарного лечения составила 20,6 %. Срок проспективного наблюдения за больными инсультом, выписанными из стационара, составил 12 мес.

*Результаты.* Острое повреждение почек было диагностировано у 89 (32,7 %) больных инсультом. За 12 мес. наблюдения за больными, выписанными из стационара, умерло 45 (20,8 %) пациентов. Относительный риск смерти в течение 1-го года после инсульта в группе больных с ОПП составил 3,7 (95 % ДИ 2,2–6,2,  $p < 0,001$ ) в сравнении с больными без ОПП.

*Независимая статистически значимая связь между ОПП в анамнезе и летальным исходом в течение года после геморрагического инсульта в многофакторном анализе не прослеживалась, в отличие от ишемического инсульта.*

*Выводы.* Острое повреждение почек, развившееся в остром периоде, повышает годовую летальность у больных с ишемическим инсультом.

**Ключевые слова:** прогноз, инсульт, острое повреждение почек.

**Введение.** Острое повреждение почек (ОПП) осложняет течение инсульта у 11,6–31 % больных [1–4]. Летальность и инвалидизация после инсульта остаются на достаточно высоком уровне, несмотря на вектор здравоохранения, направленный на снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний [5–7]. Инсульт является третьей по значимости причиной инвалидности в мире [8, 9], поэтому большой интерес вызывают факторы, влияющие на инвалидность, и возможности их коррекции. Наличие ОПП взаимосвязано с неблагоприятным прогнозом у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая инсульт [10–13]. Так, развитие ОПП у больных с инсультом ассоциируется с увеличением летальности [1, 2, 14], сроков стационарного лечения [12, 13, 14], инвалидизации [1, 13, 15] и экономических затрат здравоохранения [13, 15]. При этом

остается неясным влияние тяжести ОПП на отдаленные исходы инсульта.

**Цель исследования.** Определение влияния острого повреждения почек у больных инсультом на годовую выживаемость.

**Материалы и методы.** Проведено нерандомизированное открытое проспективное исследование в параллельных группах. Критерии включения и исключения представлены в дизайне исследования на рис. 1. В работу вошло 272 пациента с инсультом, госпитализированных в отделение неврологии для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения Тольяттинской городской клинической больницы № 2 им. В.В. Баныкина. Среди них было 143 (53 %) мужчины и 129 (47 %) женщин. Средний возраст больных составил  $66,7 \pm 11,6$  года. Ишемический инсульт выставлен у 220 (81 %) больных, геморрагический – у 52 (19 %).

Клиническая характеристика больных с инсультом представлена в табл. 1, неврологическая характеристика больных с ишемиче-

ским и геморрагическим инсультами – табл. 2 и табл. 3 соответственно.



Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Research design

Таблица 1

Table 1

### Характеристика больных с инсультом

#### Characteristics of stroke patients

| Показатели<br>Parameters  | Больные инсультом, n=272<br>Stroke patients, n=272 |
|---|--|
| Пол:<br>мужчины, n (%) / men, n (%)<br>женщины, n (%) / women, n (%)                  | 143 (53)<br>129 (47)                               |
| Средний возраст, лет<br>Mean age, years   | 66,7±11,6  |
| Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)<br>History of arterial hypertension, n (%) | 265 (97,4)   |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)<br>History of myocardial infarction, n (%)         | 46 (17)  |
| Инсульт в анамнезе, n (%)<br>History of stroke confirmed by CT, n (%)                 | 71 (26)  |

| Показатели<br>Parameters  | Больные инсультом, n=272<br>Stroke patients, n=272 |
|---|--|
| Транзиторная ишемическая атака в анамнезе, n (%)<br>History of transient ischemic attack, n (%)                       | 19 (7)   |
| Сахарный диабет, n (%)<br>Diabetes mellitus, n (%)  | 49 (18)  |
| Хроническая сердечная недостаточность до госпитализации, n (%)<br>Chronic heart failure before hospitalization, n (%) | 153 (63)   |
| - стадия I / stage 1  | 29 (10,7)  |
| - стадия II / stage 2   | 107 (39)   |
| - стадия III / stage 3  | 36 (13)  |
| - стадия IV / stage 4   | 1 (0,4)  |
| Фибрилляция предсердий, n (%)<br>Atrial fibrillation, n (%)   | 123 (45)   |
| Индекс коморбидности Чарлсон, баллов (M±SD)<br>Charlson comorbidity index, points (M±SD)                              | 5,1±2,0  |

Таблица 2

Table 2

## Неврологическая характеристика больных с ишемическим инсультом

## Neurological characteristics of ischemic stroke patients

| Показатели<br>Parameters                                      | Больные с инсультом, n=220<br>Stroke patients, n=220 |
|---|--|
| Подтип по TOAST, n (%) / Subtype by TOAST, n (%)              |  |
| - атеротромботический / atherothrombotic                      | 68 (31)  |
| - кардиоэмболический / cardioembolic                          | 81 (36,8)  |
| - лакунарный / lacunar  | 2 (0,9)  |
| - другой этиологии / other etiology                           | 4 (1,8)  |
| - неуточненный / unspecified                                  | 65 (29,5)  |
| Локализация очага, n (%) / Focus site, n (%)                  |  |
| - пСМА / rMCA   | 98 (44,5)  |
| - лСМА / lMCA   | 92 (41,8)  |
| - пСМА+лСМА / rMAC+lMCA                                       | 11 (5)   |
| - ВББ / VBI   | 19 (8,6)   |
| Шкала NIHSS, баллов (Me, ИКР) / NIHSS scale, points (Me, IKR) | 9 [5–18]   |

Таблица 3

Table 3

## Неврологическая характеристика больных с геморрагическим инсультом

## Neurological characteristics of hemorrhagic stroke patients

| Показатели<br>Parameters  | Больные инсультом, n=52<br>Stroke patients, n=52 |
|---|--|
| Локализация очага / Focus site:   |  |
| - правая гемисфера, n (%) / right hemisphere, n (%)                       | 22 (42,3)  |
| - левая гемисфера, n (%) / left hemisphere, n (%)                         | 20 (38,5)  |
| - задняя черепная ямка, n (%) / posterior cranial fossa, n (%)            | 4 (7,7)  |
| - субарахноидальное кровоизлияние, n (%) / subarachnoid hemorrhage, n (%) | 6 (11,5)   |
| Шкала NIHSS, баллов, (Me, ИКР) / NIHSS scale, points (Me, IKR)            | 14 [5–23]  |

Инсульт диагностировали согласно рекомендациям Европейской инсультной организации (ESO, 2008) [16], Американской инсультной ассоциации (ASA) [17] и приказа Минздрава России № 584-н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения».

Очаг инсульта был нейровизуализирован во время госпитализации или при аутопсии у всех больных. Патогенетический вариант ишемического инсульта определялся в соответствии с критериями TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [18].

Острое повреждение почек диагностировали и классифицировали согласно «Рекомендациям KDIGO» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury, 2012) [19].

При снижении креатинина сыворотки в ходе госпитализации по сравнению с креатинином при поступлении диагностировано догоспитальное ОПП. При развитии ОПП в стационаре диагностировано госпитальное ОПП.

Хроническую болезнь почек (ХБП) диагностировали и классифицировали согласно «Рекомендациям KDIGO» (2012) [20]. Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) диагностировали и классифицировали согласно рекомендациям Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов (2013) [21]. Данные о наличии ХБП и ХСН получены из амбулаторной карты.

Выраженность неврологического дефицита при поступлении и динамика восстановления оценены с использованием шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [22]. На момент выписки выделяли легкую степень тяжести состояния (менее 7 баллов по шкале NIHSS), среднюю степень (от 7 до 14 баллов по шкале NIHSS) и тяжелую (более 14 баллов по шкале NIHSS) [23].

Летальность у больных с инсультом в период стационарного лечения составила 20,6 %. Срок проспективного наблюдения за больными с инсультом, выписанными из стационара, составил 1 календарный год. В ходе ис-

следования проанализирована годовая летальность больных с учетом наличия ОПП и в зависимости от типа инсульта.

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica v. 10,0. Проверка гипотез о виде распределения проведена с помощью критерия Shapiro–Wilk. Достоверность различий между параметрами при нормальном распределении оценивалась по t-критерию Стьюдента для связанных и несвязанных переменных или по Mann–Whitney U-test. В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде  $M \pm SD$ . Проведен однофакторный корреляционный анализ (Pearson или Spearman). Для качественных признаков выполнен анализ таблиц сопряженности с использованием  $\chi^2$  Пирсона (поправка Yates) и критерия Фишера.

Логистический регрессионный анализ использован для прогнозирования вероятности развития событий. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение** Острое повреждение почек диагностировано у 89 (32,7 %) больных инсультом. Из стационара выписано 32 пациента с геморрагическим инсультом (7 с ОПП и 25 без ОПП), а также 184 – с ишемическим инсультом (52 с ОПП и 132 без ОПП).

За 12 мес. наблюдения за больными инсультом, выписанными из стационара, умерло 45 (20,8 %) пациентов. Годовая летальность у больных с инсультом была ассоциирована с ОПП в анамнезе: 26 (44 %) чел. с ОПП против 19 (12,1 %) без ОПП ( $\chi^2=27,7$ ;  $p<0,001$ ). Относительный риск (ОР) смерти в течение 12 мес. после перенесенного инсульта составил 3,7 (95 % ДИ 2,2–6,2,  $p<0,001$ ) у больных с ОПП в сравнении с больными без ОПП.

Годовая летальность не была связана с тяжестью ОПП: 18 (48,6 %) чел. с 1 стадией и 8 (38,1 %) чел. со 2 стадией ( $\chi^2=3,84$ ;  $p=0,43$ ). Риск летального исхода в течение года после перенесенного инсульта выше у больных возрасте 75 лет и старше (ОР 3,8, 95 % ДИ 2,3–6,3,  $p<0,001$ ) по сравнению с пациентами младше 75 лет. Летальность больных с ОПП женского и мужского пола не различалась: 11 (47,8 %) и 14 (40,0 %) соответственно ( $\chi^2=0,4$ ,  $p=0,5$ ).



В течение 1-го года у больных с геморрагическим инсультом летальный исход развился у 2 (6,3 %) пациентов, у больных с ишемическим инсультом – у 43 (23,4 %). Выполнен анализ летальности в зависимости от типа инсульта и наличия ОПП (рис. 2). Годовая летальность у больных с ишемическим инсуль-

том была ассоциирована с ОПП в анамнезе: 26 (50,0 %) чел. с ОПП, против 17 (19,5 %) без ОПП ( $\chi^2=28,7$ ;  $p<0,001$ ). У больных с геморрагическим инсультом такая закономерность не выявлена: 1 (16,7 %) чел. с ОПП против 1 (3,7 %) без ОПП ( $\chi^2=1,4$ ;  $p=0,2$ ).

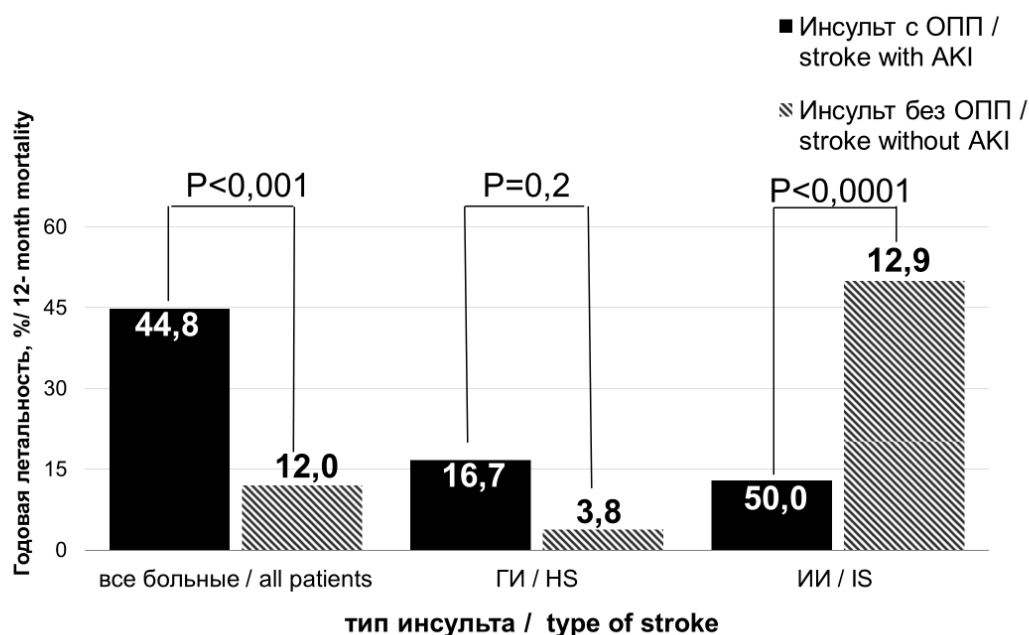


Рис. 2. Острое повреждение почек, тип инсульта и годовая летальность

Fig. 2. Acute kidney injury, type of stroke, and 1-year mortality

С целью определения факторов, влияющих на годовую летальность, проведен многофакторный регрессионный анализ при ишемическом и геморрагическом инсульте. В качестве зависимой переменной была включена летальность. В табл. 4 представлены факторы, ассоциированные с летальным исходом в течение года после ишемического инсульта. Годовая летальность у больных после ишемического инсульта ассоциирована с возрастом 75 лет и старше, наличием до инсульта ХБП, ХСН II–IV функционального класса, сахарным диабетом 2 типа, ОПП во время госпитализации по поводу инсульта и тяжестью ин-

сульта не менее 7 баллов при выписке (шкала National Institutes of Health Stroke Scale).

Многофакторный регрессионный анализ у больных после геморрагического инсульта показал наличие прямой независимой связи между летальным исходом в течение года и возрастом 75 лет и старше, а также инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа. Независимая статистически значимая связь между ОПП, ХБП, ХСН II–IV функциональных классов в анамнезе и летальным исходом в течение года после геморрагического инсульта в многофакторном анализе не прослеживалась (табл. 5).

Таблица 4

Table 4

**Результаты многофакторного регрессионного анализа по оценке  
прогностического влияния клинических параметров на годовую летальность  
у больных после ишемического инсульта**

**Results of multivariate regression analysis according to prognostic effect  
of clinical parameters on 12-month mortality in ischemic stroke patients**

| Независимая переменная<br>Independent variable | Зависимые переменные<br>Dependent variables   | $\beta$ | t   | p      |
|--|---|---------|-----|--------|
| Годовая летальность<br>12-month mortality      | ОПП во время госпитализации<br>AKI during hospitalization   | 0,5     | 6,3 | <0,001 |
|  | NIHSS $\geq 7$ баллов при выписке из стационара<br>NIHSS $\geq 7$ points at discharge from hospital | 0,3     | 5,7 | <0,001 |
|  | СД 2 типа<br>Diabetes type 2  | 0,3     | 4,6 | <0,001 |
|  | Возраст $\geq 75$ лет<br>Age $\geq 75$ years  | 0,2     | 3,4 | <0,001 |
|  | ХБП в анамнезе<br>History of CKD  | 0,18    | 2,0 | 0,04   |
|  | ХСН II–IV ФК в анамнезе<br>History of CHF II–IV FC  | 0,14    | 2,8 | 0,004  |

**Примечание.** Коэффициент детерминации модели (R<sup>2</sup>) равен 0,5.

**Note.** Model determination coefficient (R<sup>2</sup>) = 0.5.

Таблица 5

Table 5

**Результаты многофакторного регрессионного анализа по оценке  
прогностического влияния клинических параметров на годовую летальность  
у больных после геморрагического инсульта**

**Results of multivariate regression analysis according to prognostic effect  
of clinical parameters on 12-month mortality in hemorrhagic stroke patients**

| Независимая переменная<br>Independent variable | Зависимые переменные<br>Dependent variables   | $\beta$ | t     | p      |
|--|---|---------|-------|--------|
| Годовая летальность<br>12-month mortality      | ОПП во время госпитализации<br>AKI during hospitalization   | -0,007  | -0,04 | 0,96   |
|  | NIHSS $\geq 7$ баллов при выписке из стационара<br>NIHSS $\geq 7$ points at discharge from hospital | 0,2     | 0,8   | 0,4    |
|  | СД 2 типа<br>Diabetes type 2  | 0,35    | 2,8   | 0,008  |
|  | Возраст $\geq 75$ лет<br>Age $\geq 75$ years  | 0,16    | 2,2   | 0,03   |
|  | ХБП в анамнезе<br>History of CKD  | -0,01   | -0,1  | 0,9    |
|  | Инфаркт миокарда в анамнезе<br>History of myocardial infarction                                     | 0,76    | 4,2   | <0,001 |
|  | ХСН II–IV ФК в анамнезе<br>History of CHF II–IV FC  | 0,1     | 0,87  | 0,39   |

**Примечание.** Коэффициент детерминации модели (R<sup>2</sup>) равен 0,5.

**Note.** Model determination coefficient (R<sup>2</sup>) = 0.5.

Таким образом, острое повреждение почек влияет на годовую летальность независимо от возраста, ХСН II–IV ФК в анамнезе, тяжести инсульта по шкале NIHSS, наличия сахарного диабета 2 типа в анамнезе у больных с ишемическим инсультом, но не с геморрагическим.

По результатам нашей работы ОПП диагностировано у 32,7 % больных инсультом. По данным метаанализа, проведенного A. Zorrilla-Vaca et al. [2] в 2018 г., общий показатель распространенности ОПП для всех типов инсульта составил 11,6 %. Следует отметить, что в метаанализ вошли исследования, выполненные до выхода «Рекомендаций KDIGO» (2012) по диагностике и лечению ОПП [19], что могло повлиять на показатель частоты ОПП.

В нашей работе ОПП имело прогностическое значение для годовой летальности от всех причин у больных с ишемическим инсультом. Следует отметить, что в отличие от нашего исследования в работе F. Grosjean et al. ОПП не влияло на выживаемость в период наблюдения 19,2 мес. [1]. Однако в исследовании S. Srisilpa et al. ОПП и пожилой возраст были независимыми предикторами летального исхода в течение 3 мес. у больных с ишемическим инсультом [25]. По результатам многоцентрового исследования больных с геморрагическим инсультом и высоким артериальным давлением ОПП было связано с более

высокими показателями смертности или инвалидности через 3 мес. [26].

Только в одном исследовании изучалась взаимосвязь между ОПП после инсульта и отдаленными сердечно-сосудистыми событиями. Вероятность сердечно-сосудистого события в течение 10-летнего периода была выше в группе с ОПП. Кроме того, вероятность 10-летней смертности увеличивалась с тяжестью ОПП [27].

По нашим данным, риск смерти в течение 12 мес. не зависел от тяжести ОПП в анамнезе, что не совпадает с результатами работы G. Tsagalidis et al. [27]. Однако исследование G. Tsagalidis et al. было проведено до выхода «Рекомендаций KDIGO» (2012). Таким образом, в исследование не вошли больные с нетяжелым ОПП (1 стадия по KDIGO).

**Заключение.** Острое повреждение почек, развившееся в остром периоде инсульта, повышает годовую летальность у больных с ишемическим инсультом, но не с геморрагическим. Риск летальности выше у больных 75 лет и старше, гендерных различий не наблюдается. Определение вклада ОПП в прогноз больных с инсультом поможет обеспечить более точную детализацию факторов риска, прогнозирование исходов и в результате будет способствовать формированию оптимальных диагностических и терапевтических стратегий, применимых для данных пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Grosjean F., Tonani M., Maccarrone R., Cerra C., Spaltini F., De Silvestri A., Martignoni A. Under-recognized post-stroke acute kidney injury: Risk factors and relevance for stroke outcome of a frequent comorbidity. *Int. Urol. Nephrol.* 2019; 51 (9): 1597–1604. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11255-019-02203-4> (дата обращения: 20.12.2020). DOI: 10.1007/s11255-019-02203-4.
2. Zorrilla-Vaca A., Ziai W., Connolly E., Geocadin R., Thompson R., Rivera-Lara L. Acute Kidney Injury Following Acute Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis of Prevalence Rate and Mortality Risk. *Cerebrovasc. Dis.* 2018; 45 (1–2): 1–9. URL: <https://www.karger.com/Article/Abstract/479338> (дата обращения: 24.11.2020). DOI: 10.1159/000479338.
3. Мензоров М.В., Шутков А.М., Лукьянова В.А., Гердт А.М., Гришеникин И.Ю. Острое повреждение почек у больных с инсультом. *Нефрология.* 2014; 18 (2): 55–60. DOI: 10.24884/1561-6274-2014-18-2-50-68.
4. Jiang F., Su L., Xiang H., Zhang X., Xu D., Zhang Z., Peng Z. Incidence, Risk factors, and Biomarkers Predicting Ischemic or Hemorrhagic Stroke Associated Acute Kidney Injury and Outcome: A Retrospective Study in a General Intensive Care Unit. *Blood Purif.* 2019; 47 (4): 317–326. URL:

- <https://www.karger.com/Article/Abstract/499029> (дата обращения: 19.03.2020). DOI:10.1159/000499029.
5. *Pistoia F., Sacco S., Degan D., Tiseo C., Ornello R., Carolei A.* Hypertension and Stroke: Epidemiological Aspects and Clinical Evaluation. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2016; 23 (1): 9–18. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40292-015-0115-2> (дата обращения: 10.07.2018). DOI: 10.1007/s40292-015-0115-2.
  6. *Smajlovic D.* Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc. Health Risk Manag.* 2015; 11: 157–164. URL: <https://www.dovepress.com/strokes-in-young-adults-epidemiology-and-prevention-peer-reviewed-article-VHRM> (дата обращения: 24.12.2018). DOI: 10.2147/VHRM.S53203.
  7. *Kim J., Thayabaranathan T., Donnan G., Howard G., Howard V., Rothwell P., Feigin V., Norrving B., Owolabi M.* Global Stroke Statistics 2019. *Int. J. Stroke.* 2020; 15 (8): 819–838. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1747493020909545> (дата обращения: 14.12.2020). DOI: 10.1177/1747493020909545.
  8. *Roth G., Mensah G., Johnson C., Addolorato G.* GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76 (25): 2982–3021. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720377755?via%3Dihub> (дата обращения: 14.12.2020). DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
  9. *Thrift A., Howard G., Cadilhac D., Howard V., Rothwell P., Thayabaranathan T., Feigin V., Norrving B., Donnan G.* Global stroke statistics: An update of mortality data from countries using a broad code of "cerebrovascular diseases". *Int. J. Stroke.* 2017; 12 (8): 796–801. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1747493017730782> (дата обращения: 12.09.2020). DOI: 10.1177/1747493017730782.
  10. *Vandenberghe W., Gevaert S., Kellum J., Bagshaw S., Peperstraete H., Herck I., Decruyenaere J., Hoste E.* Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal. Med.* 2016; 6 (2): 28–116. URL: <https://www.karger.com/Article/FullText/442300> (дата обращения: 19.12.2020). DOI:10.1159/000442300.
  11. *Moriyama N., Ishihara M., Noguchi T., Nakanishi M., Arakawa T., Asaumi Y., Kumasaka L., Kanaya T., Nagai T., Fujino M., Honda S., Fujiwara R., Anzai T., Kusano K., Goto Y., Yasuda S., Saito S., Ogawa H.* Early development of acute kidney injury is an independent predictor of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *J. Cardiol.* 2017; 69 (1): 79–83. URL: [https://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087\(16\)00011-3/fulltext](https://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087(16)00011-3/fulltext) (дата обращения: 13.12.2020). DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.01.001.
  12. *Khatri M., Himmelfarb J., Adams D., Becker K., Longstreth W., Tirschwell D.* Acute Kidney Injury is Associated with Increased Hospital Mortality after Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23 (1): 25–30. URL: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(12\)00151-6/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(12)00151-6/fulltext) (дата обращения: 17.07.2018). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.06.005.
  13. *Saeed F., Adil M., Khursheed F., Daimee U.A., Branch L., Vidal G., Qureshi A.* Acute renal failure is associated with higher death and disability in patients with acute ischemic stroke: analysis of nationwide inpatient sample. *Stroke.* 2014; 45 (5): 78–80. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.114.004672>. (дата обращения: 11.03.2018). DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004672.
  14. *Gadalean F., Simu M., Parv F., Vorovenci R., Tudor R., Schiller A., Timar R., Petrica L., Velciov S., Gluhovschi C., Bob F., Mihaescu A., Timar B., Spasovski G., Ivan V.* The impact of acute kidney injury on in-hospital mortality in acute ischemic stroke patients undergoing intravenous thrombolysis. *PLoS One.* 2017; 12 (10). URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0185589> (дата обращения: 17.10.2020). DOI: 10.1371/journal.pone.0185589.
  15. *Saeed F., Adil M., Piracha B., Qureshi A.* Acute renal failure worsens in-hospital outcomes in patients with intracerebral hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015; 24 (4): 789–794. URL: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(14\)00570-9/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(14)00570-9/fulltext) (дата обращения: 11.02.2020). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.11.012.
  16. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc. Dis.* 2008; 25 (5): 457–507. URL: <https://www.karger.com/Article/FullText/131083> (дата обращения: 6.05.2018). DOI: 10.1159/000131083.
  17. *Avasarala J.* Letter by Avasarala Regarding Article, "American Stroke Association. AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association". *Stroke.* 2015; 46 (11). URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEA->

- НА.115.010716 (дата обращения: 06.10.2018). DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010716.
18. Adams H., Bendixen B., Kappelle L., Biller J., Love B., Gordon D., Marsh E. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993; 24 (1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
  19. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *Kidney inter. Suppl.* 2012; 2 (6): 1–138. URL: <https://www.kidney.org/sites/default/files/PIIS027263861300471X.pdf> (дата обращения: 11.01.2013).
  20. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *Kidney inter. Suppl.* 2013; 3 (1): 1–150. URL: [https://www.kidney.org/sites/default/files/KDOQI\\_Clinical\\_Practice\\_Guidelines\\_RR2012.pdf](https://www.kidney.org/sites/default/files/KDOQI_Clinical_Practice_Guidelines_RR2012.pdf) (дата обращения: 01.12.2013).
  21. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Козиолова Н.А., Коц Я.И., Лопатин Ю.М., Мартынов А.И., Моисеев В.С., Ревизишвили А.Ш., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Соколов Е.И., Сторожак Г.И., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013; 7: 379–472.
  22. Brott T., Adams H.P., Olinger C.P., Marler J., Barsan W., Biller J., Spilker J., Holleran R., Eberle R., Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20 (7): 864–870. DOI: 10.1161/01.str.20.7.864.
  23. Goldstein L.B., Bertels C., Davis J.N. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch. Neurol.* 1989; 46 (6): 660–662. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/589019> (дата обращения: 17.08.2020). DOI: 10.1001/archneur.1989.00520420080026.
  24. Huang Y., Wan C., Wu G. Acute kidney injury after a stroke: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Brain Behav.* 2020; 10 (9). URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.1722> (дата обращения: 05.08.2020). DOI: 10.1002/brb3.1722.
  25. Srisilpa S., Korathanakhun P. Predictors of clinical outcome among Thai patients with atrial fibrillation-associated acute ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020; 29 (7). URL: [https://www.stroke-journal.org/article/S1052-3057\(20\)30247-0/fulltext](https://www.stroke-journal.org/article/S1052-3057(20)30247-0/fulltext) (дата обращения: 07.10.2020). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104856.
  26. Qureshi A., Huang W., Lobanova I., Hanley D., Hsu C., Malhotra K., Steiner T., Suarez J., Toyoda K., Yamamoto H. Antihypertensive Treatment of Cerebral Hemorrhage 2 Trial Investigators. Systolic Blood Pressure Reduction and Acute Kidney Injury in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2020; 51 (10): 3030–3038. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.030272> (дата обращения: 25.12.2020). DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030272.
  27. Tsagalis G., Akrivos T., Alevizaki M., Manios E., Theodorakis M., Laggouranis A., Vemmos K. Long-term prognosis of acute kidney injury after first acute stroke. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (3): 16–22. URL: <https://cjasn.asnjournals.org/content/4/3/616> (дата обращения: 11.02.2016). DOI: 10.2215/CJN.04110808.

Поступила в редакцию 14.01.2021; принята 03.03.2021.

#### Авторский коллектив

**Гердт Алевтина Михайловна** – врач-терапевт, ООО «Клиника Интегра». 445020, Россия, Самарская обл., г. Тольятти, ул. Баныкина, 21а; e-mail: [gerdta@mail.ru](mailto:gerdta@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0803>.

**Шутов Александр Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [amshu@mail.ru](mailto:amshu@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1213-8600>.

**Белова Людмила Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, декан медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [labelova@mail.ru](mailto:labelova@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

Губарева Елена Александровна – врач-невролог, ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 2 им. В.В. Баныкина». 445020, Россия, Самарская обл., г. Тольятти, ул. Баныкина, 8; e-mail: gea06@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9476-1358>.

#### Образец цитирования

Гердт А.М., Шутлов А.М., Белова Л.А., Губарева Е.А. Прогностическое значение острого повреждения почек у больных инсультом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 1: 26–38. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-26-38.

## PROGNOSTIC VALUE OF ACUTE KIDNEY INJURY IN STROKE PATIENTS

A.M. Gerdt<sup>1</sup>, A.M. Shutov<sup>2</sup>, L.A. Belova<sup>2</sup>, E.A. Gubareva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Integra Clinic, Togliatti, Russia;

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

<sup>3</sup> Togliatti city clinical hospital № 2 named after V.V. Banykin, Togliatti, Russia

*The development of acute kidney injury (AKI) in stroke patients is associated with an increase in hospital mortality, period of hospital treatment, disability, and economic health costs. At the same time, the influence of AKI on long-term stroke outcomes remains unclear.*

*The aim of the study was to determine the prognostic value of acute kidney damage in stroke patients.*

*Materials and Methods. The authors examined 272 stroke patients. Acute kidney damage was established according to the KDIGO recommendations (2012). Mortality of stroke patients during hospital treatment was 20.6 %. The prospective follow-up of stroke patients discharged from the hospital was 12 months.*

*Results. Acute kidney injury was diagnosed in 89 (32.7 %) stroke patients. After discharging from the hospital, 45 (20.8 %) patients died within 12 months. The relative risk of death within 12 months after stroke in the group of AKI patients was 3.7 (95 % CI 2.2–6.2,  $p < 0.001$ ) if compared with patients without AKI.*

*Multivariate analysis did not show any independent statistically significant correlation between AKI history and patients' death within 12 months after hemorrhagic stroke. However, such a correlation was evident in ischemic stroke.*

*Conclusions. Acute kidney injury, developed in the acute period, increases the 12-month mortality in ischemic stroke patients.*

**Keywords:** prognosis, stroke, acute kidney injury.

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

#### References

1. Grosjean F., Tonani M., Maccarrone R., Cerra C., Spaltini F., De Silvestri A., Martignoni A. Under-recognized post-stroke acute kidney injury: Risk factors and relevance for stroke outcome of a frequent comorbidity. *Int. Urol. Nephrol.* 2019; 51 (9): 1597–1604. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2F11255-019-02203-4> (accessed: December 20, 2020). DOI: 10.1007/s11255-019-02203-4.
2. Zorrilla-Vaca A., Ziai W., Connolly E., Geocadin R., Thompson R., Rivera-Lara L. Acute Kidney Injury Following Acute Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis of Prevalence Rate and Mortality Risk. *Cerebrovasc. Dis.* 2018; 45 (1–2): 1–9. Available at: <https://www.karger.com/Article/Abstract/479338> (accessed: November 24, 2020). DOI: 10.1159/000479338.
3. Menzorov M.V., Shutov A.M., Luk'yanova V.A., Gerdt A.M., Grishen'kin I.Yu. Ostroe povrezhdenie pochk u bol'nykh s insul'tom [Acute kidney damage in stroke patients]. *Nefrologiya.* 2014; 18 (2): 55–60. DOI: 10.24884/1561-6274-2014-18-2-50-68 (in Russian).
4. Jiang F., Su L., Xiang H., Zhang X., Xu D., Zhang Z., Peng Z. Incidence, Risk factors, and Biomarkers Predicting Ischemic or Hemorrhagic Stroke Associated Acute Kidney Injury and Outcome: A Retrospec-

- tive Study in a General Intensive Care Unit. *Blood Purif.* 2019; 47 (4): 317–326. Available at: <https://www.karger.com/Article/Abstract/499029> (accessed: March 19, 2020). DOI:10.1159/000499029.
5. Pistoia F., Sacco S., Degan D., Tiseo C., Ornello R., Carolei A. Hypertension and Stroke: Epidemiological Aspects and Clinical Evaluation. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2016; 23 (1): 9–18. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40292-015-0115-2> (accessed: July 10, 2018). DOI: 10.1007/s40292-015-0115-2.
  6. Smajlovic D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc. Health Risk Manag.* 2015; 11: 157–164. Available at: <https://www.dovepress.com/strokes-in-young-adults-epidemiology-and-prevention-peer-reviewed-article-VHRM> (accessed: December 24, 2018). DOI: 10.2147/VHRM.S53203.
  7. Kim J., Thayabaranathan T., Donnan G., Howard G., Howard V., Rothwell P., Feigin V., Norrving B., Owolabi M. Global Stroke Statistics 2019. *Int. J. Stroke.* 2020; 15 (8): 819–838. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1747493020909545> (accessed: December 14, 2020). DOI: 10.1177/1747493020909545.
  8. Roth G., Mensah G., Johnson C., Addolorato G. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76 (25): 2982–3021. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720377755?via%3Dihub> (accessed: December 14, 2020). DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
  9. Thrift A., Howard G., Cadilhac D., Howard V., Rothwell P., Thayabaranathan T., Feigin V., Norrving B., Donnan G. Global stroke statistics: An update of mortality data from countries using a broad code of "cerebrovascular diseases". *Int. J. Stroke.* 2017; 12 (8): 796–801. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1747493017730782> (accessed: September 12, 2020). DOI: 10.1177/1747493017730782.
  10. Vandenberghe W., Gevaert S., Kellum J., Bagshaw S., Peperstraete H., Herck I., Decruyenaere J., Hoste E. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal. Med.* 2016; 6 (2): 28–116. Available at: <https://www.karger.com/Article/FullText/442300> (accessed: December 19, 2020). DOI:10.1159/000442300.
  11. Moriyama N., Ishihara M., Noguchi T., Nakanishi M., Arakawa T., Asaumi Y., Kumasaka L., Kanaya T., Nagai T., Fujino M., Honda S., Fujiwara R., Anzai T., Kusano K., Goto Y., Yasuda S., Saito S., Ogawa H. Early development of acute kidney injury is an independent predictor of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *J. Cardiol.* 2017; 69 (1): 79–83. Available at: [https://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087\(16\)00011-3/fulltext](https://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087(16)00011-3/fulltext) (accessed: December 13, 2020). DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.01.001.
  12. Khatri M., Himmelfarb J., Adams D., Becker K., Longstreth W., Tirschwell D. Acute Kidney Injury is Associated with Increased Hospital Mortality after Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23 (1): 25–30. Available at: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(12\)00151-6/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(12)00151-6/fulltext) (accessed: July 17, 2018). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.06.005.
  13. Saeed F., Adil M., Khursheed F., Daimee UA., Branch L., Vidal G., Qureshi A. Acute renal failure is associated with higher death and disability in patients with acute ischemic stroke: analysis of nationwide inpatient sample. *Stroke.* 2014; 45 (5): 78–80. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.114.004672> (accessed: March 11, 2018). DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004672.
  14. Gadalean F., Simu M., Parv F., Vorovenci R., Tudor R., Schiller A., Timar R., Petrica L., Velciov S., Gluhovschi C., Bob F., Mihaescu A., Timar B., Spasovski G., Ivan V. The impact of acute kidney injury on in-hospital mortality in acute ischemic stroke patients undergoing intravenous thrombolysis. *PLoS One.* 2017; 12 (10). Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0185589> (accessed: October 17, 2020). DOI: 10.1371/journal.pone.0185589.
  15. Saeed F., Adil M., Piracha B., Qureshi A. Acute renal failure worsens in-hospital outcomes in patients with intracerebral hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015; 24 (4): 789–794. Available at: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(14\)00570-9/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(14)00570-9/fulltext) (accessed: February 11, 2020). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.11.012.
  16. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc. Dis.* 2008; 25 (5): 457–507. Available at: <https://www.karger.com/Article/FullText/131083> (accessed: May 6, 2018). DOI: 10.1159/000131083.



17. Avasarala J. Letter by Avasarala Regarding Article, "American Stroke Association. AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association". *Stroke*. 2015; 46 (11). Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.115.010716> (accessed: October 6, 2018). DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010716.
18. Adams H., Bendixen B., Kappelle L., Biller J., Love B., Gordon D., Marsh E. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993; 24 (1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
19. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *Kidney inter. Suppl.* 2012; 2 (6): 1–138. Available at: <https://www.kidney.org/sites/default/files/PIIS027263861300471X.pdf> (accessed: January 11, 2013).
20. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *Kidney inter. Suppl.* 2013; 3 (1): 1–150. Available at: [https://www.kidney.org/sites/default/files/KDOQI\\_Clinical\\_Practice\\_Guidelines\\_RR2012.pdf](https://www.kidney.org/sites/default/files/KDOQI_Clinical_Practice_Guidelines_RR2012.pdf) (accessed: January 1, 2013).
21. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., Galyavich A.S., Garganeeva A.A., Gilyarevskiy S.R., Glezer M.G., Koziolova N.A., Kots Ya.I., Lopatin Yu.M., Martynov A.I., Moiseev V.S., Revishvili A.Sh., Sitnikova M.Yu., Skibitskiy V.V., Sokolov E.I., Storozhakov G.I., Fomin I.V., Chesnikova A.I., Shlyakhto E.V. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniyu KhSN (4-y peresmotr) [National recommendations of Society of Heart Failure Specialists, Russian Society of Cardiology and Russian Scientific Medical Society of Therapists on CHF diagnosis and treatment (4<sup>th</sup> revision)]. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2013; 7: 379–472 (in Russian).
22. Brott T., Adams H.P., Olinger C.P., Marler J., Barsan W., Biller J., Spilker J., Holleran R., Eberle R., Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20 (7): 864–870. DOI: 10.1161/01.str.20.7.864.
23. Goldstein L.B., Bertels C., Davis J.N. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch. Neurol.* 1989; 46 (6): 660–662. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/589019> (accessed: August 17, 2020). DOI: 10.1001/archneur.1989.00520420080026.
24. Huang Y., Wan C., Wu G. Acute kidney injury after a stroke: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Brain Behav.* 2020; 10 (9). Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.1722> (accessed: August 5, 2020). DOI: 10.1002/brb3.1722.
25. Srisilpa S., Korathanakhun P. Predictors of clinical outcome among Thai patients with atrial fibrillation-associated acute ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020; 29 (7). Available at: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(20\)30247-0/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(20)30247-0/fulltext) (accessed: October 7, 2020). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104856.
26. Qureshi A., Huang W., Lobanova I., Hanley D., Hsu C., Malhotra K., Steiner T., Suarez J., Toyoda K., Yamamoto H. Antihypertensive Treatment of Cerebral Hemorrhage 2 Trial Investigators. Systolic Blood Pressure Reduction and Acute Kidney Injury in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2020; 51 (10): 3030–3038. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.030272> (accessed: December 25, 2020). DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030272.
27. Tsagalis G., Akrivos T., Alevizaki M., Manios E., Theodorakis M., Laggouranis A., Vemmos K. Long-term prognosis of acute kidney injury after first acute stroke. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (3): 16–22. Available at: <https://cjasn.asnjournals.org/content/4/3/616> (accessed: February 11, 2016). DOI: 10.2215/CJN.04110808.

Received 14 January 2021; accepted 03 March 2021.

#### Information about the authors

**Gerdt Alevtina Mikhaylovna**, Physician, Integra Clinic. 445020, Russia, Samara region, Togliatti, Banykin St., 21a; e-mail: [gerdta@mail.ru](mailto:gerdta@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0803>.

**Shutov Aleksandr Mikhaylovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: [amshu@mail.ru](mailto:amshu@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1213-8600>.

**Belova Lyudmila Anatol'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Dean of the Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

**Gubareva Elena Aleksandrovna**, Neurologist, Togliatti City Clinical Hospital № 2 named after V.V. Banykin. 445020, Russia, Samara region, Togliatti, Banykin St., 8; e-mail: gea06@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9476-1358>.

#### For citation

Gerdt A.M., Shutov A.M., Belova L.A., Gubareva E.A. Prognosticheskoe znachenie ostrogo povrezhdeniya pochk u bol'nykh insul'tom [Prognostic value of acute kidney injury in stroke patients]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021; 1: 26–38. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-26-3 (in Russian).

УДК 616.8-005

DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-39-49

## ДИНАМИКА ПРОЯВЛЕНИЙ КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ НА ФОНЕ ВЕРТИКАЛИЗАЦИИ

В.А. Павлова, Д.А. Павлов, В.В. Машин

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

*Острые нарушения мозгового кровообращения остаются актуальной проблемой неврологии. Гетерогенные патологии, сопутствующие инсульту, обуславливают особенности его течения, развитие осложнений, что требует своевременной коррекции при составлении реабилитационных программ. Недооценка симптомов кардиальной автономной нейропатии (КАН) на фоне сахарного диабета 2-го типа (СД 2) ухудшает прогноз при ишемическом инсульте.*

*Цель работы – изучить проявления кардиальной автономной нейропатии у пациентов с ишемическим инсультом на фоне СД 2 и оценить их динамику при проведении вертикализации.*

*Материалы и методы. В исследовании участвовали 60 пациентов обоего пола 45–75 лет с ишемическим инсультом (ИИ) в острейшем периоде. Первую группу составили 30 пациентов с СД 2, вторую группу – 30 пациентов без данного заболевания. В начале исследования проводились сбор жалоб, анамнеза, анализ факторов риска КАН, оценка по шкалам NIHSS, Рэнкин, кардиоваскулярные тесты (КВТ) на выявление КАН, электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления, электроэнцефалография. На протяжении 12 дней пациентам осуществлялась пассивная вертикализация. Затем повторно проводились неврологический осмотр, КВТ и ЭКГ. Для статистической обработки данных использовалась описательная (подсчет медианы, 25-го и 75-го квартилей) и непараметрическая статистика (критерии Манна–Уитни, Вилкоксона, Кохрена).*

*Результаты. Исходно у пациентов с СД 2 выявлены выраженные изменения всех КВТ, преобладание прогрессирующей формы КАН. Во второй группе преобладала подтвержденная форма КАН. После курса вертикализации отмечена положительная динамика по неврологическим шкалам, КВТ, степени выраженности КАН в обеих группах при сохранении различий между ними. У пациентов с ИИ на фоне СД 2 уменьшение проявлений КАН в конце исследования было менее выраженным по сравнению с пациентами без СД.*

*Выводы. Пассивная вертикализация способствует уменьшению проявлений КАН у пациентов с ИИ, в т.ч. на фоне СД 2.*

**Ключевые слова:** кардиальная автономная нейропатия, вертикализация, ишемический инсульт, сахарный диабет.

**Введение.** Острые нарушения мозгового кровообращения остаются актуальной проблемой неврологии ввиду обусловленной ими высокой смертности и инвалидизации. Гетерогенность заболеваний, на фоне которых случается инсульт, обуславливает особенности его течения и исхода, развитие осложнений, что требует своевременной диагностики, оказания помощи и коррекции при составлении реабилитационных мероприятий.

Одним из главных принципов современной нейрореабилитации является ранняя активизация и вертикализация пациентов [1] как лечебная стратегия обеспечения нормального функционирования организма в естественном

вертикальном положении, а также как метод профилактики и лечения иммобилизационного синдрома и связанных с ним вегетативных и соматических осложнений у больных любого профиля [2].

Особую актуальность вертикализация приобретает при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК), сопровождающемся ограничением подвижности, повреждением вегетативных центров, кардиоваскулярными нарушениями, обусловленными как самим инсультом, так и сопутствующими заболеваниями.

Одной из распространенных коморбидных патологий при инсульте является сахар-

ный диабет (СД). Частота встречаемости СД среди пациентов с ОНМК, по данным разных авторов, составляет 11–43 %, что превышает показатель общей распространенности диабета (4–6 %) [3].

В исследовании R.E. Maser показано, что одним из наиболее игнорируемых серьезных осложнений диабета является кардиальная автономная нейропатия (КАН) [4]. КАН развивается в результате повреждения иннервирующих сердце и сосуды нервных волокон, приводящего в итоге к нарушению контроля сердечного ритма и гемодинамики, обуславливая высокий риск смертности [5]. Несмотря на серьезный прогноз и высокую распространенность, достигающую, по данным некоторых авторов, 90 % [5, 6], осведомленность практических врачей о КАН остается невысокой [7]. Недооценка симптомов КАН приобретает особую опасность при развитии у больных СД острых церебральных событий ввиду усугубления вегетативной дисфункции и кардиоваскулярных нарушений.

**Цель исследования.** Изучить проявления кардиальной автономной нейропатии у пациентов с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2-го типа и оценить их динамику при проведении реабилитационных мероприятий.

**Материалы и методы.** Обследовано 60 пациентов обоего пола в возрасте 45–75 лет с полушарным ишемическим инсультом (ИИ) в острейшем периоде. Всем пациентам проводились медикаментозная терапия по стандарту помощи при инфаркте мозга (приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга») и курс пассивной вертикализации в течение 12 дней. Первую группу (Г-1) составили 30 пациентов (21 женщина, 9 мужчин), у которых по данным анамнеза был диагностирован сахарный диабет 2-го типа (СД 2), вторую группу (Г-2) – 30 пациентов (18 мужчин, 12 женщин) с ИИ без СД 2.

Критериями исключения служили тяжелый инсульт (по шкале NIHSS >15 баллов, по шкале Рэнкин >4 баллов); нарушения ритма сердца, в частности фибрилляция предсердий; имплантированный электрокардиостимулятор;

инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия; ХСН IIБ и выше стадии; гемодинамически значимые пороки сердца; гемодинамически значимые стенозы сонных артерий (>70 %), соматические заболевания в стадии декомпенсации; злокачественные новообразования.

В соответствии с принципами Хельсинкской декларации у всех пациентов было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Предварительно у всех пациентов был проведен сбор жалоб, включая специфические для автономной и периферической нейропатии (головокружение в ортостазе, тахикардия покоя, нарушение функции тазовых органов, ночные апноэ, онемение конечностей, сухость кожи, сухость во рту). Анализировались факторы риска КАН: индекс массы тела (ИМТ), курение, уровень холестерина, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД), а также размер и латерализация очага инсульта.

Обследуемым в начале (1–2-й дни) и конце исследования (12-й день) проводились неврологический осмотр с оценкой по шкалам NIHSS и Рэнкин и диагностические обследования на выявление КАН [8], включающие:

- дыхательную пробу (оценка разницы между максимальной и минимальной ЧСС на фоне глубокого медленного дыхания в течение 1 мин);
- оценку отношения 15-го R-R-интервала к 30-му с момента начала вставания при ортопробе (тест 30/15);
- ортостатическую пробу (оценка разницы между систолическим АД в положении лежа и после вставания на 2, 4, 6, 8, 10-й мин);
- тест с изометрической нагрузкой (ТИН) (оценка диастолического АД до и после сжатия динамометра в течение 3 мин до 1/3 максимальной силы руки).

Также оценивался интервал QT на ЭКГ в начале и в конце исследования. Наличие диабетической полинейропатии конечностей (ДПНП) подтверждалось электронейромиографией (ЭНМГ).

Статистическая обработка проводилась пакетом прикладных программ с использованием Statistica 10 (описательная статистика

(подсчет медианы и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей) и непараметрические критерии Манна–Уитни, Вилкоксона, Кохрена).

**Результаты.** Первичное обследование пациентов показало сопоставимость обеих групп по возрасту, тяжести неврологической симптоматики по шкале NIHSS, степени по-

вседневной активности по шкале Рэнкин, размеру и латерализации очага ишемии (табл. 1).

Анализ факторов риска развития КАН показал, что ведущее место среди них занимает длительность СД 2. По данному фактору, наряду с фракцией выброса, группы имели статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 1

Table 1

## Общая характеристика групп исследования

## General characteristics of study groups

| Группа<br>Group            | NIHSS,<br>баллов<br>NIHSS,<br>points | Шкала Рэнкин,<br>баллов<br>Rankin scale,<br>points | Размер очага,<br>см <sup>3</sup><br>Focal area,<br>sm <sup>3</sup> | Латерализация,<br>%<br>Lateralization,<br>%                                      | Возраст,<br>лет<br>Age,<br>years |
|----------------------------|--------------------------------------|--|--|--|----------------------------------|
| Г-1, n=30<br>Group 1, n=30 | 5 (4; 9)                             | 4 (3; 4)   | 1,6 (0,83; 5,54)   | 47 – правосторонняя<br>53 – левосторонняя<br>47 – right-sided<br>53 – left-sided | 65 (61; 71)                      |
| Г-2, n=30<br>Group 2, n=30 | 7 (4; 8)                             | 4 (3; 4)   | 1,92 (0,99; 5,51)  | 57 – правосторонняя<br>43 – левосторонняя<br>57 – right-sided<br>43 – left-sided | 60,5 (54; 71)                    |

Таблица 2

Table 2

## Факторы риска кардиальной автономной нейропатии

## Risk factors for cardiac autonomic neuropathy

| Группа<br>Group                  | Уровень<br>холестерина,<br>ммоль/л<br>Cholesterol<br>level,<br>mmol/l | Индекс<br>массы тела,<br>кг/м <sup>2</sup><br>Body mass<br>index,<br>kg/m <sup>2</sup> | Курение,<br>%<br>Smoking,<br>% | Гипертрофия<br>левого<br>желудочка, %<br>Left ventricular<br>hypertrophy, % | Фракция<br>выброса,<br>%<br>Ejection<br>fraction, % | Стаж СД,<br>лет<br>Diabetes<br>duration,<br>years | СМАД, %<br>24-hour blood<br>pressure<br>monitoring,<br>% |
|----------------------------------|---|--|--------------------------------|---|---|---|--|
| Г-1,<br>n=30<br>Group 1,<br>n=30 | 5,3   | 29,5<br>(27; 33,7)   | 37                             | 87  | 58,1<br>(54; 61)*                                   | 8<br>(1; 10)*                                     | 22 – non-<br>dipper,<br>67 – night-<br>peaker            |
| Г-2,<br>n=30<br>Group 2,<br>n=30 | 4,93  | 28,49<br>(25,2; 32,1)  | 37                             | 83  | 61,9<br>(56; 68)                                    | 0   | 18 – night-<br>peaker,<br>45 – non-<br>dipper            |

**Примечание.** Здесь и далее: \* – статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ).

**Note.** Hereinafter: \* – the differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

Среди специфических жалоб, характерных для диабетической нейропатии, в частности автономной нейропатии, отмечались головокружение в положении стоя, тахикар-

дия покоя, апноэ во сне, сухость кожи, сухость во рту, онемение конечностей, значительно преобладающие в первую группу (рис. 1).

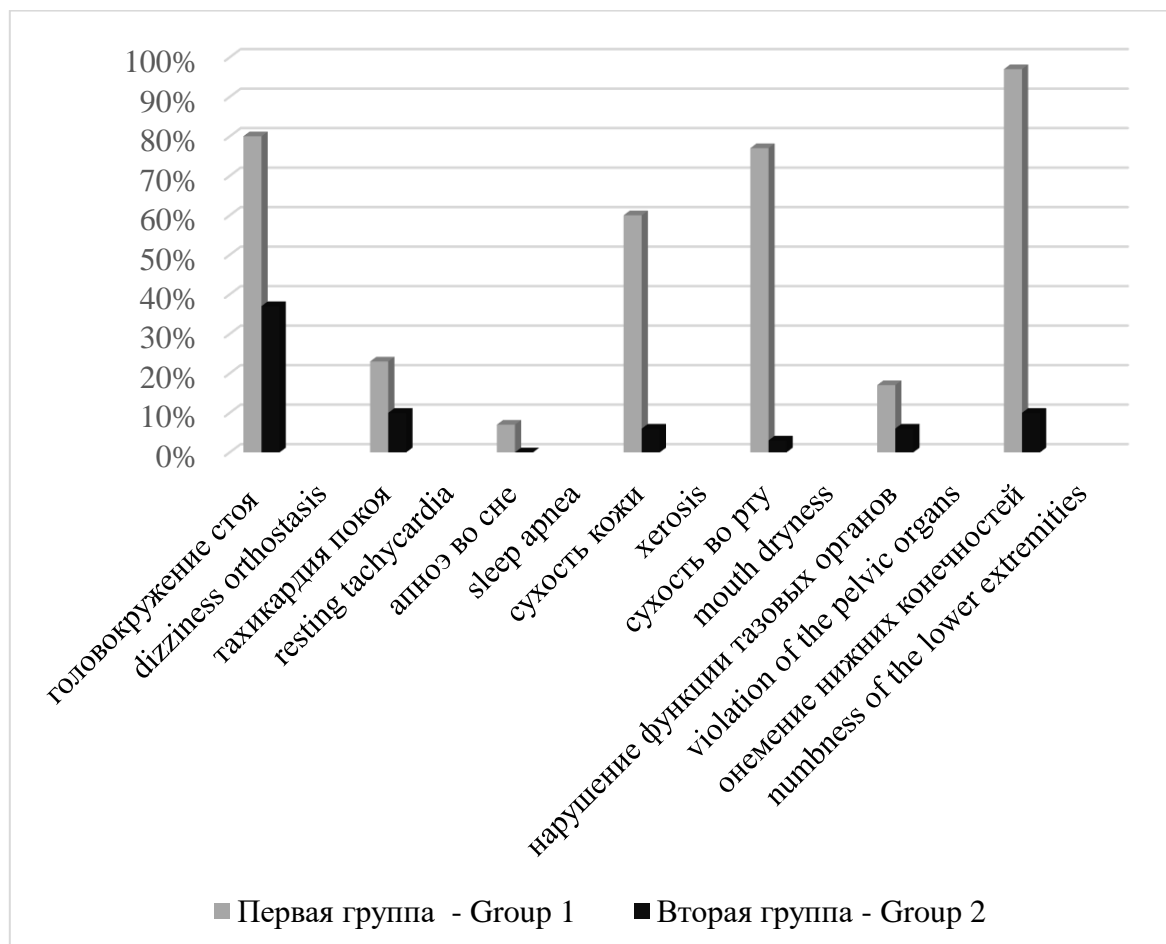


Рис. 1. Жалобы пациентов

Fig. 1. Patient complaints

У 100 % пациентов Г-1 при неврологическом осмотре и проведении ЭНМГ выявлены признаки ДПНП нижних конечностей, что подтверждает данные литературы о сочетании КАН и ДПНП [9, 10]. Изменения ЭНМГ-картины у пациентов Г-2 соответствовали возрастной норме, не были симметричны и поэтому не свидетельствовали о наличии ПНП.

Результаты кардиоваскулярных тестов (КВТ) на выявление КАН представлены в табл. 3.

В обеих группах получены отличные от нормы показатели всех тестов. Только интер-

вал QT у пациентов Г-2 принимал нормальные значения. При этом более выраженные изменения КВТ, особенно результатов ортостатической пробы, наблюдались в Г-1. Падение САД  $\geq 30$  мм рт. ст. в начале госпитализации отмечалось у 25 пациентов Г-1, что более чем в 2 раза превышало аналогичный показатель в Г-2.

В зависимости от комбинации результатов КВТ и наличия/отсутствия постуральной гипотензии выделяют 3 стадии КАН [11, 12]. Согласно проведенным тестам у пациентов обеих групп исходно выявлены признаки КАН разной степени выраженности (рис. 2).

Таблица 3

Table 3

## Результаты кардиоваскулярных тестов, проведенных в начале исследования

## Results of cardiovascular tests at the beginning of the study

| Группа<br>Group            | Дыхательная<br>проба,<br>разница уд./мин<br>Respiratory<br>samples,<br>differences in<br>heartbeats/min | Тест 30/15,<br>RR <sub>30</sub> /RR <sub>15</sub><br>30-15 Test,<br>RR <sub>30</sub> /RR <sub>15</sub> | Ортопроба<br>(неадекватная<br>реакция), %<br>Active<br>orthostatic test<br>(inadequate<br>reaction), % | Тест с<br>изометрической<br>нагрузкой<br>(неадекватная<br>реакция), %<br>Isometric exercise<br>test (inadequate<br>reaction), % | Длительность<br>интервала<br>QT,<br>с<br>QT interval,<br>sec |
|----------------------------|---|--|--|---|--|
| Г-1, n=30<br>Group 1, n=30 | 6<br>(5; 7)*  | 0,95<br>(0,9; 0,97)  | 83*  | 93*   | 0,42<br>(0,4; 0,43)*   |
| Г-2, n=30<br>Group 2, n=30 | 9<br>(7; 11)  | 0,96<br>(0,94; 1,0)  | 37   | 67  | 0,39<br>(0,36; 0,4)  |

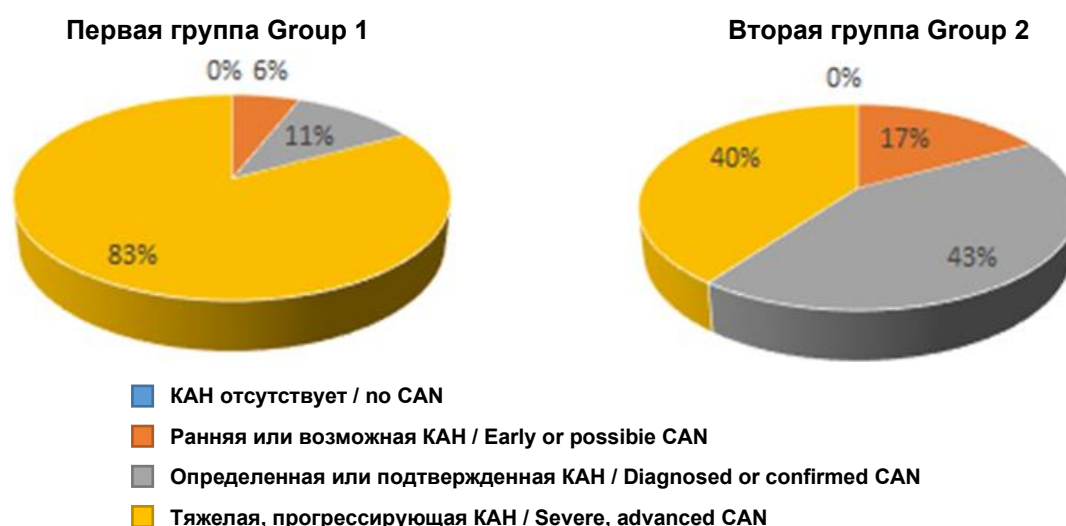


Рис. 2. Степень выраженности КАН у пациентов первой и второй групп в начале исследования

Fig. 2. The degree of CAN severity in patients (Group 1 and Group 2) at the beginning of the study

Полученные результаты свидетельствуют о наличии КАН у 100 % обследуемых. Но если в Г-2 у большей части пациентов (18 чел.) выявлена ранняя и подтвержденная КАН, то в Г-1 значительно преобладала прогрессирующая форма КАН (25 чел.), что свидетельствует о необходимости особого внимания к данной группе.

С целью преодоления проблем, связанных с данной вегетативной дисфункцией, пациентам обеих групп был проведен курс медикаментозной терапии и пассивной вертикализации в течение 12 дней и по его окончании оце-

нены те же вегетативные тесты, что и в начале исследования. Полученные результаты представлены в табл. 4.

Использование критерия Wilcoxon для оценки динамики изменений по шкалам NIHSS, Рэнкин, тесту с глубоким дыханием, тесту 30/15, интервалу QT показало статистически значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение показателей по сравнению с исходными значениями как в Г-1, так и в Г-2. Результаты повторных АД-тестов также значимо положительно отличались от первоначальных ( $p < 0,05$ , критерий Cochran).

При этом в Г-1 сохранялась значимая доля пациентов с неадекватной реакцией на ортопробу, в то время как в Г-2 снижение АД  $\geq 30$  мм рт. ст. отмечалось лишь у 2 чел. Более чем в половине случаев в Г-1 оставалась неадекватной реакция на изометрическую нагрузку. Результаты дыхательной пробы также значимо различались между группами.

При этом в Г-2 медианы показателей теста 30/15 и теста с глубоким дыханием принимали уже не патологические, а пограничные значения.

Таким образом, по совокупности полученных результатов в обеих группах отмечена положительная динамика степени выраженности КАН (рис. 3).

Таблица 4

Table 4

### Результаты кардиоваскулярных тестов в конце госпитализации

#### Results of cardiovascular tests at the end of hospitalization

| Группа<br>Group                          | NIHSS,<br>баллов<br>NIHSS,<br>points | Шкала<br>Рэнкин,<br>баллов<br>Rankin<br>scale,<br>points | Дыхательная<br>проба,<br>разница<br>уд./мин<br>Respiratory<br>samples,<br>differences in<br>heartbeats/min | Тест 30/15,<br>RR <sub>30</sub> /RR <sub>15</sub><br>30-15 Test,<br>RR <sub>30</sub> /RR <sub>15</sub> | Ортопроба<br>(неадекватная<br>реакция), %<br>Active<br>orthostatic test<br>(inadequate<br>reaction), % | Тест с изометрической<br>нагрузкой<br>(неадекватная<br>реакция), %<br>Isometric<br>exercise test<br>(inadequate<br>reaction), % | Длительность<br>интервала<br>QT, с<br>QT interval,<br>sec |
|--|--------------------------------------|--|--|--|--|---|---|
| Г-1,<br>n=30<br>First<br>group,<br>n=30  | 4<br>(3; 6)*                         | 2<br>(2; 3)*   | 10<br>(9; 11)*   | 1<br>(1; 1,05)   | 23*  | 60*   | 0,39<br>(0,36; 0,4)*                                      |
| Г-2,<br>n=30<br>Second<br>group,<br>n=30 | 3<br>(2; 5)                          | 2<br>(2; 3)  | 12<br>(10; 15)   | 1,02<br>(1; 1,1)   | 7  | 23  | 0,37<br>(0,36; 0,4)                                       |

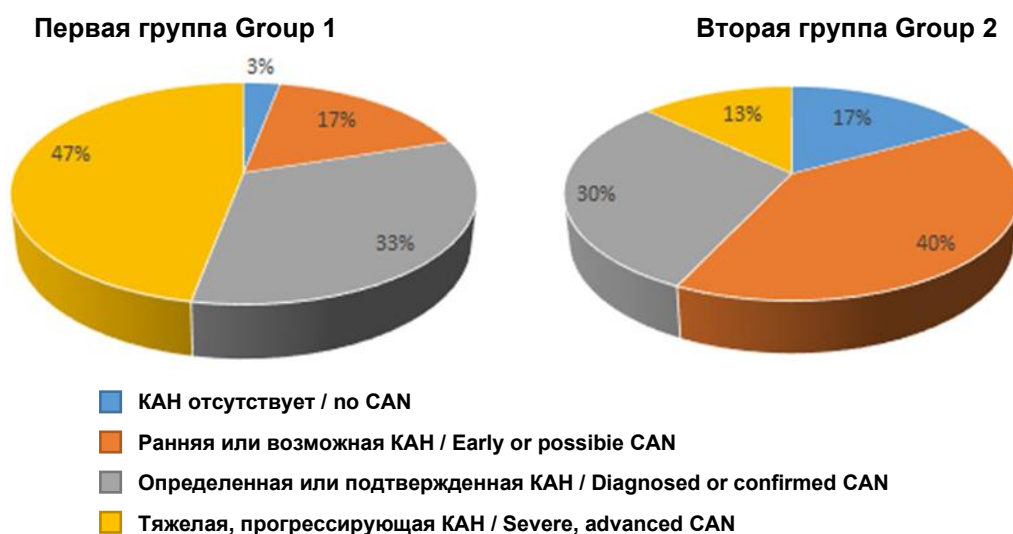


Рис. 3. Степень выраженности КАН у пациентов первой и второй групп в конце госпитализации

Fig. 3. The degree of CAN severity in patients (Group 1 and Group 2) at the end of hospitalization



При этом в Г-1 сохранялась значимая доля пациентов с прогрессирующей КАН, но в 50 % случаев показатели КВТ соответствовали ранней и подтвержденной ее форме.

В Г-2 у 5 пациентов нивелировались проявления КАН, а у большинства пациентов результаты КВТ соответствовали ранней (возможной) ее форме. Признаки прогрессирующей КАН сохранялись лишь у 4 чел.

**Обсуждение.** Результаты исследования показали, что, несмотря на исходную сопоставимость групп по основным параметрам (тяжесть инсульта, степень активности пациента, размер очага инфаркта, его латерализация, возраст, ИМТ), наличие в анамнезе СД 2 обуславливает значимые различия проявлений вегетативной дисфункции со стороны сердца и сосудов у пациентов.

В первую очередь о поражении нервных волокон как вегетативной, так и периферической нервной системы свидетельствует преобладание специфических жалоб в Г-1: головокружение стоя, тахикардия покоя, апноэ во сне, сухость кожи, сухость во рту, онемение конечностей, нарушение функции тазовых органов. Несмотря на отрицание пациентами некоторых жалоб, клинически и инструментально подтверждалось повреждение нервных окончаний: ЭНМГ конечностей выявила признаки ДПНП у 100 % пациентов. Таким образом, подтверждена распространенность нейропатии вследствие системного влияния СД.

Проведение специфических КВТ в начале исследования способствовало обнаружению признаков вегетативной дисфункции в обеих группах. У пациентов Г-2 такие нарушения могут быть обусловлены инволютивными изменениями в аппарате симпатической иннервации (так называемый феномен ранней десимпатизации сердца человека), начинающимися с 4-го десятилетия жизни [13, 14]. Кроме того, вегетативные нарушения развиваются вследствие церебрального повреждения при ишемическом инсульте, особенно при правополушарной локализации очага [15] (57 % пациентов Г-2 имели правостороннее поражение головного мозга). Наряду с этим обусловленное инсультом ограничение двигательной и когнитивной активности больного приводит к развитию иммобилизационного синдрома и

связанным с ним кардиоваскулярным нарушением, ведущим в конечном итоге к формированию ортостатической недостаточности и нарушению гравитационного градиента [16].

Имеются также и половые различия в состоянии вегетативного нервного тонуса. Так, у женщин до 55 лет отмечена более низкая активность симпатической нервной системы, чем у мужчин аналогичного возраста [17, 18].

Значительные изменения тестов в Г-1 по сравнению с Г-2 обусловлены сочетанием вышеописанных факторов, имеющих место у пациентов Г-2, с развивающейся денервацией сердца на фоне СД 2 (за счет микрососудистых нарушений и дисметаболических процессов, сопровождающих данное заболевание).

В результате исследования выявлены выраженные ортостатические нарушения у пациентов с СД 2: у 83 % отмечена неадекватная реакция на ортопробу, в половине случаев обуславливающая досрочное завершение теста еще на этапе проведения первичной вертикализации.

При анализе интервала QT также наблюдались различия между группами. Удлинение интервала QT часто имеет место при КАН ввиду дисбаланса симпатической иннервации и ГЛЖ [19]. В Г-1 на исходной ЭКГ значения интервала QT были статистически значимо выше. Представляется целесообразным проведение холтеровского мониторирования ЭКГ у данной категории больных, так как удлинение QT – предиктор аритмий сердца и внезапной смерти [20, 21].

По значительному преобладанию пациентов с прогрессирующей КАН в Г-1 (у 83 % против 40 % в Г-2) можно сделать вывод об увеличении выраженности изменений вегетативной регуляции сердца и сосудов при сочетании ИИ и СД 2. В связи с этим становится очевидной и обоснованной необходимость кардиоваскулярной тренировки с помощью пассивной вертикализации за счет стимуляции симпатического и парасимпатического контура регуляции вегетативной нервной системы [22], активизации работы сердечно-сосудистой системы и «приучения» ее к вертикальным нагрузкам [23].

Результаты, полученные в конце исследования, это подтверждают. Отмечена положи-

тельная динамика по основным неврологическим шкалам (NIHSS, Рэнкин), ЭКГ- и АД-тестам, степени выраженности КАН в обеих группах, хотя различия между ними сохранялись. У пациентов с ИИ и СД 2 по сравнению с пациентами без СД 2 проявления кардиальной дисфункции после 12-дневного курса вертикализации снизились в меньшей степени. Можно предположить, что увеличение количества сеансов вертикализации позволит этим пациентам достичь лучших результатов по преодолению кардиоваскулярных нарушений.

#### Выводы:

1. У пациентов с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2-го типа развиваются более выраженные кардиоваскуляр-

ные нарушения по сравнению с пациентами без сахарного диабета в анамнезе.

2. Пассивная вертикализация является эффективным методом вегетативной стимуляции, позволяющим улучшить регуляцию сердечно-сосудистой системы у пациентов с ишемическим инсультом как с наличием сахарного диабета 2-го типа, так и без него.

3. У пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа уменьшение степени выраженности кардиальной автономной нейропатии на фоне пассивной вертикализации происходит медленнее по сравнению с пациентами без сахарного диабета, что делает необходимым продолжение кардиоваскулярной тренировки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Литература

1. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта. Москва: Миклош; 2003. 176.
2. Алашеев А.М., Анисимова Л.Н., Белкин А.А. Вертикализация пациентов в процессе реабилитации. Клинические рекомендации (2014). URL: [https://rehabrus.ru/Docs/Protokol\\_Vertikalizaciya.pdf](https://rehabrus.ru/Docs/Protokol_Vertikalizaciya.pdf) (дата обращения: 14.07.2020).
3. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Т. 1. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 350.
4. Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I., Freeman R. The Association Between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Mortality in Individuals With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26 (6): 1895–1901.
5. Agashe S., Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 2018; 14 (4): 251–256. DOI: 10.14797/mdcj-14-4-251.
6. Balcioglu A.S., Mudderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J. Diabetes*. 2015; 6 (1): 80–91. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.80.
7. Попов К.А., Токмакова А.Ю., Бондаренко И.З. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (3): 185–193.
8. Котова О.В. Диабетическая автономная нейропатия. Справочник поликлинического врача. 2014; 08: 34–37.
9. Fleischer J., Yderstraede K., Gulichsen E., Jakobsen P.E., Lervang H.H., Eldrup E., Nygaard H., Tarnow L., Ejlskjær N. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with macrovascular risk factors in type 2 diabetes: new technology used for routine large-scale screening adds new insight. *J. Diabetes Sci Technol*. 2014; 8: 874–880.
10. Новиков В.И., Новиков К.Ю. Тиоктовая кислота: точка приложения – диабетическая нейропатия. Эффективная фармакотерапия. 2014; 53: 46–54.
11. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., Bernardi L., Frontoni S., Pop-Busui R., Stevens M., Kempler P., Hilsted J., Tesfaye S. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011; 27: 639–653.
12. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J. Diabetes*. 2018; 9 (1): 1–24. DOI: 10.4239/wjd.v9.i1.1.
13. Швалев В.Н. Возрастные изменения нервного аппарата сердца и содержания в нем оксида азота в норме и при патологии. Тихоокеанский медицинский журнал. 2012; 2: 94–99.

14. Швалева В.Н., Реутов В.П., Сергиенко В.Б., Рогоза А.Н., Масенко В.П., Анишес А.А. Механизмы развития кардиологических заболеваний при возрастных нарушениях состояния нервной системы. Казанский медицинский журнал. 2016; 97 (4): 598–606.
15. Сон А.С., Солодовникова Ю.А. Характер вегетативных расстройств в остром периоде ишемического инсульта. Международный неврологический журнал. 2010; 7 (37): 98–104.
16. Белкин А.А. Реабилитация в интенсивной терапии. РеабИТ. Клинические рекомендации; 2015. URL: <https://mosgorzdrav.ru> (дата обращения: 1.08.2020).
17. Voss A., Schroeder R., Heitmann A., Peters A., Perz S. Short-term HRV-influence of gender and age in healthy subjects. PLoS One. 2015; 10 (3): 1–33. e0118308. DOI: 10.1371/journal.pone.0118308.
18. Gerritsen J., TenVoorde B.J., Dekker J.M., Kingma R., Kostense P.J., Bouter L.M., Heethaar R.M. Measures of cardiovascular autonomic nervous function: agreement, reproducibility, and reference values in middle age and elderly subjects. Diabetologia. 2003; 46: 330–338.
19. Ninkovic V.M., Ninkovic S.M., Miloradovic V. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. Acta Diabetol. 2016; 53 (5): 737–744.
20. Abboud F.M., Singh M.V. Autonomic regulation of the immune system in cardiovascular diseases. Adv. Physiol. Educ. 2017; 41: 578–593.
21. Чернышова Т.Е. Диабетическая нейропатия (патогенез, диагностика, лечение). Москва: Медпрактика-М; 2005. 108.
22. Лукьянов А.Л. Ранняя вертикализация в остром периоде церебрального инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2013. 27.
23. Черных Н.В. Современный подход к реабилитации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Центральные научные вестники. 2016; 1 (13): 52–56.

Поступила в редакцию 25.11.2020; принята 10.12.2020.

#### Авторский коллектив

**Павлова Виктория Александровна** – старший преподаватель кафедры адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [viktorynka@mail.ru](mailto:viktorynka@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6727-8563>.

**Павлов Денис Анатольевич** – старший преподаватель кафедры адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [da\\_pav@list.ru](mailto:da_pav@list.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7593-7138>.

**Машин Виктор Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [vvmashin@yandex.ru](mailto:vvmashin@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

#### Образец цитирования

Павлова В.А., Павлов Д.А., Машин В.В. Динамика проявлений кардиальной автономной нейропатии при ишемическом инсульте на фоне вертикализации. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 1: 39–49. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-39-49.

## DYNAMICS OF CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE DURING VERTICALIZATION

V.A. Pavlova, D.A. Pavlov, V.V. Mashin

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*Acute cerebrovascular accidents remain an urgent problem in neurology. Heterogeneous pathologies accompanying stroke determine its course and development of complications. Such pathologies require early remodeling during the rehabilitation process. Understaging the symptoms of cardiac autonomic neuropathy (CAN) associated with type 2 diabetes mellitus (DM 2) worsens the patient prognosis after an ischemic stroke.*

The aim of the paper is to study the manifestations of cardiac autonomic neuropathy in patients with ischemic stroke associated with type 2 diabetes mellitus and to assess their dynamics during verticalization. Materials and Methods. The study involved 60 patients of both sexes (aged 45–75) with acute ischemic stroke (IS). The first group consisted of 30 patients with DM 2, the second group enrolled 30 patients without diabetes. At the beginning of the study, we collected complaints, anamnesis, analyzed risk factors for CAN, examined the patients according to the NIH Stroke Scale and the Rankin Scale, carried out cardiovascular tests (CVT) for CAN detection, electrocardiography, 24-hour blood pressure monitoring, and electroneuromyography. The patients underwent passive verticalization for 12 days, which was followed by neurological examination, CVT and ECG. We used both descriptive (calculating the median, 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> quartiles) and nonparametric statistics (Mann–Whitney U-test, Wilcoxon signed-rank test, Cochran's Q test) for data processing.

Results. Initially, patients with DM 2 demonstrated significant changes in all CVTs, and a predominance of the advanced CAN. Confirmed CAN prevailed in the patients of the second group. After verticalization, some positive changes in neurological scales, CVT, and CAN severity were observed in patients of both groups. However, at the end of the trial, the decrease in CAN manifestation in patients with IS associated with DM 2 was less pronounced as compared with patients without DM.

Conclusion. Passive verticalization helps to reduce CAN manifestations in patients with IS, including those with associated DM 2.

**Keywords:** cardiac autonomic neuropathy, verticalization, ischemic stroke, diabetes mellitus.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Kadykov A.S. *Reabilitatsiya posle insul'ta* [After-stroke rehabilitation]. Moscow: Miklosh; 2003. 176 (in Russian).
2. Alashev A.M., Anisimova L.N., Belkin A.A. *Vertikalizatsiya patsientov v protsesse reabilitatsii. Klinicheskie rekomendatsii (2014)* [Patient verticalization during rehabilitation. Clinical guidelines (2014)]. Available at: [https://rehabrus.ru/Docs/Protokol\\_Vertikalizatsiya.pdf](https://rehabrus.ru/Docs/Protokol_Vertikalizatsiya.pdf) (accessed: 14.07.2020) (in Russian).
3. Ametov A.S. *Sakharnyy diabet 2 tipa. Problemy i resheniya* [Diabetes mellitus type 2. Problems and solutions]. Vol. 1. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 350 (in Russian).
4. Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I., Freeman R. The Association Between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Mortality in Individuals With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26 (6): 1895–1901.
5. Agashe S., Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debaque Cardio-vasc. J*. 2018; 14 (4): 251–256. DOI: 10.14797/mdcj-14-4-251.
6. Balcioglu A.S., Muderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J. Diabetes*. 2015; 6 (1): 80–91. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.80.
7. Popov K.A., Tokmakova A.Yu., Bondarenko I.Z. Prediktory i metody diagnostiki narusheniy avtonomnoy innervatsii miokarda u bol'nykh sakharnym diabetom 1 i 2 tipa [Predictors and diagnosis of cardiac autonomic nervous dysfunction in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus]. *Sakharnyy diabet*. 2017; 20 (3): 185–193 (in Russian).
8. Kotova O.V. Diabeticheskaya avtonomnaya neyropatiya [Diabetic autonomic neuropathy]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2014; 08: 34–37 (in Russian).
9. Fleischer J., Yderstraede K., Gulichsen E., Jakobsen P.E., Lervang H.H., Eldrup E., Nygaard H., Tarnow L., Ejlskjær N. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with macrovascular risk factors in type 2 diabetes: new technology used for routine large-scale screening adds new insight. *J. Diabetes Sci Technol*. 2014; 8: 874–880.
10. Novikov V.I., Novikov K.Yu. Tioktovaya kislota: tochka prilozheniya – diabeticheskaya neyropatiya [Thioctic acid: Diabetic neuropathy as a point of application]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014; 53: 46–54 (in Russian).
11. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., Bernardi L., Frontoni S., Pop-Busui R., Stevens M., Kempler P., Hilsted J., Tesfaye S. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2011; 27: 639–653.
12. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J. Diabetes*. 2018; 9 (1): 1–24. DOI: 10.4239/wjd.v9.i1.1.

13. Shvaley V.N. Vozrastnye izmeneniya nervnogo apparata serdtsa i sodержaniya v nem oksida azota v norme i pri patologii [Age-related changes in cardiac nervous system and the content of nitric oxide in health and disease]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 2: 94–99 (in Russian).
14. Shvaley V.N., Reutov V.P., Sergienko V.B., Rogoza A.N., Masenko V.P., Ansheles A.A. Mekhanizmy razvitiya kardiologicheskikh zabolovaniy pri vozrastnykh narusheniyakh sostoyaniya nervnoy sistemy [Mechanisms of cardiac disease development in age-related nervous disorders]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 97 (4): 598–606 (in Russian).
15. Son A.S., Solodovnikova Yu.A. Kharakter vegetativnykh rasstroystv v ostrom periode ishemicheskogo insulta [Autonomic disorders during acute ischemic stroke]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 2010; 7 (37): 98–104 (in Russian).
16. Belkin A.A. *Reabilitatsiya v intensivnoy terapii. ReabIT. Klinicheskie rekomendatsii*; 2015 [Rehabilitation and intensive care. RehabIT. Clinical guidelines; 2015]. Available at: <https://mosgorzdrav.ru> (accessed: 1.08.2020) (in Russian).
17. Voss A., Schroeder R., Heitmann A., Peters A., Perz S. Short-term HRV-influence of gender and age in healthy subjects. *PLoS One*. 2015; 10 (3): 1–33. e0118308. DOI: 10.1371/journal.pone.0118308.
18. Gerritsen J., TenVoorde B.J., Dekker J.M., Kingma R., Kostense P.J., Bouter L.M., Heethaar R.M. Measures of cardiovascular autonomic nervous function: agreement, reproducibility, and reference values in middle age and elderly subjects. *Diabetologia*. 2003; 46: 330–338.
19. Ninkovic V.M., Ninkovic S.M., Miloradovic V. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2016; 53 (5): 737–744.
20. Abboud F.M., Singh M.V. Autonomic regulation of the immune system in cardiovascular diseases. *Adv. Physiol. Educ*. 2017; 41: 578–593.
21. Chernyshova T.E. *Diabeticheskaya neyropatiya (patogenez, diagnostika, lechenie)* [Diabetic neuropathy (pathogenesis, diagnosis, and treatment)]. Moscow: Medpraktika-M; 2005. 108 (in Russian).
22. Luk'yanov A.L. *Rannyya vertikalizatsiya v ostrom periode tserebral'nogo insulta* [Early verticalization during acute cerebral stroke]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2013. 27 (in Russian).
23. Chernykh N.V. Sovremennyy podkhod k reabilitatsii patsientov s ostrym narusheniem mozgovogo krovoobrashcheniya [Modern approach to rehabilitation of patients with acute cerebrovascular event]. *Tsentral'nyy nauchnyy vestnik*. 2016; 1 (13): 52–56 (in Russian).

Received 25 November 2020; accepted 10 December 2020.

#### Information about the authors

**Pavlova Viktoriya Aleksandrovna**, Senior Lecturer, Chair of Adaptive Physical Culture, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Str., 42; e-mail: [viktorynka@mail.ru](mailto:viktorynka@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6727-8563>.

**Pavlov Denis Anatol'evich**, Senior Lecturer, Chair of Adaptive Physical Culture, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Str., 42; e-mail: [da\\_pav@list.ru](mailto:da_pav@list.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7593-7138>.

**Mashin Viktor Vladimirovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery, Physiotherapy and Physical Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Str., 42; e-mail: [vvmashin@yandex.ru](mailto:vvmashin@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

#### For citation

Pavlova V.A., Pavlov D.A., Mashin V.V. Dinamika proyavleniy kardial'noy avtonomnoy neyropatii pri ishemicheskom insulte na fone vertikalizatsii [Dynamics of cardiac autonomic neuropathy in patients with ischemic stroke during verticalization]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2021; 1: 39–49. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-39-49 (in Russian).

УДК 616.411

DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-50-56

## ПРЕДИКТОРЫ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

М.В. Марковцева<sup>1</sup>, Е.Н. Згуральская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

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

Общепризнанные системы стадирования хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) К. Rai и J. Binet позволяют рассчитать медиану выживаемости пациента в зависимости от величины опухолевой массы. Однако в реальной клинической практике параметр общей выживаемости пациента может значительно отличаться от расчетной медианы. Ввиду этого поиск параметров, влияющих на показатель общей выживаемости пациентов с ХЛЛ, представляет особую актуальность.

Цель исследования – оценить возможность использования общеклинических параметров в качестве предикторов выживаемости больных ХЛЛ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 60 мужчин с ХЛЛ стадии А–С по Binet с известной общей выживаемостью. Для выявления значимых факторов, влияющих на общую выживаемость пациентов, использовали метод интеллектуального анализа данных. Пациенты были разделены на два непересекающихся класса: К1 (фактическая выживаемость меньше прогнозируемой медианы выживаемости) и К2 (фактическая выживаемость больше или равна прогнозируемой медиане выживаемости).

Результаты. Наиболее значимые различия между классами были получены по показателю скорости клубочковой фильтрации. При значении параметра более 76,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> можно говорить о том, что пациент преодолет расчетные данные медианы выживаемости для соответствующей стадии ХЛЛ по Binet. В противном случае общая выживаемость пациента ХЛЛ будет меньше расчетной.

Выводы. Наличие у пациента с ХЛЛ на момент постановки диагноза скорости клубочковой фильтрации более 76,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> можно рассматривать в качестве предиктора преодоления расчетного параметра медианы выживаемости по Binet.

Результаты полученных исследований запатентованы. Патент RU 2725877 C1 от 7.07.2020.

**Ключевые слова:** общая выживаемость при ХЛЛ, мужчины, скорость клубочковой фильтрации, интеллектуальный анализ данных.

**Введение.** Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является на сегодняшний день одним из самых распространенных в группе лимфопролиферативных заболеваний и встречается с частотой от 3–4 до 30 случаев на 100 000 чел. [1, 2]. Дебют заболевания регистрируется преимущественно в пожилом возрасте (60–75 лет) с увеличением частоты встречаемости в старческом (более 75 лет). В целом группа пациентов, страдающих ХЛЛ, неуклонно растет, поскольку численность населения в возрастной категории 60–90 лет увеличивается в 4–5 раз быстрее, нежели в иных. Особенностью пациентов старшей возрастной группы является, как правило, наличие разнообразной соматической патологии – коморбидности. Сам по

себе этот факт диктует особый подход к данной группе пациентов, особенно если речь идет о прогнозе.

В настоящее время общепризнанными являются системы стадирования ХЛЛ К. Rai [3] и J. Binet [4], которые позволяют рассчитать медиану выживаемости пациента в зависимости от величины опухолевой массы. Однако предлагаемые системы прогнозирования не учитывают особенности терапевтического воздействия современных препаратов, а также не берут во внимание коморбидную патологию. В реальной клинической практике действительный параметр общей выживаемости (ОВ) пациента может значительно отличаться от расчетной медианы как в сторону преодоле-

ния этого срока, так и в сторону его уменьшения. По этой причине расчетная медиана выживаемости не используется в качестве прогнозирования. Ввиду этого поиск параметров, влияющих на показатель ОВ пациентов с ХЛЛ, представляет особую актуальность.

**Цель исследования.** Оценить возможность использования общеклинических параметров, регистрирующихся на момент постановки диагноза ХЛЛ, в качестве предикторов выживаемости.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы данные 60 мужчин с ХЛЛ стадии А–С по Binet с известной ОВ, наблюдавшихся в гематологическом отделении Ульяновской областной клинической больницы в период с января 2002 г. по февраль 2020 г. На момент постановки диагноза ХЛЛ у пациентов регистрировался возраст, рассчитывался индекс коморбидности Charlson [5], измерялись стандартные биохимические показатели: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий билирубин, непрямо́й билирубин, глюкоза, мочеви́на, моче́вая кислота, лактатдегидрогена́за (ЛДГ), креатинин. Отдельно вычислялся показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD:  $СКФ = 186 \times (\text{креатинин в сыворотке (плазме)} + 88,4)^{1,154} \times \text{возраст}^{-0,0203}$  [6]. Дополнительно регистрировались количество проведенных курсов химиотерапии и фактический показатель выживаемости в месяцах.

Из исследования исключались больные с ВИЧ-инфекцией, а также пациенты, имевшие иную онкологическую патологию.

Для выявления предикторов общей выживаемости пациентов использовались методы интеллектуального анализа данных (ИАД).

Основной целью ИАД является поиск скрытых закономерностей в данных, который производился на основе проверки выдвигаемых врачом-исследователем гипотез.

Исследуемые пациенты были разделены на два класса: К1 (фактическая выживаемость меньше прогнозируемой медианы выживаемости – 36 пациентов) и К2 (фактическая выживаемость больше или равна прогнозируемой медиане выживаемости – 24 пациента).

Доказательство истинности (ложности) гипотез проводилось в форме вычислительных экспериментов на компьютере. В качестве инструмента ИАД использовались методы разбиения признаков на интервалы [7, 8]. Число интервалов признака  $x$  соответствовало числу классов, оптимальные значения границ интервалов  $[c_1; c_2], (c_2; c_3]$  выбирались по критерию  $F(x)$  [9, 10]. Множество допустимых значений критерия принадлежит  $(0; 1]$ . По этим значениям легко интерпретировать важность признаков для принятия решений при классификации.

**Результаты.** Медиана возраста больных на момент постановки диагноза ХЛЛ составила 65 лет (разброс – от 46 до 80 лет). Старше 65 лет было 29 чел. (48,3 %). Среди исследованных пациентов 15 чел. (25 %) имели стадию А, 35 чел. (58,3 %) – стадию В, 10 чел. (16,7 %) – стадию С. На момент постановки диагноза 19 пациентам (31,6 %) лечение было не показано, оставшийся 41 (68,4 %) чел. получал схему FCR в качестве старта терапии ХЛЛ.

В табл. 1 представлены общеклинические параметры в порядке их значимости и интервалы (в каждом из которых лежат значения преимущественно одного класса).

Таблица 1

Table 1

**Общеклинические параметры в порядке их значимости**  
**General clinical parameters in order of their importance**

| Параметр<br>Parameter                                       | Интервалы, $[c_1; c_2], (c_2; c_3]$<br>Intervals, $[c_1; c_2], (c_2; c_3]$ | Значимость параметра (вес), $F(x)$<br>Parameter relevance (weight), $F(x)$ |
|---|--|--|
| СКФ по MDRD<br>GFR, MDRD                                    | [42,0; 76,0], (76,0; 99,0]   | 0,8142   |
| Индекс коморбидности Charlson<br>Charlson comorbidity index | [2,0; 4,0], (4,0; 9,0]   | 0,4012   |

| Параметр<br>Parameter  | Интервалы, [c1; c2], (c2; c3]<br>Intervals, [c1; c2], (c2; c3] | Значимость параметра (вес), $F(x)$<br>Parameter relevance (weight), $F(x)$ |
|--|--|--|
| АСТ<br>AST   | [8,2; 19,0], (19,0; 70,7]                                      | 0,3805   |
| Возраст<br>Age   | [46,0; 63,0], (63,0; 87,0]                                     | 0,3283   |
| Количество проведенных курсов<br>химиотерапии<br>Number of chemotherapy cycles | [0,0; 1,0], (1,0; 4,0]   | 0,3214   |
| АЛТ<br>ALT   | [6,5; 16,8], (16,8; 113,8]                                     | 0,3136   |
| ЛДГ<br>LDH   | [85,7; 146,0], (146,0; 335,0]                                  | 0,3052   |
| Непрямой билирубин<br>Indirect bilirubin                                       | [2,1; 6,4], (6,4; 35,1]  | 0,3065   |
| Мочевина<br>Urea   | [3,4; 6,5], (6,5; 11,6]  | 0,3003   |
| Глюкоза<br>Glucose   | [3,04; 5,11], (5,11; 10,5]                                     | 0,3003   |
| Билирубин общий<br>Total bilirubin   | [5,9; 9,8], (9,8; 46,4]  | 0,2786   |
| Креатинин<br>Creatinine  | [57,0; 84,0], (84,0; 177,0]                                    | 0,2718   |

**Обсуждение.** В ходе исследования выявлено, что при значении СКФ более 76,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (т.е. при попадании значения во второй интервал) можно говорить о том, что пациент преодолет расчетные параметры медианы выживаемости для соответствующей стадии ХЛЛ по Binet. В противном случае общая выживаемость пациента будет меньше расчетной медианы.

Известно, что снижение скорости клубочковой фильтрации ассоциировано с наиболее заметным ухудшением долгосрочного прогноза и все чаще встречается в общей популяции именно среди пожилых [11, 12]. Кроме возраста, на функции почки негативно сказывается также сам паранеопластический процесс. Ряд медиаторов, продуцируемых самой опухолевой тканью или иммунокомпетентными клетками в ответ на ее рост, вызывают формирование паранеопластического гломерулонефрита [13]. При этом собственно клеток опухоли в почечной ткани, как правило, не находят. В результате формируется так называемая мембранозная нефропатия. Это один

из самых частых вариантов паранеопластического поражения почек [14].

По результатам одного из этапов крупного исследования GN-PROGRESS [15], включившего 240 пациентов с мембранозной нефропатией, эта форма хронического гломерулонефрита ассоциирована с ростом частоты выявления злокачественных опухолей у страдающих ею мужчин в 9,8 раза по сравнению с общей популяцией.

Ранее было выявлено, что эффективность лечения ХЛЛ зависит не только от вида химиотерапии, но и от функционального состояния почек в момент диагностики заболевания [16]. У больных с почечной недостаточностью независимо от вида химиотерапии ответ был хуже, чем у больных без почечной недостаточности. В нашем исследовании получено конкретное значение СКФ, которое можно рассматривать в качестве предиктора общей выживаемости лиц мужского пола с ХЛЛ.

Для иллюстрации приведем клинические примеры.



1. Больной Т., 55 лет. При текущем медицинском осмотре в марте 2002 г. в общем анализе крови выявлен абсолютный лимфоцитоз. Пациент направлен на консультацию к гематологу. Жалоб активно не предъявляет. При обследовании: общее состояние удовлетворительное; размеры периферических лимфатических узлов, печени и селезенки в норме. В общем анализе крови: эритроциты –  $4,81 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 148 г/л, лейкоциты –  $21,1 \times 10^9/л$ , лимфоциты – 63 % (абсолютное количество –  $13,3 \times 10^9/л$ ), тромбоциты –  $211 \times 10^9/л$ . По данным миелограммы инфильтрация костного мозга лимфоидными элементами составила 51 %. На основании клинко-лабораторных данных был выставлен диагноз «ХЛЛ, стадия А, без показаний к терапии». Прогнозируемая выживаемость по Binet должна составить более 120 мес. При постановке диагноза определена СКФ по формуле MDRD, которая составила 91 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $>76,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), что подтверждает прогнозируемую выживаемость. На февраль 2020 г. пациент продолжает оставаться под наблюдением, длительность заболевания составляет 215 мес. Таким образом, расчетная медиана выживаемости по Binet преодолена.

2. Больной З., 69 лет. В сентябре 2012 г. установлен диагноз «ХЛЛ, стадия В, мандибулярная, шейная, аксиллярная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, выраженная интоксикация». Выживаемость по Binet составила 60 мес. На момент постановки диагноза больной предъявлял жалобы на слабость, повышенную утомляемость, периодические подъемы температуры тела до субфебрильных цифр, увеличение нижнечелюстных лимфатических узлов. При обследовании: общее состояние удовлетворительное; поднижнечелюстные, шейные, подмышечные лимфатические узлы увеличены до 2–3 см, мягко-эластической консистенции, печень +3 см, селезенка +6 см. В общем анализе крови: эритроциты –  $4,72 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 136 г/л, лейкоциты –  $24,8 \times 10^9/л$ , зрелые лимфоциты – 73 % (абсолютное количество –  $18,1 \times 10^9/л$ ), тромбоциты –  $182 \times 10^9/л$ . По данным миелограммы инфильтрация костного мозга зрелыми лимфоцитами составила 59 %.

При постановке диагноза определена СКФ, которая составила 69 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

( $<76,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), что указывает на прогнозируемую выживаемость менее 60 мес. Последний осмотр пациента состоялся в августе 2016 г. Общая выживаемость составила 47 мес., что подтверждает значимость параметра СКФ в качестве предиктора преодоления расчетной медианы выживаемости по Binet.

3. Больной Н., 75 лет. В мае 2016 г. появились жалобы на выраженную слабость, утомляемость, периодические подъемы температуры тела до фебрильных цифр, увеличение в объеме живота, подмышечных, надключичных, нижнечелюстных лимфатических узлов. При обследовании: общее состояние средней степени тяжести; периферические лимфатические узлы увеличены до 3 см, мягко-эластической консистенции, печень +6 см, селезенка +16 см. В общем анализе крови: эритроциты –  $2,72 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 106 г/л, лейкоциты –  $100,8 \times 10^9/л$ , зрелые лимфоциты – 93 % (абсолютное количество –  $93,7 \times 10^9/л$ ), тромбоциты –  $102 \times 10^9/л$ . По данным миелограммы инфильтрация костного мозга зрелыми лимфоцитами составила 89 %. Установлен диагноз «ХЛЛ, стадия С, массивная периферическая лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, выраженная интоксикация. Анемия легкой степени. Тромбоцитопения без кожно-геморрагического синдрома». Медиана выживаемости пациента по Binet составляет 30 мес., при этом СКФ на момент постановки диагноза составила 78 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $>76,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Последний осмотр пациента состоялся в ноябре 2019 г. Общая выживаемость составила 41 мес., что превысило расчетную медиану выживаемости.

**Заключение.** Полученные в ходе исследования результаты ярко высвечивают проблему хронической болезни почек (ХБП). Предполагается, что к 2040 г. ХБП станет пятой по распространенности причиной снижения ожидаемой продолжительности жизни во всем мире [17]. Можно предположить, что конкретные меры, направленные на повышение осведомленности и бдительности в отношении диагностики, ведения и лечения ХБП, могут косвенно снизить смертность населения от всех причин.

В целом можно сказать, что использование СКФ в качестве предиктора выживаемости больных ХЛЛ отражает персонифициро-

ванный подход к пациенту, беря во внимание его коморбидную патологию. Этот параметр показал свою эффективность на любой стадии заболевания, его определение не требует больших затрат, и он может использоваться в

рутинной клинической практике, поскольку отличается доступностью и простотой интерпретации результатов.

*Результаты полученных исследований запатентованы. Патент RU 2725877 C1.*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Савченко В.Г., ред. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в 2 т. Т. 2. М.: Практика; 2018. 1264.
2. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018; 131: 2745–2760. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398.
3. Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975; 46: 219–234.
4. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981; 48 (1): 198–206.
5. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40: 373–383.
6. Levey A.S., Coresh J., Greene T., Stevens L.A., Zhang Y.L., Hendriksen S. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*. 2006; 145: 247–254.
7. Згуральская Е.Н. Устойчивость разбиения данных на интервалы в задачах распознавания и поиск скрытых закономерностей. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2018; 20 (4); (3): 451–455.
8. Zguralskaya E.N. Analysis of the structure of the relationship between the descriptions of objects of classes and evaluation of their compactness. *Workshop Proceedings Information Technology and Nanotechnology (ITNT-2019)*. Samara; 2019: 283–289.
9. Ignatiev N.A. Calculation of generalized indicators and data mining. *Automation and Telematics*. 2011; 5: 183–190.
10. Ignatev N.A., Mirzaev A.I. The Intelligent Health Index Calculation System. *Journal of Pattern recognition and Image Analysis*. 2016; 1: 73–77.
11. Coresh J., Astor B.C., Greene T. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41 (1): 1–12.
12. Li S., Foley R.N., Collins A.J. Anemia and cardiovascular disease, hospitalization, end stage renal disease, and death in older patients with chronic kidney disease. *Int. Urol. Nephrol.* 2005; 37: 395–402.
13. Ohtani H., Wakui H., Komatsuda A. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (3): 574–579.
14. Preston R.A., Stemmer C.L., Materson B.J. Renal biopsy in patients 65 years of age or older. An analysis of the results of 334 biopsies. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1990; 38: 669–674.
15. Lefaucheur C., Stengel B., Nochy D. GN-PROGRESS Study Group. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int.* 2006; 70 (8): 1510–1517.
16. Никитина А.К., Сараева Н.О. Эффективность лечения и выживаемость больных хроническим лимфолейкозом в зависимости от почечной функции. *Забайкальский медицинский вестник*. 2014; 4: 122–127.
17. Kam-Tao Li P., Garcia-Garcia G., Lui S., Andreoli S., Fung W., Hradsky A., Kumaraswami L., Liakopoulos V., Rakhimova Z., Saadi G., Strani L., Ulasi I., Kalantar-Zadeh K. Kidney health for everyone everywhere from prevention to detection and equitable access to care. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2020; 24 (2): 9–21.

*Поступила в редакцию 08.12.2020; принята 22.01.2021.*

## Авторский коллектив

**Марковцева Мария Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: mmarl7@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7299-5268>.

**Згуральская Екатерина Николаевна** – старший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный технический университет». 432027, Россия, г. Ульяновск, ул. Северный Венец, 32; e-mail: iatu@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1527-9692>.

## Образец цитирования

Марковцева М.В., Згуральская Е.Н. Предикторы общей выживаемости мужчин с хроническим лимфолейкозом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 1: 50–56. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-50-56.

## PREDICTORS OF OVERALL SURVIVAL IN MEN WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

M.V. Markovtseva<sup>1</sup>, E.N. Zgural'skaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

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

*The generally accepted staging for chronic lymphocytic leukemia (CLL) suggested by K. Rai and J. Binet allows calculating the median survival depending on the size of the tumor mass. However, in real clinical practice, the overall survival rate may differ significantly from the calculated median. Thus, the search for parameters affecting the overall survival rate of CLL patients is really relevant.*

*The aim of the study was to assess general clinical parameters as predictors of survival in CLL patients.*

*Materials and Methods. The authors examined 60 CLL men (stages A–C according to Binet) with known overall survival rate. Data mining was used to identify significant factors affecting the overall survival in such patients. Patients were divided into two non-overlapping classes: K1 (actual survival was less than the predicted median survival) and K2 (actual survival was more or equal to the predicted median survival). Results. The most significant differences between the classes were obtained for glomerular filtration rate. If the parameter value is more than 76.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, we can say that the patient will overcome the median survival for the corresponding CLL stage according to Binet. Otherwise, the overall survival of a CLL patient will be less than the estimated one.*

*Conclusion. If during diagnosing glomerular filtration rate of a CLL patient is more than 76.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, it can be considered as a predictor of overcoming the median survival according to Binet.*

*The results of the studies obtained are patented. Patent RU 2725877 C1, July 7, 2020.*

**Keywords:** overall survival in CLL patients, men, glomerular filtration rate, data mining.

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

## References

1. Savchenko V.G., ed. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevaniy sistemy krovi: v 2 t.* T. 2 [Diagnostic algorithms and protocols for blood disease treatment: in 2 volumes. Vol. 2]. Moscow: Praktika; 2018. 1264 (in Russian).
2. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018; 131: 2745–2760. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398.
3. Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975; 46: 219–234.
4. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981; 48 (1): 198–206.
5. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40: 373–383.

6. Levey A.S., Coresh J., Greene T., Stevens L.A., Zhang Y.L., Hendriksen S. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*. 2006; 145: 247–254.
7. Zgural'skaya E.N. Ustoychivost' razbieniya dannykh na intervaly v zadachakh raspoznavaniya i poisk skrytykh zakonornostey [Stability of splitting data into intervals in recognition problems and searching for hidden patterns]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2018; 20 (4); (3): 451–455 (in Russian).
8. Zgural'skaya E.N. Analysis of the structure of the relationship between the descriptions of objects of classes and evaluation of their compactness. *Workshop Proceedings Information Technology and Nanotechnology (ITNT-2019)*. Samara; 2019: 283–289.
9. Ignatiev N.A. Calculation of generalized indicators and data mining. *Automation and Telematics*. 2011; 5: 183–190.
10. Ignatiev N.A., Mirzaev A.I. The Intelligent Health Index Calculation System. *Journal of Pattern recognition and Image Analysis*. 2016; 1: 73–77.
11. Coresh J., Astor B.C., Greene T. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis*. 2003; 41 (1): 1–12.
12. Li S., Foley R.N., Collins A.J. Anemia and cardiovascular disease, hospitalization, end stage renal disease, and death in older patients with chronic kidney disease. *Int. Urol. Nephrol.* 2005; 37: 395–402.
13. Ohtani H., Wakui H., Komatsuda A. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (3): 574–579.
14. Preston R.A., Stemmer C.L., Materson B.J. Renal biopsy in patients 65 years of age or older. An analysis of the results of 334 biopsies. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1990; 38: 669–674.
15. Lefaucheur C., Stengel B., Nochy D. GN-PROGRESS Study Group. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int.* 2006; 70 (8): 1510–1517.
16. Nikitina A.K., Saraeva N.O. Effektivnost' lecheniya i vyzhivaemost' bol'nykh khronicheskim limfocitozom v zavisimosti ot pochechnoy funktsii [Efficacy of treatment and survival of patients with chronic lymphocytic leukemia, depending on the renal function]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2014; 4: 122–127 (in Russian).
17. Kam-Tao Li P., Garcia-Garcia G., Lui S., Andreoli S., Fung W., Hradsky A., Kumaraswami L., Liakopoulos V., Rakhimova Z., Saadi G., Strani L., Ulasi I., Kalantar-Zadeh K. Kidney health for everyone everywhere from prevention to detection and equitable access to care. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2020; 24 (2): 9–21.

Received 08 December 2020; accepted 22 January 2021.

#### Information about the authors

**Markovtseva Mariya Vladimirovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, Lev Tolstoy St., 42; e-mail: mmari7@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7299-5268>.

**Zgural'skaya Ekaterina Nikolaevna**, Senior Researcher, Ulyanovsk State Technical University. 432027, Russia, Ulyanovsk, Severnyy Venets St., 32; e-mail: iatu@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1527-9692>.

#### For citation

Markovtseva M.V., Zgural'skaya E.N. Prediktory obshchey vyzhivaemosti muzhchin s khronicheskim limfocitozom [Predictors of overall survival in men with chronic lymphocytic leukemia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 1: 50–56. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-50-56 (in Russian).

УДК 616.24-002.14

DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-57-70

## ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОГО ОБЩЕСТВА

В.А. Серов, В.В. Гноевых, Д.В. Серова, Э.Р. Сакаева

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

*Внебольничная пневмония (ВП) является одной из главных причин заболеваемости и смертности населения во всем мире. Однако несмотря на огромную социально-экономическую значимость этой патологии остается большое количество нерешенных вопросов по профилактике, диагностике и лечению данного заболевания. Особую тревогу вызывает увеличение смертности от ВП у пациентов пожилого возраста, так как во всех развитых странах удельный вес лиц старше 65 лет с каждым годом растет.*

*Целью настоящего обзора является рассмотрение наиболее значимых проблем диагностики и лечения ВП, решение которых позволит повысить качество оказания медицинской помощи и улучшить прогноз пациентов с ВП.*

*В качестве источников информации использовались данные электронных библиотек Pubmed, eLIBRARY и др.*

*Отсутствие адекватной этиологической диагностики бактериальной ВП привело к серьезной опасности необоснованной антибактериальной терапии, которая способствует распространению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов и росту частоты побочного действия антибиотиков. В период коронавирусной пандемии особенно ярко проявились трудности этиологической диагностики инфекционных заболеваний дыхательных путей, недостаточность знаний об особенностях ведения больных с коморбидной патологией, недооценка населением серьезности бронхолегочных заболеваний. Одним из наиболее грозных осложнений ВП является острое повреждение почек (ОПП). Авторы описывают патогенетические механизмы нарушения функции почек, методы диагностики, тактику лечения и профилактики ОПП при ВП. Недооценка серьезности прогноза, в т.ч. средне- и долгосрочного, при ВП ведет к недостаточно высокому уровню использования вакцин против гриппа и пневмококка. Обращает на себя внимание необходимость усиления санитарно-просветительской работы с населением в отношении не только сердечно-сосудистых или онкологических заболеваний, но и инфекционных заболеваний дыхательных путей.*

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, микробиологическая диагностика, коморбидность, санитарное просвещение.

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из главных причин заболеваемости и смертности населения во всем мире. Согласно результатам исследования Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study [1] в 2016 г. инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП): пневмонию и бронхолит – перенесли более 336 млн чел. в мире, что привело к приблизительно 65,9 млн госпитализаций и 2377697 смертям. В США по поводу ВП ежегодно госпитализируется около 2 тыс. чел. на 100 тыс. населения [2]. В Португалии в период с 2000 г. по 2014 г. смертность пациентов, госпитализированных по поводу ВП, составила 18,5 % [3]. В России заболеваемость населе-

ния пневмонией в 2016 г. увеличилась на 24,0 % по сравнению с 2015 г. (с 337,1 до 418,0 на 100 тыс. населения). В то же время смертность от ВП снизилась на 10,8 % (с 23,5 до 21,0 на 100 тыс. населения), что связывают с повышением качества медицинской помощи и профилактики болезней органов дыхания [4].

Факторами риска, связанными с ВП, являются ВИЧ-инфекция (ОШ 5,21; 95 % ДИ: 4,35–6,27), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (ОШ 2,97; 95 % ДИ: 2,84–3,12), астма (ОШ 2,16; 95 % ДИ: 2,07–2,26), курение (ОШ 1,96; 95 % ДИ: 1,91–2,92) и плохая гигиена полости рта (ОШ 1,45; 95 % ДИ: 1,41–1,49) [5]. Большое значение имеют

также и социально-экономические факторы. Так, наиболее часто ВП встречается среди бездомных [6], потребителей психотропных препаратов [7] и людей с низким социально-экономическим статусом [8].

Однако несмотря на огромную социально-экономическую значимость профилактики и лечения пневмонии этой проблеме уделяется недостаточно внимания. Так, в 2018 г. в авторитетном американском журнале *The Lancet Respiratory Medicine* была опубликована статья итальянских и американских ученых под названием «Пневмония – забытая проблема: настало время действовать» [9].

Целью настоящего обзора является рассмотрение наиболее значимых проблем диагностики и лечения ВП, решение которых позволит повысить качество оказания медицинской помощи и улучшить прогноз пациентов с ВП. В качестве источников информации использовались данные электронных библиотек Pubmed, eLIBRARY и др.

#### **Современная микробиологическая диагностика как необходимый фактор рациональной этиотропной терапии внебольничной пневмонии**

Многие клинические исследования продемонстрировали эффективность антибактериальной терапии для снижения смертности и осложнений ВП, однако этиологическая диагностика часто затруднена. Выявление, идентификация микроорганизмов, вызывающих ВП, и определение их чувствительности к противомикробным препаратам являются основными условиями назначения этиотропной терапии, предотвращающими возникновение лекарственной устойчивости и снижающими расходы, связанные с лечением ВП. К сожалению, установление этиологии ВП (даже в условиях клинических исследований) имеет место примерно в 50 % случаев [10].

Ведущей причиной заболеваемости и смертности от ВП остается *Streptococcus pneumoniae* [11].

Общая смертность от ИНДП за период с 2007 по 2017 г. снизилась на 36 % среди детей в возрасте до пяти лет, но выросла на 34 % среди взрослых в возрасте 70 лет и старше [12]. Причины такого различия требуют дополнительного изучения.

Результаты первого российского многоцентрового исследования этиологии тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых больных показали, что наряду с *S. pneumoniae* наиболее частыми возбудителями тяжелой ВП являются риновирусы, *S. aureus* и *K. pneumoniae* (43,7, 15,5, 14,1 и 11,3 % пациентов с положительными результатами микробиологического исследования соответственно). Два и более возбудителя тяжелой ВП одновременно выявлены в 36,6 % случаев. Среди комбинаций превалировало сочетание бактериальных возбудителей (чаще всего *S. pneumoniae* с *S. Aureus* или/и *Enterobacteriaceae*) – 57,7 % [11].

В последние годы растет интерес к взаимодействию бактерий и респираторных вирусов в патогенезе пневмонии. Респираторные вирусы могут быть основной причиной тяжелой пневмонии, а также могут присутствовать в сочетании с вторичной бактериальной инфекцией, чаще всего *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* или *Pseudomonas aeruginosa*, которые могут колонизировать дыхательные пути хозяина. Заражение вирусом гриппа и коронавирусом COVID-19 связано с более высоким риском тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии, бактериального сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома [13–15]. Примерно в 7–30 % случаев ВП вызвана возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью [16, 17].

Во время пандемии гриппа H1N1 2009–2010 гг. пневмония являлась основной причиной смертей, причем чаще всего погибали молодые люди [18]. Наиболее часто обнаруживаемыми микроорганизмами были вирус гриппа H1N1, *S. pneumoniae* и *S. aureus* [19, 20]. Хотя в большинстве случаев гриппа H1N1 присутствовали легкие симптомы, примерно у 5 % больных развивался тяжелый острый респираторный дистресс-синдром, требующий госпитализации в отделение интенсивной терапии. Во многих случаях этих пациентов лечили экстракорпоральной мембранной оксигенацией [21]. Подобная ситуация наблюдается и в период пандемии коронавирусной инфекции, хотя и имеются некоторые существенные отличия, например высокая частота бессимптомных случаев заболевания [22], выраженная гиперкоагуляция [23], частое поражение сер-

дечно-сосудистой системы [24], характерная картина при компьютерной томографии органов грудной клетки [25].

Ряд исследований сообщает, что противовирусные препараты, такие как осельтамивир, при гриппозной инфекции оказывают ограниченное влияние на предотвращение возникновения или прогрессирования пневмонии [26]. Существует много клинически значимых микробных взаимодействий при пневмонии, например между вирусом гриппа и *S. Pneumoniae*, между *S. pneumoniae* и *S. aureus*, а также между вирусом гриппа и *S. aureus*. Полимикробная пневмония была фактором риска неадекватной эмпирической антимикробной терапии, которая независимо предсказывала смертность в стационаре [27].

В последние десятилетия методы микробиологической диагностики достигли значительных успехов. Это особенно заметно в отношении методов молекулярной диагностики, которые сокращают время этиологической диагностики пневмонии, помогают различать бактериальную и вирусную инфекцию и предоставляют информацию о чувствительности к противомикробным препаратам. N.J. Gadsby et al. [28] при использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения этиологии ВП у госпитализированных пациентов смогли выявить причину пневмонии в 87 % случаев по сравнению с 39 % при использовании микробиологической культуры. Авторы также пришли к выводу, что результаты ПЦР были бы полезным инструментом для деэскалации антибиотиков в 77 % случаев ВП.

Итак, результаты исследования демонстрируют ценность ПЦР для диагностики этиологии пневмонии. Однако эта технология еще не получила широкого применения в повседневной клинической практике, в т.ч. из-за сложности разграничения явлений колонизации и инфицирования в отношении многих микроорганизмов. Обнаружение микроорганизмов в верхних или нижних дыхательных путях не отражает прямой этиологической причины повреждения клеток легких при пневмонии. Также существует острая необходимость в дополнительных исследованиях экономической эффективности этих методов для диагностики пневмонии.

### **Дисбиоз легких – значение требует уточнения**

В последние годы новые представления о патогенезе инфекционных заболеваний легких изменили ранее принятую парадигму, согласно которой легкие были стерильными. Несколько видов бактерий являются частью динамичного микробного сообщества здорового легкого, образуя так называемый микробиом легкого, предотвращающий колонизацию другими внешними патогенами [29]. Нормальная флора менее вирулентна, чем исходные внешние патогенные микроорганизмы, хотя штаммы микробиоты в дыхательных путях и могут вызывать инфекции, когда они размножаются в хозяине.

Этот баланс нарушается как при острых инфекциях, таких как пневмония, так и при хронических заболеваниях легких, приводя к значительным изменениям в микробных сообществах в микробиоме здорового легкого [30, 31]. На сегодняшний день остаются недостаточно изученными следующие вопросы: является ли наличие дисбиоза легких фактором риска развития или только маркером воспалительных заболеваний дыхательных путей [32]; какова роль необоснованного и нерационального применения антибактериальных препаратов в исходе и прогнозе ВП.

### **Внебольничная пневмония и острое повреждение почек**

Известно, что клиническое течение и исходы пневмонии у лиц пожилого и старческого возраста существенно отличаются от течения заболевания у лиц молодого возраста [33]. Патогенез более тяжелого течения ВП в пожилом возрасте объясняют снижением мукоцилиарного клиренса, увеличением функциональной остаточной емкости легких, нарушением функции альвеолярных макрофагов, Т-лимфоцитов, нейтрофилов. Существенный вклад в прогноз пневмонии у пожилых пациентов вносит сопутствующая патология [34, 35], в т.ч. острое повреждение почек (ОПП), осложняющее течение ВП у 34–40 % больных [36, 37]. В исследовании L.S. Chawla et al. было выявлено, что риск смерти у пациентов с ВП+ОПП был на 17 % выше по сравнению с больными ВП без нарушения функции почек [38].

К предполагаемым механизмам влияния воспаления на развитие ОПП относят вазоплегию, приводящую к нарушениям микро- и макроциркуляции в почках [39], прямое повреждение проксимальных канальцев почек профильтрованными продуктами распада [40], нарушение функции митохондрий почечного эпителия [41]. С другой стороны, при ОПП снижается почечный клиренс цитокинов и увеличивается продукция цитокинов в самой пораженной почке [42]. Исходя из вышеизложенного в последние годы все больше внимания привлекает проблема легочно-почечного взаимодействия.

Возникновение ОПП у пациентов с ВП является грозным признаком, значительно ухудшающим прогноз заболевания. Кроме того, развитие ОПП значительно увеличивает продолжительность госпитализации и стоимость стационарного лечения [43].

Хотя наличие ОПП у пациентов с ВП можно заподозрить клинически (появление олигоанурии, отеков, особенно при отягощенном анамнезе по заболеваниям мочевыводящей и сердечно-сосудистой систем), основную роль играет лабораторная диагностика, которая включает динамический контроль концентрации креатинина сыворотки крови как минимум при поступлении и через 48 ч после начала лечения.

У большинства пациентов диагностируется догоспитальное ОПП. Общепринятых методов предупреждения развития ОПП при ВП не существует. Большинство исследователей предлагает тщательно следить за гемодинамикой у пациентов и избегать назначений нефротоксичных препаратов, таких как аминогликозиды, гликопептиды, нестероидные противовоспалительные препараты. Однако в ряде работ решающее значение медикаментозной терапии не подтвердилось [36, 44].

Возможно, снизить частоту развития ОПП позволит раннее выявление при диспансеризации пациентов группы риска этого осложнения (прежде всего больных с хронической болезнью почек, артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью) с проведением им обязательной вакцинации от

гриппа и пневмококковой инфекции, как это рекомендуется для пациентов с ХОБЛ.

Лечение уже развившегося ОПП заключается в терапии основного заболевания, отказе от использования нефротоксичных медикаментов, коррекции суточной дозы и кратности введения лекарственных средств, имеющих ренальный путь экскреции, проведении (при необходимости) острого гемодиализа [45].

Раннее выявление ОПП с внедрением компьютерной системы поддержки принятия решений позволяет снизить смертность у пациентов с ОПП с 10,2 до 9,4 % (отношение шансов 0,91; 95 % ДИ: 0,86–0,96;  $p=0,001$ ), необходимость в гемодиализе, а также уменьшить сроки пребывания пациентов в стационаре [46]. Развитие ОПП может явиться дебютом хронической болезни почек [42]. К сожалению, только около четверти перенесших ОПП пациентов получают консультацию нефролога [47].

#### **Борьба с пневмонией – задача всего общества**

Особую тревогу вызывает недооценка серьезности ВП населением [48]. По данным В. Montull et al., сепсис при тяжелой ВП диагностируется примерно у трети больных. Вероятность развития сепсиса была выше у больных пожилого возраста, лиц, злоупотребляющих алкоголем, пациентов с почечной недостаточностью и ХОБЛ [49]. У больных ВП старше 80 лет сепсис диагностируется в 71 % случаев, при этом смертность через 30 дней и 1 год составляет 15 и 30 % соответственно [50].

В немецком исследовании, оценивающем знание сепсиса среди пожилого населения ( $\geq 65$  лет), посредством телефонного опроса 1401 чел. было выявлено, что 89 % респондентов слышали термин «сепсис» перед опросом, но 39 % не смогли сказать, что это такое. 45 % опрошенных ответили, что сепсис является сильной аллергической реакцией. Только 24 % респондентов знали, что ВП может вызывать сепсис. Хотя 83 % опрошенных знали, что сепсис является тяжелым состоянием, требующим срочной медицинской помощи, они недооценили его как причину смертности, при этом 50 % ответили, что смертность от острого инфаркта миокарда выше, чем от сеп-



сиса. Только 17 % участников знали, что вакцинация снижает риск развития сепсиса [51]. Такая же недооценка опасности ВП, вероятно, является причиной частых нарушений режима карантина при пандемии COVID-19.

У пациентов, перенесших ВП, в течение 30 дней после госпитализации в 4 раза повышается риск сердечно-сосудистых событий, таких как острый инфаркт миокарда, инсульт, аритмия и сердечная недостаточность. Вероятность смерти остается повышенной в течение 10 лет после выздоровления [52]. К сожалению, широкая общественность недостаточно осведомлена о серьезности пневмонии и ее последствиях в краткосрочной и долгосрочной перспективе, что находит отражение в недостаточно высоком уровне использования вакцин против гриппа и пневмококка [53].

Табакокурение также представляет огромную проблему. Курение табака вызывает морфологические изменения в эпителии слизистой бронхов с потерей ресничек, гипертрофией слизистой железы и увеличением бокаловидных клеток [54]. Курение связано с колонизацией легких патогенными бактериями и повышенным риском легочных инфекций, особенно в случае колонизации *S. pneumoniae* [55]. Воздействие табачного дыма в значительной степени связано с развитием ВП как у нынешних, так и у бывших курильщиков. В систематическом обзоре A. Torges с соавт. показано, что курение увеличивает относительный риск развития ВП в 2 раза [56]. У курильщиков с пневмококковой ВП часто развивается тяжелый сепсис, а также им требуется госпитализация в более молодом возрасте несмотря на меньшее количество сопутствующих заболеваний [57]. Результаты исследований влияния курения на прогноз больных с ВП противоречивы. Если S. Bello et al. [57] выявили увеличение риска 30-дневной смертности у курящих пациентов с ВП независимо от сопутствующей патологии и возраста, то J.A. Beatty et al., напротив, отметили снижение внутригоспитальной смертности у курящих больных [58]. Обращает на себя внимание то, что пассивные курильщики в возрасте старше 65 лет подвергаются более высокому риску ВП [59].

Загрязнение окружающей среды является еще одним важным фактором риска развития респираторных инфекций, таких как пневмония [60]. Даже кратковременное (в течение 6 дней) пребывание в загрязненной атмосфере у пожилых людей приводит к увеличению случаев пневмонии, количества госпитализаций, более тяжелому течению и более высокой смертности в больницах [61].

Обучение населения имеет большое значение для снижения заболеваемости пневмонией. Крайне необходимы образовательные и информационные кампании, особенно сейчас, когда существуют вакцины, играющие ключевую роль в профилактике инфекционных заболеваний. Эффективность таких образовательных программ доказали уже работающие в России школы для больных с бронхиальной астмой, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца.

**Заключение.** Пневмония продолжает оставаться одной из основных проблем здравоохранения и серьезной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Можно согласиться с мнением R. Chanderraj и R.P. Dickson, что несмотря на такую огромную социально-экономическую значимость «пневмония остается проблемой XXI века, которую лечат с помощью терапии XX века и диагностируют, используя инструменты XIX века» [62].

Отсутствие своевременной информации об этиологии ВП и чувствительности выделенных микроорганизмов к конкретным антибиотикам затрудняет лечение пневмонии, особенно вызванной возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью. Необходимо широкое внедрение новых методов микробиологической диагностики, что позволит более рационально использовать существующие антибактериальные препараты. Имеется настоятельная потребность в изучении влияния коморбидности на течение и прогноз пациентов с ВП, поиске путей предупреждения и лечения такого грозного осложнения ВП, как ОПП. Кроме того, необходимо усиление санитарно-просветительской работы с населением в отношении не только сердечно-сосудистых или онкологических заболеваний, но и инфекционных заболеваний дыхательных путей.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18 (11): 1191–1210. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
2. McLaughlin J.M., Khan F.L., Thoburn E.A., Isturiz R.E., Swerdlow D.L. Rates of hospitalization for community-acquired pneumonia among US adults: A systematic review. *Vaccine.* 2020; 38 (4): 741–751. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.10.101.
3. Pessoa E., Bárbara C., Viegas L., Costa A., Rosa M., Nogueira P. Factors associated with in-hospital mortality from community-acquired pneumonia in Portugal: 2000–2014. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 18. DOI: 10.1186/s12890-019-1045-x.
4. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (1): 22–26. DOI: 10.17116/terarkh201890122-26.
5. Rivero-Calle I., Cebeý-López M., Pardo-Seco J., Yuste J., Redondo E., Vargas D.A., Mascarós E., Díaz-Maroto J.L., Linares-Rufo M., Jimeno I., Gil A., Molina J., Ocaña D., Martínón-Torres F. Lifestyle and comorbid conditions as risk factors for community-acquired pneumonia in outpatient adults (NEUMOES-RISK project). *BMJ Open Respir. Res.* 2019; 6 (1): e000359. DOI: 10.1136/bmjresp-2018-000359.
6. Marrie T.J., Tyrrell G.J., Majumdar S.R., Eurich D.T. Invasive Pneumococcal Disease: Still Lots to Learn and a Need for Standardized Data Collection Instruments. *Can. Respir. J.* 2017; 2017: 2397429. DOI: 10.1155/2017/2397429.
7. Sun G.Q., Zhang L., Zhang L.N., Wu Z., Hu D.F. Benzodiazepines or related drugs and risk of pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2019; 34 (4): 513–521. DOI: 10.1002/gps.5048.
8. Gu C.H., Lucero D.E., Huang C.C., Daskalakis D., Varma J.K., Vora N.M. Pneumonia-Associated Hospitalizations, New York City, 2001–2014. *Public Health Rep.* 2018; 133 (5): 584–592. DOI: 10.1177/0033354918792009.
9. Aliberti S., Dela Cruz C.S., Sotgiu G., Restrepo M.I. Pneumonia is a neglected problem: It is now time to act. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (1): 10–11. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30470-3.
10. Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Яцышина С.Б., Елькина М.А., Юданова Т.А. Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью. *Пульмонология.* 2019; 29 (3): 293–301. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-293-301.
11. Захаренков И.А., Рачина С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Синопальников А.И., Иванчик Н.В., Яцышина С.Б., Елькина М.А., Архипенко М.В., Гордеева С.А., Лебедева М.С., Портнягина У.С. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (1): 36–42. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000491.
12. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018; 392 (10159): 1736–1788. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
13. Chow E.J., Doyle J.D., Uyeki T.M. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit. Care.* 2019; 23 (1): 214. DOI: 10.1186/s13054-019-2491-9.
14. Adhikari S.P., Meng S., Wu Y.J., Mao Y.P., Ye R.X., Wang Q.Z., Sun C., Sylvia S., Rozelle S., Raat H., Zhou H. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect. Dis. Poverty.* 2020; 9 (1): 29. DOI: 10.1186/s40249-020-00646-x.
15. Velavan T.P., Meyer C.G. The COVID-19 epidemic. *Trop. Med. Int. Health.* 2020; 25 (3): 278–280. DOI: 10.1111/tmi.13383.
16. Ishida T., Ito A., Washio Y., Yamazaki A., Noyama M., Tokioka F., Arita M. Risk factors for drug-resistant pathogens in immunocompetent patients with pneumonia: Evaluation of PES pathogens. *J. Infect. Chemother.* 2017; 23 (1): 23–28. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.09.002.

17. Luan Y., Sun Y., Duan S., Zhao P., Bao Z. Pathogenic bacterial profile and drug resistance analysis of community-acquired pneumonia in older outpatients with fever. *J. Int. Med. Res.* 2018; 46 (11): 4596–4604. DOI: 10.1177/0300060518786915.
18. Dominguez-Cherit G., De la Torre A., Rishu A., Pinto R., Ñamendys-Silva S.A., Camacho-Ortiz A., Silva-Medina M.A., Hernández-Cárdenas C., Martínez-Franco M., Quesada-Sánchez A., López-Gallegos G.C., Mosqueda-Gómez J.L., Rivera-Martínez N.E., Campos-Calderón F., Rivero-Sigarroa E., Hernández-Gilsoul T., Espinosa-Pérez L., Macías A.E., Lue-Martínez D.M., Buelna-Cano C., Ramírez-García Luna A.S., Cruz-Ruiz N.G., Poblano-Morales M., Molinar-Ramos F., Hernandez-Torre M., León-Gutiérrez M.A., Rosaldo-Abundis O., Baltazar-Torres J.Á., Stelfox H.T., Light B., Jouvet P., Reynolds S., Hall R., Shindo N., Daneman N., Fowler R.A. Influenza A (H1N1pdm09)-Related Critical Illness and Mortality in Mexico and Canada, 2014. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (10): 1861–1870. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001830.
19. MacIntyre C.R., Chughtai A.A., Barnes M., Ridda I., Seale H., Toms R., Heywood A. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18 (1): 637. DOI: 10.1186/s12879-018-3548-0.
20. Chertow D.S., Memoli M.J. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA.* 2013; 309 (3): 275–282. DOI: 10.1001/jama.2012.194139.
21. Sukhal S., Sethi J., Ganesh M., Villablanca P.A., Malhotra A.K., Ramakrishna H. Extracorporeal membrane oxygenation in severe influenza infection with respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Card. Anaesth.* 2017; 20 (1): 14–21. DOI: 10.4103/0971-9784.197820.
22. Prete M., Favoino E., Catacchio G., Racanelli V., Perosa F. SARS-CoV-2 Inflammatory Syndrome. Clinical Features and Rationale for Immunological Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (9): E3377. DOI: 10.3390/ijms21093377.
23. Wang T., Chen R., Liu C., Liang W., Guan W., Tang R., Tang C., Zhang N., Zhong N., Li S. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (5): e362–e363. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5.
24. Zhu H., Rhee J.W., Cheng P., Waliany S., Chang A., Witteles R.M., Maecker H., Davis M.M., Nguyen P.K., Wu S.M. Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. *Cur. Cardiol. Rep.* 2020; 22 (5): 32. DOI: 10.1007/s11886-020-01292-3.
25. Chakraborty C., Sharma A.R., Sharma G., Bhattacharya M., Lee S.S. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (7): 4016–4026. DOI: 10.26355/eurrev\_202004\_20871.
26. Heneghan C.J., Onakpoya I., Jones M.A., Doshi P., Del Mar C.B., Hama R., Thompson M.J., Spencer E.A., Mahtani K.R., Numan D., Howick J., Jefferson T. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol. Assess.* 2016; 20 (42): 1–242. DOI: 10.3310/hta20420.
27. Cillóniz C., Ewig S., Ferrer M., Pólvora E., Gabarrús A., Puig de la Bellacasa J., Mensa J., Torres A. Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: Aetiology and prognosis. *Crit. Care.* 2011; 15 (5): R209. DOI: 10.1186/cc10444.
28. Gadsby N.J., Russell C.D., McHugh M.P., Mark H., Conway Morris A., Laurenson I.F., Hill A.T., Templeton K.E. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62 (7): 817–823. DOI: 10.1093/cid/civ1214.
29. Wang J., Li F., Tian Z. Role of microbiota on lung homeostasis and diseases. *Sci. China Life Sci.* 2017; 60 (12): 1407–1415. DOI: 10.1007/s11427-017-9151-1.
30. Steenhuisen P., Sanders E.A., Bogaert D. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2015; 370 (1675): 20140294. DOI: 10.1098/rstb.2014.0294.
31. Mendez R., Banerjee S., Bhattacharya S.K., Banerjee S. Lung inflammation and disease: A perspective on microbial homeostasis and metabolism. *IUBMB Life.* 2019; 71 (2): 152–165. DOI: 10.1002/iub.1969.
32. Huffnagle G.B., Dickson R.P., Lukacs N.W. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol.* 2017; 10 (2): 299–306. DOI: 10.1038/mi.2016.108.
33. Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Козлов П.С., Дехнич Н.Н. Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста. *Пульмонология.* 2015; 3: 261–276.

34. Фатенков О.В., Кузьмина Т.М., Рубаненко О.А., Светлова Г.Н., Дзюбайло А.В. Течение внебольничной бактериальной пневмонии при коморбидной патологии у пожилых пациентов. Успехи геронтологии. 2017; 30 (3): 394–397.
35. Chen L., Han X.D., Li Y.L., Zhang C.X., Xing X.Q. Incidence and risk factors for cardiovascular events in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020; 48 (3): 228–235. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20190617-00342.
36. Серов В.А., Шutow А.М., Кузовенкова М.Ю., Серова Д.В. Клинические особенности внебольничной пневмонии, ассоциированной с острым повреждением почек, в пожилом и старческом возрасте. Успехи геронтологии. 2019; 32 (4): 633–638.
37. Murugan R., Karajala-Subramanyam V., Lee M., Yende S., Kong L., Carter M., Angus D.C., Kellum J.A. Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Investigators. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int*. 2010; 77 (6): 527–535. DOI: 10.1038/ki.2009.502.
38. Chawla L.S., Amdur R.L., Faselis C., Li P., Kimmel P.L., Palant C.E. Impact of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized with Pneumonia. *Crit. Care Med*. 2017; 45 (4): 600–606. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002245.
39. Prowle J.R., Bellomo R. Sepsis-associated acute kidney injury: macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation. *Seminars Nephrol*. 2015; 35 (1): 64–74. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.007.
40. Fani F., Regolisti G., Delsante M., Cantaluppi V., Castellano G., Gesualdo L., Villa G., Fiaccadori E. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury. *J. Nephrol*. 2018; 31 (3): 351–359. DOI: 10.1007/s40620-017-0452-4.
41. Parikh S.M., Yang Y., He L., Tang C., Zhan M., Dong Z. Mitochondrial function and disturbances in the septic kidney. *Seminars Nephrol*. 2015; 35 (1): 108–119. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.011.
42. Strausser S.A., Nakano D., Souma T. Acute kidney injury to chronic kidney disease transition: insufficient cellular stress response. *Cur. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2018; 27 (4): 314–322. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000424.
43. Silver S.A., Long J., Zheng Y., Chertow G.M. Cost of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *J. Hosp. Med*. 2017; 12 (2): 70–76. DOI: 10.12788/jhm.2683.
44. Mahesh E., Nallamuthu P., Kumar M., Madhyastha P.R., Konanna G. Clinical profile of geriatric acute kidney injury in a tertiary care center from south India. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl*. 2017; 28 (4): 886–890.
45. Kellum J.A., Bellomo R., Ronco C. Progress in Prevention and Treatment of Acute Kidney Injury: Moving Beyond Kidney Attack. *JAMA*. 2018; 320 (5): 437–438. DOI: 10.1001/jama.2018.7160.
46. Al-Jaghbeer M., Dealmeida D., Bilderback A., Ambrosino R., Kellum J.A. Clinical decision support for in-hospital AKI. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2018; 29 (2): 654–660. DOI: 10.1681/ASN.2017070765.
47. Karsanji D.J., Pannu N., Manns B.J., Hemmelgarn B.R., Tan Z., Jindal K., Scott-Douglas N., James M.T. Disparity between Nephrologists' Opinions and Contemporary Practices for Community Follow-Up after AKI Hospitalization. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2017; 12 (11): 1753–1761. DOI: 10.2215/CJN.01450217.
48. Cillóniz C., Menéndez R., García-Vidal C., Pécas J.M., Torres A. Defining Community-Acquired Pneumonia as a Public Health Threat: Arguments in Favor from Spanish Investigators. *Med. Sci. (Basel)*. 2020; 8 (1): E6. DOI: 10.3390/medsci8010006.
49. Montull B., Menéndez R., Torres A., Reyes S., Méndez R., Zalacain R., Capelastegui A., Rajas O., Borderías L., Martín-Villasclaras J., Bello S., Alfageme I., Rodríguez de Castro F., Rello J., Molinos L., Ruiz-Manzano J. Predictors of Severe Sepsis among Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *PLoS One*. 2016; 11 (1): e0145929. DOI: 10.1371/journal.pone.0145929.
50. Cilloniz C., Dominedò C., Ielpo A., Ferrer M., Gabarrus A., Battaglini D., Bermejo-Martin J., Meli A., Garcia-Vidal C., Liapikou A., Singer M., Torres A. Risk and Prognostic Factors in Very Old Patients with Sepsis Secondary to Community-Acquired pneumonia. *J. Clin. Med*. 2019; 8 (7): E961. DOI: 10.3390/jcm8070961.
51. Eitze S., Fleischmann-Struzek C., Betsch C., Reinhart K. Vaccination 60+ study group. Determinants of sepsis knowledge: A representative survey of the elderly population in Germany. *Crit. Care*. 2018; 22 (1): 273. DOI: 10.1186/s13054-018-2208-5.

52. Corrales-Medina V.F., Alvarez K.N., Weissfeld L.A., Angus D.C., Chirinos J.A., Chang C.C., Newman A., Loehr L., Folsom A.R., Elkind M.S., Lyles M.F., Kronmal R.A., Yende S. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015; 313 (3): 264–274. DOI: 10.1001/jama.2014.18229.
53. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 г.: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019.
54. Almirall J., Blanquer J., Bello S. Community-acquired pneumonia among smokers. *Arch. Bronconeumol*. 2014; 50 (6): 250–254. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.11.016.
55. Li K.J., Chen Z.L., Huang Y., Zhang R., Luan X.Q., Lei T.T., Chen L. Dysbiosis of lower respiratory tract microbiome are associated with inflammation and microbial function variety. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 272. DOI: 10.1186/s12931-019-1246-0.
56. Torres A., Blasi F., Dartois N., Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015; 70 (10): 984–989. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206780.
57. Bello S., Menéndez R., Antoni T., Reyes S., Zalacain R., Capelastegui A., Aspa J., Borderías L., Martín-Villasclaras J.J., Alfageme I., de Castro F.R., Rello J., Luis M., Ruiz-Manzano J. Tobacco smoking increases the risk for death from pneumococcal pneumonia. *Chest*. 2014; 146 (4): 1029–1037. DOI: 10.1378/chest.13-2853.
58. Beatty J.A., Majumdar S.R., Tyrrell G.J., Marrie T.J., Eurich D.T. Current Smoking and Reduced Mortality in Bacteremic Pneumococcal Pneumonia: A Population-Based Cohort Study. *Chest*. 2016; 150 (3): 652–660. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.020.
59. Baskaran V., Murray R.L., Hunter A., Lim W.S., McKeever T.M. Effect of tobacco smoking on the risk of developing community acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14 (7): e0220204. DOI: 10.1371/journal.pone.0220204.
60. Nhung N.T.T., Amini H., Schindler C., Kutlar Joss M., Dien T.M., Probst-Hensch N., Perez L., Künzli N. Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies. *Environ. Pollut.* 2017; 230: 1000–1008. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.07.063.
61. Pirozzi C.S., Jones B.E., VanDerslice J.A., Zhang Y., Paine R., Dean N.C. Short-Term Air Pollution and Incident Pneumonia. A Case-Crossover Study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (4): 449–459. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201706-495OC.
62. Chanderraj R., Dickson R.P. Rethinking pneumonia: A paradigm shift with practical utility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 115 (52): 13148–13150. DOI: 10.1073/pnas.1819024116.

Поступила в редакцию 18.01.2021; принята 16.02.2021.

#### Авторский коллектив

**Серов Валерий Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Valery\_serov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8262-8816>.

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

**Серова Диана Валерьевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Valery\_serov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7729-552X>.

**Сакаева Эльвира Раисовна** – ассистент кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: basyrova\_e\_r@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1646-3213>.

**Образец цитирования**

Серов В.А., Гноевых В.В., Серова Д.В., Сакаева Э.Р. Внебольничная пневмония – актуальная проблема современного общества. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 1: 57–70. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-57-70.

## COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AS AN URGENT PROBLEM OF MODERN SOCIETY

V.A. Serov, V.V. Gnoevykh, D.V. Serova, E.R. Sakaeva

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. However, there are still many unresolved issues in prevention, diagnosis and treatment of the disease despite its enormous social and economic significance. Mortality associated with CAP in elderly patients is increasing, as the proportion of people over 65 is growing every year.*

*The purpose of this review is to consider the most significant issues in CAP diagnostics and treatment, that will improve the quality of medical care and prognosis of CAP patients.*

*Data from Pubmed, eLIBRARY, and other sources were used to collect the information.*

*The lack of an adequate etiological diagnosis of bacterial CAP has led to unjustified antibacterial therapy, which contributes to the spread of antibiotic-resistant strains of microorganisms and increase in side effects of antibiotics. During COVID-19 pandemic, it has become even more difficult etiologically to diagnose infectious respiratory diseases. The lack of knowledge about the peculiarities of managing patients with comorbid pathology has become more evident. Everyone has understood that the severity of bronchopulmonary diseases was underestimated by the population. Acute kidney injury (AKI) is one of the most formidable CAP complications. The authors describe pathogenetic mechanisms of renal dysfunction, diagnostic methods, AKI treatment and prevention in patients with CAP. Underestimation of the forecast severity, both medium-term and long-term, in patients with CAP leads to an insufficiently high level of immunization against influenza and pneumococcus. The authors declare that it is desirable to pay much attention to preventive health messages not only relating to cardiovascular or oncological diseases, but also infectious respiratory diseases.*

**Keywords:** community-acquired pneumonia, microbiological diagnostics, comorbidity, preventive health messages.

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

### References

1. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18 (11): 1191–1210. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
2. McLaughlin J.M., Khan F.L., Thoburn E.A., Isturiz R.E., Swerdlow D.L. Rates of hospitalization for community-acquired pneumonia among US adults: A systematic review. *Vaccine.* 2020; 38 (4): 741–751. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.10.101.
3. Pessoa E., Bárbara C., Viegas L., Costa A., Rosa M., Nogueira P. Factors associated with in-hospital mortality from community-acquired pneumonia in Portugal: 2000–2014. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 18. DOI: 10.1186/s12890-019-1045-x.
4. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Zaboлеваemost' i smertnost' naseleniya Rossii ot ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy, pnevmonii i vaktsinoprofilaktika [Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccination]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018; 90 (1): 22–26. DOI: 10.17116/terarkh201890122-26 (in Russian).
5. Rivero-Calle I., Cebey-López M., Pardo-Seco J., Yuste J., Redondo E., Vargas D.A., Mascarós E., Díaz-Maroto J.L., Linares-Rufo M., Jimeno I., Gil A., Molina J., Ocaña D., Martín-Torres F. Lifestyle and comorbid conditions as risk factors for community-acquired pneumonia in outpatient adults (NEUMOES-RISK project). *BMJ Open Respir. Res.* 2019; 6 (1): e000359. DOI: 10.1136/bmjresp-2018-000359.

6. Marrie T.J., Tyrrell G.J., Majumdar S.R., Eurich D.T. Invasive Pneumococcal Disease: Still Lots to Learn and a Need for Standardized Data Collection Instruments. *Can. Respir. J.* 2017; 2017: 2397429. DOI: 10.1155/2017/2397429.
7. Sun G.Q., Zhang L., Zhang L.N., Wu Z., Hu D.F. Benzodiazepines or related drugs and risk of pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2019; 34 (4): 513–521. DOI: 10.1002/gps.5048.
8. Gu C.H., Lucero D.E., Huang C.C., Daskalakis D., Varma J.K., Vora N.M. Pneumonia-Associated Hospitalizations, New York City, 2001–2014. *Public Health Rep.* 2018; 133 (5): 584–592. DOI: 10.1177/0033354918792009.
9. Aliberti S., Dela Cruz C.S., Sotgiu G., Restrepo M.I. Pneumonia is a neglected problem: It is now time to act. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (1): 10–11. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30470-3.
10. Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Yatsyshina S.B., El'kina M.A., Yudanov T.A. Etiologiya vnebol'nichnoy pnevmonii u lits s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Etiology of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (3): 293–301. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-293-301 (in Russian).
11. Zakharenkov I.A., Rachina S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Sinopal'nikov A.I., Ivanchik N.V., Yatsyshina S.B., El'kina M.A., Arkhipenko M.V., Gordeeva S.A., Lebedeva M.S., Portnyagina U.S. Etiologiya tyazhelyoy vnebol'nichnoy pnevmonii u vzroslykh: rezul'taty pervogo rossiyskogo mnogotsentrovogo issledovaniya [Etiology of severe community-acquired pneumonia in adults: Results of the first Russian multicenter study]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2020; 92 (1): 36–42. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000491 (in Russian).
12. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018; 392 (10159): 1736–1788. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
13. Chow E.J., Doyle J.D., Uyeki T.M. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit. Care.* 2019; 23 (1): 214. DOI: 10.1186/s13054-019-2491-9.
14. Adhikari S.P., Meng S., Wu Y.J., Mao Y.P., Ye R.X., Wang Q.Z., Sun C., Sylvia S., Rozelle S., Raat H., Zhou H. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect. Dis. Poverty.* 2020; 9 (1): 29. DOI: 10.1186/s40249-020-00646-x.
15. Velavan T.P., Meyer C.G. The COVID-19 epidemic. *Trop. Med. Int. Health.* 2020; 25 (3): 278–280. DOI: 10.1111/tmi.13383.
16. Ishida T., Ito A., Washio Y., Yamazaki A., Noyama M., Tokioka F., Arita M. Risk factors for drug-resistant pathogens in immunocompetent patients with pneumonia: Evaluation of PES pathogens. *J. Infect. Chemother.* 2017; 23 (1): 23–28. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.09.002.
17. Luan Y., Sun Y., Duan S., Zhao P., Bao Z. Pathogenic bacterial profile and drug resistance analysis of community-acquired pneumonia in older outpatients with fever. *J. Int. Med. Res.* 2018; 46 (11): 4596–4604. DOI: 10.1177/0300060518786915.
18. Dominguez-Cherit G., De la Torre A., Rishu A., Pinto R., Ñamendys-Silva S.A., Camacho-Ortiz A., Silva-Medina M.A., Hernández-Cárdenas C., Martínez-Franco M., Quesada-Sánchez A., López-Gallegos G.C., Mosqueda-Gómez J.L., Rivera-Martínez N.E., Campos-Calderón F., Rivero-Sigarroa E., Hernández-Gilsoul T., Espinosa-Pérez L., Macías A.E., Lue-Martínez D.M., Buelna-Cano C., Ramírez-García Luna A.S., Cruz-Ruiz N.G., Poblano-Morales M., Molinar-Ramos F., Hernandez-Torre M., León-Gutiérrez M.A., Rosaldo-Abundis O., Baltazar-Torres J.Á., Stelfox H.T., Light B., Jouvett P., Reynolds S., Hall R., Shindo N., Daneman N., Fowler R.A. Influenza A (H1N1pdm09)-Related Critical Illness and Mortality in Mexico and Canada, 2014. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (10): 1861–1870. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001830.
19. MacIntyre C.R., Chughtai A.A., Barnes M., Ridda I., Seale H., Toms R., Heywood A. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18 (1): 637. DOI: 10.1186/s12879-018-3548-0.
20. Chertow D.S., Memoli M.J. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA.* 2013; 309 (3): 275–282. DOI: 10.1001/jama.2012.194139.
21. Sukhal S., Sethi J., Ganesh M., Villablanca P.A., Malhotra A.K., Ramakrishna H. Extracorporeal membrane oxygenation in severe influenza infection with respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Card. Anaesth.* 2017; 20 (1): 14–21. DOI: 10.4103/0971-9784.197820.

22. Prete M., Favoino E., Catacchio G., Racanelli V., Perosa F. SARS-CoV-2 Inflammatory Syndrome. Clinical Features and Rationale for Immunological Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (9): E3377. DOI: 10.3390/ijms21093377.
23. Wang T., Chen R., Liu C., Liang W., Guan W., Tang R., Tang C., Zhang N., Zhong N., Li S. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (5): e362–e363. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5.
24. Zhu H., Rhee J.W., Cheng P., Waliany S., Chang A., Witteles R.M., Maecker H., Davis M.M., Nguyen P.K., Wu S.M. Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. *Cur. Cardiol. Rep.* 2020; 22 (5): 32. DOI: 10.1007/s11886-020-01292-3.
25. Chakraborty C., Sharma A.R., Sharma G., Bhattacharya M., Lee S.S. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (7): 4016–4026. DOI: 10.26355/eurrev\_202004\_20871.
26. Heneghan C.J., Onakpoya I., Jones M.A., Doshi P., Del Mar C.B., Hama R., Thompson M.J., Spencer E.A., Mahtani K.R., Nunan D., Howick J., Jefferson T. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol. Assess.* 2016; 20 (42): 1–242. DOI: 10.3310/hta20420.
27. Cillóniz C., Ewig S., Ferrer M., Polverino E., Gabarrús A., Puig de la Bellacasa J., Mensa J., Torres A. Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: Aetiology and prognosis. *Crit. Care.* 2011; 15 (5): R209. DOI: 10.1186/cc10444.
28. Gadsby N.J., Russell C.D., McHugh M.P., Mark H., Conway Morris A., Laurenson I.F., Hill A.T., Templeton K.E. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62 (7): 817–823. DOI: 10.1093/cid/civ1214.
29. Wang J., Li F., Tian Z. Role of microbiota on lung homeostasis and diseases. *Sci. China Life Sci.* 2017; 60 (12): 1407–1415. DOI: 10.1007/s11427-017-9151-1.
30. Steenhuijsen P. W. A., Sanders E. A., Bogaert D. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2015; 370 (1675): 20140294. DOI: 10.1098/rstb.2014.0294.
31. Mendez R., Banerjee S., Bhattacharya S.K., Banerjee S. Lung inflammation and disease: A perspective on microbial homeostasis and metabolism. *IUBMB Life.* 2019; 71 (2): 152–165. DOI: 10.1002/iub.1969.
32. Huffnagle G.B., Dickson R.P., Lukacs N.W. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol.* 2017; 10 (2): 299–306. DOI: 10.1038/mi.2016.108.
33. Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Kozlov R.S., Dekhnich N.N. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Community-acquired pneumonia in elderly and senile patients]. *Pul'monologiya.* 2015; 3: 261–276 (in Russian).
34. Fatenkov O.V., Kuz'mina T.M., Rubanenko O.A., Svetlova G.N., Dzyubaylo A.V. Techenie vnebol'nichnoy bakterial'noy pnevmonii pri komorbidnoy patologii u pozhilykh patsientov [Community-acquired bacterial pneumonia and comorbidity in elderly patients]. *Uspekhi gerontologii.* 2017; 30 (3): 394–397 (in Russian).
35. Chen L., Han X.D., Li Y.L., Zhang C.X., Xing X.Q. Incidence and risk factors for cardiovascular events in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020; 48 (3): 228–235. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20190617-00342.
36. Serov V.A., Shutov A.M., Kuzovenkova M.Yu., Serova D.V. Klinicheskie osobennosti vnebol'nichnoy pnevmonii, assotsirovannoy s ostrym povrezhdeniem pochek, v pozhilom i starcheskom vozraste [Clinical features of community-acquired pneumonia associated with acute kidney injury in elderly patients]. *Uspekhi gerontologii.* 2019; 32 (4): 633–638 (in Russian).
37. Murugan R., Karajala-Subramanyam V., Lee M., Yende S., Kong L., Carter M., Angus D.C., Kellum J.A. Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Investigators. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int.* 2010; 77 (6): 527–535. DOI: 10.1038/ki.2009.502.
38. Chawla L.S., Amdur R.L., Faselis C., Li P., Kimmel P.L., Palant C.E. Impact of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized with Pneumonia. *Crit. Care Med.* 2017; 45 (4): 600–606. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002245.
39. Prowle J.R., Bellomo R. Sepsis-associated acute kidney injury: macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation. *Seminars Nephrol.* 2015; 35 (1): 64–74. DOI: 10.1016/j.sem-



- nephrol.2015.01.007.
40. Fani F., Regolisti G., Delsante M., Cantaluppi V., Castellano G., Gesualdo L., Villa G., Fiaccadori E. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury. *J. Nephrol.* 2018; 31 (3): 351–359. DOI: 10.1007/s40620-017-0452-4.
  41. Parikh S.M., Yang Y., He L., Tang C., Zhan M., Dong Z. Mitochondrial function and disturbances in the septic kidney. *Seminars Nephrol.* 2015; 35 (1): 108–119. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.011.
  42. Strausser S.A., Nakano D., Souma T. Acute kidney injury to chronic kidney disease transition: insufficient cellular stress response. *Cur. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2018; 27 (4): 314–322. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000424.
  43. Silver S.A., Long J., Zheng Y., Chertow G.M. Cost of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *J. Hosp. Med.* 2017; 12 (2): 70–76. DOI: 10.12788/jhm.2683.
  44. Mahesh E., Nallamuthu P., Kumar M., Madhyastha P.R., Konanna G. Clinical profile of geriatric acute kidney injury in a tertiary care center from south India. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2017; 28 (4): 886–890.
  45. Kellum J.A., Bellomo R., Ronco C. Progress in Prevention and Treatment of Acute Kidney Injury: Moving Beyond Kidney Attack. *JAMA.* 2018; 320 (5): 437–438. DOI: 10.1001/jama.2018.7160.
  46. Al-Jaghbeer M., Dealmeida D., Bilderback A., Ambrosino R., Kellum J.A. Clinical decision support for in-hospital AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29 (2): 654–660. DOI: 10.1681/ASN.2017070765.
  47. Karsanji D.J., Pannu N., Manns B.J., Hemmelgarn B.R., Tan Z., Jindal K., Scott-Douglas N., James M.T. Disparity between Nephrologists' Opinions and Contemporary Practices for Community Follow-Up after AKI Hospitalization. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12 (11): 1753–1761. DOI: 10.2215/CJN.01450217.
  48. Cillóniz C., Menéndez R., García-Vidal C., Pécas J.M., Torres A. Defining Community-Acquired Pneumonia as a Public Health Threat: Arguments in Favor from Spanish Investigators. *Med. Sci. (Basel).* 2020; 8 (1): E6. DOI: 10.3390/medsci8010006.
  49. Montull B., Menéndez R., Torres A., Reyes S., Méndez R., Zalacáin R., Capelastegui A., Rajas O., Borderías L., Martín-Villasclaras J., Bello S., Alfageme I., Rodríguez de Castro F., Rello J., Molinos L., Ruiz-Manzano J. Predictors of Severe Sepsis among Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *PLoS One.* 2016; 11 (1): e0145929. DOI: 10.1371/journal.pone.0145929.
  50. Cilloniz C., Dominedò C., Ielpo A., Ferrer M., Gabarrus A., Battaglini D., Bermejo-Martin J., Meli A., Garcia-Vidal C., Liapikou A., Singer M., Torres A. Risk and Prognostic Factors in Very Old Patients with Sepsis Secondary to Community-Acquired pneumonia. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (7): E961. DOI: 10.3390/jcm8070961.
  51. Eitze S., Fleischmann-Struzek C., Betsch C., Reinhart K. Vaccination 60+ study group. Determinants of sepsis knowledge: A representative survey of the elderly population in Germany. *Crit. Care.* 2018; 22 (1): 273. DOI: 10.1186/s13054-018-2208-5.
  52. Corrales-Medina V.F., Alvarez K.N., Weissfeld L.A., Angus D.C., Chirinos J.A., Chang C.C., Newman A., Loehr L., Folsom A.R., Elkind M.S., Lyles M.F., Kronmal R.A., Yende S. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA.* 2015; 313 (3): 264–274. DOI: 10.1001/jama.2014.18229.
  53. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 g.: gosudarstvennyy doklad* [Sanitary and epidemiological well-being of Russian population in 2018: State report]. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'nykh i blagopoluchiya cheloveka; 2019 (in Russian).
  54. Almirall J., Blanquer J., Bello S. Community-acquired pneumonia among smokers. *Arch. Bronconeumol.* 2014; 50 (6): 250–254. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.11.016.
  55. Li K.J., Chen Z.L., Huang Y., Zhang R., Luan X.Q., Lei T.T., Chen L. Dysbiosis of lower respiratory tract microbiome are associated with inflammation and microbial function variety. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 272. DOI: 10.1186/s12931-019-1246-0.
  56. Torres A., Blasi F., Dartois N., Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax.* 2015; 70 (10): 984–989. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206780.
  57. Bello S., Menéndez R., Antoni T., Reyes S., Zalacáin R., Capelastegui A., Aspa J., Borderías L., Martín-Villasclaras J.J., Alfageme I., de Castro F.R., Rello J., Luis M., Ruiz-Manzano J. Tobacco smoking increases the risk for death from pneumococcal pneumonia. *Chest.* 2014; 146 (4): 1029–1037. DOI:

10.1378/chest.13-2853.

58. Beatty J.A., Majumdar S.R., Tyrrell G.J., Marrie T.J., Eurich D.T. Current Smoking and Reduced Mortality in Bacteremic Pneumococcal Pneumonia: A Population-Based Cohort Study. *Chest*. 2016; 150 (3): 652–660. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.020.
59. Baskaran V., Murray R.L., Hunter A., Lim W.S., McKeever T.M. Effect of tobacco smoking on the risk of developing community acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14 (7): e0220204. DOI: 10.1371/journal.pone.0220204.
60. Nhung N.T.T., Amini H., Schindler C., Kutlar Joss M., Dien T.M., Probst-Hensch N., Perez L., Künzli N. Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies. *Environ. Pollut.* 2017; 230: 1000–1008. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.07.063.
61. Pirozzi C.S., Jones B.E., VanDerslice J.A., Zhang Y., Paine R., Dean N.C. Short-Term Air Pollution and Incident Pneumonia. A Case-Crossover Study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (4): 449–459. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201706-495OC.
62. Chanderraj R., Dickson R.P. Rethinking pneumonia: A paradigm shift with practical utility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 115 (52): 13148–13150. DOI: 10.1073/pnas.1819024116.

Received 18 January 2021; accepted 16 February 2021.

#### Information about the authors

**Serov Valeriy Anatol'evich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Valery\_serov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8262-8816>.

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

**Serova Diana Valer'evna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Valery\_serov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7729-552X>.

**Sakaeva El'vira Raisovna**, Teaching Assistant, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: basyrova\_e\_r@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1646-3213>.

#### For citation

Serov V.A., Gnoevykh V.V., Serova D.V., Sakaeva E.R. Vnebol'nichnaya pnevmoniya – aktual'naya problema sovremennogo obshchestva [Community-acquired pneumonia as an urgent problem of modern society]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 1: 57–70. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-57-70  
(in Russian).

УДК 616-006.6

DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-71-83

## «ИСТИННАЯ» ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МАСШТАБНОЙ ТРЕХДНЕВНОЙ КАМПАНИИ ПО РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ ЦЕНТРЕ

Е.Ю. Неретин<sup>1, 2</sup>, С.Х. Садреева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара, Россия;

<sup>2</sup> Частное учреждение образовательная организация высшего образования  
«Медицинский университет «Реавиз», г. Самара, Россия;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,  
г. Самара, Россия

*Меланома кожи (МК) является злокачественной опухолью, которая встречается в РФ довольно редко, причем растет как абсолютное количество пациентов с данным диагнозом, так и относительное (заболеваемость). Данная тенденция стабильно сохраняется на протяжении многих лет, однако официальный показатель заболеваемости не отражает реальной картины и вполне вероятно, что он несколько ниже «истинного».*

*Целью исследования был расчет предполагаемой заболеваемости меланомой кожи на основании данных, полученных в результате масштабной кампании по ранней диагностике.*

*Материалы и методы. В Самарской области в 2019 г. была проведена 3-дневная кампания, которая позволила обследовать 800 обратившихся пациентов с помощью неинвазивного метода диагностики (цифровой дерматоскопии) и мультиагентной технологии, основанной на искусственном интеллекте и авторской методике (патент на изобретение № 2018620399, № 2018613016). Всего было выявлено 4 меланомы кожи на ранней, доинвазивной, стадии.*

*Результаты. В ходе расчета по 2 различным методикам (в зависимости от процента охвата населения и продолжительности акции) был получен «истинный» показатель заболеваемости МК.*

*Выводы. «Истинный» показатель заболеваемости МК был скорректирован и составил от 9,65 до 15,31 на 100 тыс. населения, что значительно больше официального, зарегистрированного в отчетном 2019 г. (8,11 на 100 тыс. населения).*

**Ключевые слова:** меланома кожи, «истинная» заболеваемость, масштабная кампания, мультиагентная система, моделирование заболеваемости меланомы кожи.

**Введение.** Меланома – это опухоль, которая поражает преимущественно кожные покровы. На ее долю приходится почти 75 % всех смертей от опухолей кожи в мире [1]. Большое значение всегда имеет ранняя диагностика опухоли [2–4]. Поэтому немаловажным фактором является диагностика меланомы кожи на доинвазивной стадии [5]. В некоторых случаях в этом может помочь применение искусственного интеллекта [6, 7]. Одним из эффективных методов неинвазивной диагностики меланомы кожи может стать цифровая дерматоскопия [8–12]. Кроме того, большую роль в ранней диагностике играет врач первичного контакта [13].

Внедрение скрининговой методики показало, что заболеваемость меланомой растет; наблюдается увеличение количества тонких и

уменьшение количества толстых меланом [14–20].

Для оценки и прогнозирования эффективности скрининга с использованием авторских программ на основе искусственного интеллекта в Самарской области была проведена трехдневная кампания по ранней диагностике меланомы кожи, в ходе которой было обследовано 800 чел. В результате с помощью различных методик была рассчитана «истинная» заболеваемость меланомой кожи за отчетный год и проведено сравнение с официальным показателем.

**Цель исследования.** Смоделировать «истинный» показатель заболеваемости меланомой кожи на основании полученных данных 3-дневной акции по ранней диагностике.

**Материалы и методы.** На 1 этапе – информационно-обучающем – за 30 дней до предполагаемого дня диагностики в Самарской области была проведена массовая рекламная кампания в СМИ (короткие телевизионные ролики о важности диагностики меланомы, интернет-сайт <https://xn--80aabdqdkeb7fkm5b.xn--plai/#checkin>, буклеты, информирование пациентов на приеме у специалистов, статьи в газетах). У записанных на прием людей волонтеры собирали информацию: паспортные данные, номер телефона, пол, факторы риска. Все данные вносились в базу для последующей оценки. В акции в качестве экспертов-дерматологов первичного приема участвовали врачи консультативно-диагностических отделений ГБУЗ СОКВД. Всего было задействовано 10 предварительно проинструктированных дерматологов. Для удобной и быстрой фиксации результатов проведенных обследований был разработан методический блок. Он включал в себя анкету по диагностике с фотографией и схематичным изображением тела человека, указанием факторов риска МК, образа жизни и сопутствующей патологии, информированное добровольное согласие на обследование со стороны пациента, авторскую базу данных фиксированных признаков, разработанную программу обучения медицинского персонала различных уровней (свидетельство № 2018613017 «Способ обучения врачей и среднего медицинского персонала по ранней диагностике меланомы кожи»); систему накопления, хранения и анализа массива всей базы данных пациентов, осуществляющую также функцию поддержки принятия решения на различных этапах оказания медицинской помощи (патент на изобретение № 2018620399 «База данных пациентов с меланомой кожи»); экспертную систему (ЭС) по автоматизированной диагностике МК (№ 2018613016 «Система ранней диагностики меланомы кожи»); способ диагностики МК с использованием ЭС (патент № 2018107018/14 «Способ ранней автоматизированной дистанционной диагностики меланомы кожи»).

Материально-техническое обеспечение онкологов и дерматологов включало также дерматоскоп «Дельта Хейне 20».

На 2 этапе (на этапе первичной диагностики), следуя разработанной инструкции, дерматологи с применением цифровой дерматоскопии проводили осмотр и обследование всех пациентов, обратившихся с пигментными новообразованиями. Также осуществлялся сбор жалоб и анамнеза.

На 3 этапе (на этапе экспертной неинвазивной диагностики) после консультации дерматологов СОКВД пациенты были обследованы экспертами-онкодерматологами в ГБУЗ СОКОД, где по результатам осмотра с применением цифровой дерматоскопии выявленные новообразования у пациентов были распределены на 3 группы: подозрение на меланому кожи, подозрение на рак кожи и доброкачественные новообразования.

На 4 этапе (собственно лечение) всем пациентам с подозрением на МК и другие злокачественные новообразования кожи в условиях ГБУЗ СОКОД проводилось хирургическое лечение, в результате которого была проведена морфологическая верификация новообразования.

На 5 этапе проводился проспективный контроль результатов и статистическая обработка.

Для расчета «истинных» показателей заболеваемости МК за 2019 мы использовали 2 методики:

- в зависимости от процента охвата населения Самарской области кампанией. В данном случае мы исходили из того, что об акции было проинформировано лишь около 30 % населения Самарской области. Это те жители, которые проводили самодиагностику и приходили затем к экспертам на углубленное обследование. При привлечении внимания к проблеме и более массовом информировании выявленных больных должно быть больше. В этой методике больше учитывался фактор самодиагностики населением новообразований кожи.

- в зависимости от продолжительности акции. В этом случае мы исходили из того, что акция продолжалась всего 1 месяц, за который удалось выявить 4 пациента с МК. При более длительной кампании (12 календарных месяцев) выявленных больных МК теоретически должно быть в несколько раз больше.

Для анализа эффективности проведения акции были рассчитаны такие показатели, как чувствительность, специфичность. Они были рассчитаны для каждого этапа диагностики. Расчет проводился с использованием стандартных критериев и методик, причем был проведен после окончания акции через 6 мес.

Особенностью расчета показателей специфичности проведенного обследования на всех этапах диагностики было наличие проспективного контроля. Для этого через 6 мес. после проведения акции через базу данных АИС «Поликлиника» ГБУЗ СОКОД были проанализированы обращения всех обследованных участников (800 чел.) к онкологу, в результате чего были получены отдаленные ре-

зультаты диагностики. Кроме того, в конце отчетного 2019 г. появилась возможность рассчитать и сравнить 2 показателя заболеваемости МК: официальный, публикуемый в печати, и смоделированный по результатам акции «истинный». Оценка параметров чувствительности и специфичности проводилась исходя из золотого стандарта диагностики – обязательного морфологического исследования опухоли. Данный метод использовался в качестве референтного для диагностики злокачественных новообразований кожи.

**Результаты.** Как видно из представленных данных табл. 1, за 3 дня на прием к дерматологам СОКВД зарегистрировано 800 чел. с различными новообразованиями кожи.

Таблица 1  
Table 1

**Показатели приема врачей-дерматологов в рамках акции «Живи без страха»**  
**Indicators of admission to dermatologists in dynamics on October 16, 18, 19, 2020**  
**as part of the "Live without fear" campaign**

| Дата<br>Date                   | Количество<br>пациентов,<br>пришедших<br>на прием<br>Number of patients | Количество пациентов с подозрением на МК или рак кожи<br>Number of patients with assumed skin melanoma or skin cancer |       |
|--------------------------------|---|---|-------|
|                                |   | абс.<br>abs.  | %     |
| 16.10.2019<br>October 16, 2019 | 323   | 40  | 12,38 |
| 18.10.2019<br>October 18, 2019 | 282   | 64  | 22,70 |
| 19.10.2019<br>October 19, 2019 | 195   | 68  | 34,87 |
| Итого<br>Total                 | 800   | 172   | 21,50 |

В действительности обратившихся на прием было немного больше (на 10 чел.): некоторые жители, услышав про акцию, напрямую обратились сразу на этап экспертной диагностики в Самарский областной клинический онкологический диспансер ввиду различных причин. Разумеется, им не было отказано в обследовании. Также несколько человек обратились на прием уже после акции, им было рекомендовано взять направление у онколога по месту прикрепления для проведения уточняющей диагностики.

Следует отметить, что нагрузка на экспертов-дерматологов в течение 3 дней акции

была равномерная: в день принималось в среднем по 266,6 пациента. Обратившиеся были распределены поровну случайным образом среди 10 специалистов. Данный прием не превышал в среднем нормативов 1 ставки по специальности «Дерматология», что гарантировало качество обследования.

Анализируя полученные данные, отметим, что практически 80 % пациентов уточняющая диагностика не требовалась. Количество мужчин и женщин в нашем исследовании было неодинаково: преобладающее большинство составили женщины (82,56 %) (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

**Гендерное соотношение пациентов, направленных дерматологами  
на экспертный этап диагностики**

**Dynamics of patients referred by dermatologists to the expert stage of diagnosis in 3 days  
(October 16, 2019, October 18, 2019, October 19, 2019).**

| Дата<br>Date                   | Пациенты, направленные дерматологами на этап уточняющей диагностики, абс. (%)<br>Patients referred by dermatologists to clarifying diagnostics, abs. (%) |                  |
|--------------------------------|--|------------------|
|                                | Мужчины<br>Man   | Женщины<br>Women |
| 16.10.2019<br>October 16, 2019 | 16 (40,00)   | 24 (60,00)       |
| 18.10.2019<br>October 18, 2019 | 6 (9,38)   | 58 (90,63)       |
| 19.10.2019<br>October 19, 2019 | 8 (11,76)  | 60 (88,24)       |
| Итого<br>Total                 | 30 (17,44)   | 142 (82,56)      |

Это можно объяснить многими факторами. По мнению ряда авторов, у женщин чаще встречается меланома кожи, они более тщательно относятся к своему здоровью и внешнему виду, чаще ходят к косметологу, их больше и в количественном плане, и в процентном соотношении в популяции Самарской области.

После консультации дерматологов СОКВД пациенты были обследованы экспертами-он-

кодерматологами в ГБУЗ СОКОД. По результатам осмотра с применением цифровой дерматоскопии и порогового дерматоскопического индекса (ДИ>5,45) по правилу ABCD выявленные новообразования у пациентов были распределены на 3 группы: подозрения на меланому кожи, подозрения на рак кожи и доброкачественные новообразования. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Table 3

**Результаты экспертного осмотра онкологами с применением цифровой дерматоскопии  
и ранжирующего правила ABCDE для меланоцитарных новообразований кожи**

**Results of oncological examination at Samara Regional Clinical Oncological Dispensary  
(digital dermatoscopy and ABCDE ranking for melanocytic skin neoplasms)**

| Дата<br>Date                   | Экспертный этап неинвазивной диагностики<br>Expert stage of non-invasive diagnostics |  |  | Всего<br>пациентов<br>с подозрениями<br>на заболевания,<br>абс. (%)<br>Total number<br>of patients with<br>assumed diseases,<br>abs. (%) | Всего<br>обследованных<br>пациентов,<br>абс.<br>Total number<br>of patients<br>examined,<br>abs. |
|--------------------------------|--|--|--|--|--|
|                                | Подозрения<br>на рак<br>кожи,<br>абс.<br>Assumed<br>skin cancer,<br>abs.             | Подозрения<br>на МК,<br>абс.<br>Assumed<br>skin<br>Melanoma,<br>abs. | Доброкачественный<br>процесс или показания<br>к динамическому<br>наблюдению, абс.<br>по месту жительства<br>Benign process, or dynamic<br>observation at the place<br>of residence, abs. |  |  |
| 16.10.2019<br>October 16, 2019 | 2  | 2  | 8  | 12 (30,0)  | 40   |
| 18.10.2019<br>October 18, 2019 | 6  | 1  | 1  | 8 (12,5)   | 64   |

| Дата<br>Date                   | Экспертный этап неинвазивной диагностики<br>Expert stage of non-invasive diagnostics |  |  | Всего<br>пациентов<br>с подозрениями<br>на заболевания,<br>абс. (%)<br>Total number<br>of patients with<br>assumed diseases,<br>abs. (%) | Всего<br>обследованных<br>пациентов,<br>абс.<br>Total number<br>of patients<br>examined,<br>abs. |
|--------------------------------|--|--|--|--|--|
|                                | Подозрения<br>на рак<br>кожи,<br>абс.<br>Assumed<br>skin cancer,<br>abs.             | Подозрения<br>на МК,<br>абс.<br>Assumed<br>skin<br>Melanoma,<br>abs. | Доброкачественный<br>процесс или показания<br>к динамическому<br>наблюдению, абс.<br>по месту жительства<br>Benign process, or dynamic<br>observation at the place<br>of residence, abs. |  |  |
| 19.10.2019<br>October 19, 2019 | 2  | 10   | 2  | 14 (20,59)   | 68   |
| Итого<br>Total                 | 10   | 13   | 11   | 34 (19,77)   | 172  |

Как видно из представленных данных, лишь менее чем у 20 % пациентов по результатам обследования на экспертном этапе был заподозрен какой-либо злокачественный процесс. Им было рекомендовано специальное

лечение в ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», которое также включало морфологическую верификацию опухоли с обязательным гистологическим исследованием (табл. 4).

Таблица 4

Table 4

**Результат морфологической верификации подозрительных  
на меланому кожи новообразований**

**Result of morphological verification of neoplasms suspicious  
for skin melanoma identified at the last stage**

| Дата<br>Date                   | Подозрения<br>на рак кожи,<br>абс.<br>Assumed skin<br>cancer,<br>abs. | Подозрения на<br>меланому кожи,<br>абс.<br>Assumed skin<br>melanoma,<br>abs. | Подтвержденные случаи согласно результатам<br>патогистологического исследования, %<br>Confirmed cases according to histopathological<br>examination, % |                         |
|--------------------------------|---|--|--|-------------------------|
|                                |   |  | МК<br>Skin melanoma  | Рак кожи<br>Skin cancer |
| 16.10.2019<br>October 16, 2019 | 2   | 6  | 16,67  | 0,00                    |
| 18.10.2019<br>October 18, 2019 | 7   | 4  | 50,00  | 28,57                   |
| 19.10.2019<br>October 19, 2019 | 4   | 2  | 50,00  | 25,00                   |
| Итого<br>Total                 | 13  | 12   | 33,33  | 23,08                   |

Как видно из представленных данных, диагноз «рак кожи» подтвердился в 23,08 % случаев, меланомы кожи подтвердились в 33,33 %.

В результате акции удалось выявить 4 меланомы кожи на доинвазивной стадии pT1.

По результатам полученных данных была смоделирована «истинная» заболеваемость. Расчет предполагаемой «истинной» заболеваемости МК в Самарской области представлен в табл. 5.

Таблица 5

Table 5

## Моделирование «истинной» заболеваемости меланомы кожи за 2019 г.

## Modeling of "true" incidence of skin melanoma in 2019

| Методика расчета<br>Calculation method | Количество официально зарегистрированных больных, абс.<br>Number of officially registered patients, abs. | «Грубый», официальный показатель заболеваемости МК, на 100 тыс.<br>"Rough" official indicator of skin melanoma rate, per 100 000 people | Смоделированное количество заболевших за отчетный год, абс.<br>Modeled number of cases for the reporting year, abs. | "Истинный" показатель заболеваемости МК, на 100 тыс.<br>"True" incidence rate of skin melanoma, per 100 000 people | Смоделированный прирост показателя, %<br>Modelled growth rate, % |
|--|--|---|---|--|--|
| Метод № 1<br>Method no. 1              | 258  | 8,11  | 306,67  | 9,65   | 15,87  |
| Метод № 2<br>Method no. 2              | 258  | 8,11  | 486,67  | 15,31  | 46,99  |

В ходе проведения акции был также апробирован один из агентов мультиагентной системы – система ранней диагностики меланомы кожи на основе искусственного интеллекта.

Для этого было произведено фотографирование пигментных новообразований и занесение их в базу данных с последующим анали-

зом на основе искусственного интеллекта и с применением способа диагностики МК с использованием ЭС. В ходе исследования решения о дальнейшей тактике принимались врачом-онкологом также и с учетом результатов данного анализа. Результаты диагностики представлены в табл. 6.

Таблица 6

Table 6

## Результаты диагностики новообразований кожи с помощью искусственного интеллекта

## Results of diagnostics of skin neoplasms based on artificial intelligence

| Дата<br>Date                   | Количество случаев, подозрительных на МК, абс.<br>Number of assumed skin melanomas, abs. | Количество подтвержденных гистологически случаев МК, абс.<br>Number of histologically confirmed skin melanomas, abs. | Количество пропущенных МК, абс.<br>Number of missed skin melanomas, abs. | Специфичность<br>Specificity | Чувствительность<br>Sensitivity |
|--------------------------------|--|--|--|------------------------------|---------------------------------|
| 16.10.2019<br>October 16, 2019 | 6  | 1  | 0  | 87,18                        | 100                             |
| 18.10.2019<br>October 18, 2019 | 25   | 2  | 0  | 62,90                        | 100                             |
| 19.10.2019<br>October 19, 2019 | 24   | 1  | 0  | 65,67                        | 100                             |
| Итого<br>Total                 | 55   | 4  | 0  | 69,64                        | 100                             |



Диагностика экспертной системой рака кожи не проводилась ввиду того, что она не входила в цели и задачи исследования.

Как видно из представленных данных, ни одна из МК не была диагностирована системой как доброкачественное новообразование. В то же время специфичность составила 69,64 %. Данный факт позволяет использовать этот программный продукт и метод диагностики для самодиагностики и поддержки принятия решения.

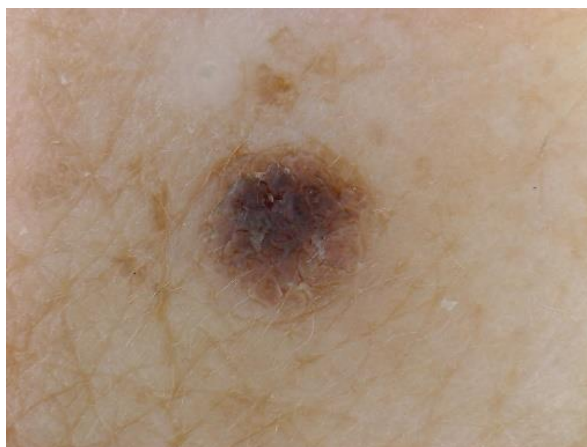
В качестве примера использования приведем результат успешной диагностики, полученный в ходе акции.

Экспертная система использовалась следующим образом: врачи-онкологи при постановке диагноза на экспертном этапе загружали фотографии подозрительных новообра-

зований, далее полученные данные анализировались системой с использованием нейронной сети и выдавался прогностический коэффициент вероятности наличия МК.

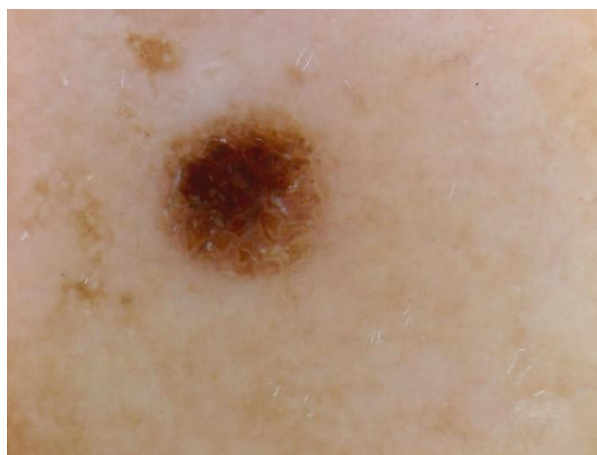
*Клинический пример 1.* На прием обратилась пациентка Н., 62 лет, с подозрительным новообразованием на коже спины (рис. 1).

При сборе анамнеза факторов риска у пациентки не отмечалось: солнечных ожогов не было, в течение жизни злокачественных новообразований ни у себя, ни у родственников не было. При визуальном осмотре и увеличении в 20 раз у образования незначительно выражена асимметрия, контуры и граница четкие, цветов 2 – коричневый и розовый, размер 0,5 см. Для уточняющей диагностики проведена дерматоскопия с иммерсией (рис. 2).



**Рис. 1.** Пигментное новообразование кожи спины. Фотография с увеличением  $\times 20$

**Fig. 1.** Pigmented neoplasm of the back skin. Photo with 20 $\times$  magnification



**Рис. 2.** Новообразование кожи спины. Дерматоскопия с иммерсией. Дерматоскоп РДС-1, иммерсия – жидкость антисептическая

**Fig. 2.** Neoplasm of the back skin. Dermatoscopy with immersion. Dermatoscope RDS-1, immersion – antiseptic liquid

При проведении цифровой дерматоскопии обнаружено образование диаметром 0,5 см, структура – глобулярно-равномерная, характерных элементов, позволяющих судить о меланоцитарной природе новообразования,

не выявлено. С целью получения «второго мнения» фотографии визуального осмотра и цифровой дерматоскопии были загружены в экспертную систему. Результат диагностики представлен на рис. 3.



**Рис. 3.** Диагностика новообразования кожи с использованием экспертной системы.  
Окно диагностики и выдача прогностических результатов

**Fig. 3.** Diagnostics of skin neoplasms with an expert system. Diagnostics window and prognostic results

Далее пациентке с целью верификации новообразования было проведено его удаление под местной инфильтрационной анестезией 0,25 % раствором новокаина. Результат гистологического исследования – «простой невус».

*Клинический пример 2.* На прием обратилась пациентка К., 73 лет, с жалобами на наличие новообразования на коже лица (рис. 4).

С целью получения «второго мнения» полученные данные диагностики были загружены в ЭС. Результат представлен на рис. 5.

Экспертная система подтвердила (95,02 %) правильность предварительного диагноза, основанного на данных осмотра, опроса, сбора

жалоб, анамнеза, цифровой дерматоскопии с иммерсией и анализе по правилу ABCD. Далее пациентке было предложено радикальное хирургическое лечение, в результате которого после гистологического исследования толщина меланомы кожи по Кларку составила 1 мм, 1 уровень инвазии.

**Обсуждение.** По результатам исследования можно с уверенностью сказать, что «истинная» заболеваемость МК гораздо выше официально публикуемой в статистических справочниках ввиду различных факторов. К сожалению, много пациентов приходят уже с запущенной меланомой кожи из-за ее бессимптомного течения. Некоторых пациентов

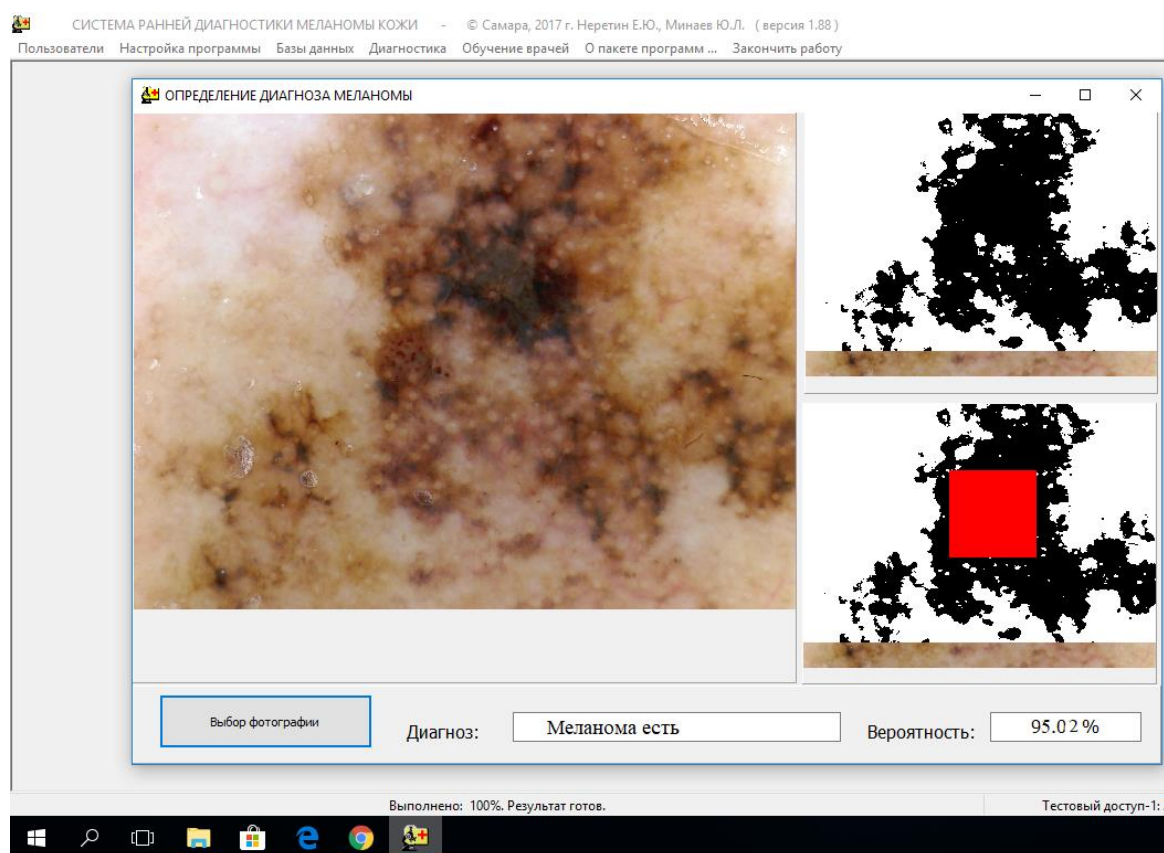
удалось спасти в ходе исследования благодаря выявлению МК на ранней стадии. В то же время нам удалось добиться хороших показа-

телей: в ходе 3-дневной акции было выявлено 4,35 % (4 чел.) всех больных с МК 1 стадии, зарегистрированных в отчетном 2019 г.



**Рис. 4.** Визуальный осмотр новообразования кожи лица

**Fig. 4.** Visual inspection of facial skin neoplasms



**Рис. 5.** Неинвазивная диагностика новообразования кожи с использованием ЭС.

Окно диагностики новообразования кожи

**Fig. 5.** Non-invasive diagnostics of skin neoplasms with expert systems. Skin neoplasm diagnostics window

**Выводы:**

1. «Истинная» заболеваемость меланомой кожи в Самарской области за 2019 г. могла бы составить от 9,65 до 15,31 на 100 тыс. населения. Прирост показателя по сравнению с официальными данными мог бы составить до 46,99 %
2. Для увеличения доли диагностики меланомы кожи на ранней стадии в Самарской

области необходима масштабная многодневная кампания с привлечением врачей-экспертов и использованием неинвазивных методов обследования.

3. Существующих на данный момент мер недостаточно для выявления меланомы кожи на доинвазивной стадии (pT1).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Литература**

1. Ward-Peterson M., Acuca J.M., Alkhalifah M.K., Nasiri A.M., Al-Akeel E.S., Alkhaldi T.M., Dawari S.A., Aldaham S.A. Association Between Race/Ethnicity and Survival of Melanoma Patients in the United States Over 3 Decades: A Secondary Analysis of SEER Data. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (17): e3315. DOI: 10.1097/MD.00000000000003315.
2. A. Ferhat Mısıır, Mustafa C. Durmuşlar, Tamer Zereener, Banu D. Gün. Primary malignant melanoma. PMID: 27052289. PMCID: PMC4852024. DOI: 10.15537/smj.2016.4.15017.
3. Marco Rastrelli, Saveria Tropea, Carlo Riccardo Rossi, Mauro Alaibac. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. PMID: 25398793.
4. Dirk Schadendorf, Alexander C.J. van Akkooi, Carola Berking, Klaus G Griewank, Ralf Gutzmer, Axel Hauschild, Andreas Stang, Alexander Roesch, Selma Ugurel. Melanoma. *Lancet*. 2018; 392 (10151): 971–984. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31559-9.
5. Goyal M., Knackstedt T., Yan S., Hassanpour S. Artificial intelligence-based image classification methods for diagnosis of skin cancer: Challenges and opportunities. *Comput. Biol Med.* 2020; 127: 104065. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2020.104065.
6. Felmingham, Nikki R. Adler, Zongyuan Ge, Rachael L. Morton, Monika Janda, Victoria J. Mar. The Importance of Incorporating Human Factors in the Design and Implementation of Artificial Intelligence for Skin Cancer Diagnosis in the Real World Claire. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2020; 22. DOI: 10.1007/s40257-020-00574-4.
7. Elizabeth Ann. L. Enninga, Justin C. Moser, Amy L. Weaver, Svetomir N. Markovic, Jerry D. Brewer, Alexey A. Leontovich, Tina J. Hieken, Lynne Shuster, Lisa A. Kottschade, Ariadna Olariu, Aaron S. Mansfield, Roxana S. Dronca. Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States, 1992–2011. *Cancer Med.* 2017; 6 (10): 2203–2212. DOI: 10.1002/cam4.1152.
8. Adler N.R., Kelly J.W., Guitera P., Menzies S.W., Chamberlain A.J., Fishburn P., Button-Sloan A.E., Heal C., Soyer H.P., Thompson J.F. Methods of melanoma detection and of skin monitoring for individuals at high risk of melanoma: new Australian clinical practice. *Med. J. Aust.* 2019; 210 (1): 41–47. DOI: 10.5694/mja2.12033.
9. Đorđević Brlek Z., Jurakić Tončić R., Radoš J., Marinović B. Dermoscopy of Nodular Melanoma: Review of the Literature and Report of 3 Cases. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2016; 24 (3): 203–208.
10. Detrixhe A., Libon F., Mansuy M., Nikkels-Tassoudji N., Rorive A., Arrese J.E., Quatresooz P., Reginster M.A., Nikkels A.F. Melanoma masquerading as nonmelanocytic lesions. *Melanoma Res.* 2016; 26 (6): 631–634. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000294. PMID: 27537773.
11. Curković D., Pastar Z., Kostović K. Dermoscopy and Early Melanoma. *Coll. Antropol.* 2015; 39 (3): 791–795.
12. Lallas A., Apalla Z., Ioannides D., Lazaridou E., Kyrgidis A., Broganelli P., Alfano R., Zalaudek I., Argenziano G. Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society.; International Dermoscopy Society. *Br. J. Dermatol.* 2017; 177 (3): 645–655. DOI: 10.1111/bjd.15339.
13. Holme S.A. GPs have role in early detection of melanoma. *Practitioner.* 2013; 257 (1762): 27–30.
14. Brunssen A., Waldmann A., Eisemann N., Katalinic A.J. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: A systematic review. *Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (1): 129–139. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.045.

15. Wernli K.J., Henrikson N.B., Morrison C.C., Nguyen M., Pocobelli G., Blasi P.R. Screening for Skin Cancer in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016; 316 (4): 436–447. DOI: 10.1001/jama.2016.5415.
16. Shellenberger R., Nabhan M., Kakaraparthi S. Melanoma screening: A plan for improving early detection. Ann. Med. 2016; 48 (3): 142–148. DOI: 10.3109/07853890.2016.1145795.
17. Eisemann N., Waldmann A., Hollecsek B., Katalinic A.J. Observed and expected mortality in the German skin cancer screening pilot project SCREEN. Med. Screen. 2018; 25 (3): 166–168. DOI: 10.1177/0969141317734003.
18. Wernli K.J., Henrikson N.B., Morrison C.C., Nguyen M., Pocobelli G., Whitlock E.P. Rockville (MD) Screening for Skin Cancer in Adults: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force: Report of Agency for Healthcare Research and Quality (US) № 14-05210-EF-1; 2016.
19. Stang A., Jöckel K.H. Does skin cancer screening save lives? A detailed analysis of mortality time trends in Schleswig-Holstein and Germany. Cancer. 2016; 122 (3): 432–437. DOI: 10.1002/cncr.29755.
20. Marghoob N.G., Liopyris K., Jaimes N.J. Dermoscopy: A Review of the Structures That Facilitate Melanoma Detection. Am. Osteopath. Assoc. 2019; 119 (6): 380–390. DOI: 10.7556/jaoa.2019.067. PMID: 31135866.

*Поступила в редакцию 11.01.2021, принята 03.02.2021.*

#### Авторский коллектив

**Неретин Евгений Юрьевич** – кандидат медицинских наук, врач-онколог высшей категории, ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер». 443031, Россия, г. Самара, ул. Солнечная 50; доцент, частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз». 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 227; e-mail: evg.neretin2002@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2316-7482>.

**Садреева Сания Хамзяновна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: sadreeva063@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8278-3923>.

#### Образец цитирования

*Неретин Е.Ю., Садреева С.Х. «Истинная» заболеваемость меланомой кожи по результатам масштабной трехдневной кампании по ранней диагностике в крупном промышленном центре. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 1: 71–83. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-71-83.*

## "TRUE" INCIDENCE OF SKIN MELANOMA, BASED ON A MASSIVE 3-DAY EARLY DIAGNOSIS CAMPAIGN IN A BIG INDUSTRIAL CITY

E.Yu. Neretin<sup>1, 2</sup>, S.Kh. Sadreeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Samara Regional Clinical Oncological Dispensary, Samara, Russia;

<sup>2</sup>Medical University "Reaviz", Samara, Russia;

<sup>3</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

*Skin melanoma (SM) is a malignant tumor that is quite rarely diagnosed in Russia. However, both absolute and relative numbers (incidence) of patients with this diagnosis are growing. The trend persists for many years, but the official incidence rate does not reflect the true picture, so it is likely to be lower than the true one. The aim of the study was to calculate the assumed incidence of skin melanoma based on the data from a large-scale early diagnosis campaign.*

*Materials and Methods. In 2019, 800 patients were examined during a 3-day campaign in the Samara region. A non-invasive diagnostic method (digital dermatoscopy), a multi-agent technology based on artificial intelligence and a proprietary technology (patent No. 2018620399, No. 2018613016) were used during the campaign. Four skin melanomas were identified at an early, pre-invasive stage.*



*Results. Two different methods (depending on the percentage of population coverage and the campaign duration), made it possible to calculate a true indicator of the skin melanoma incidence.*

*Conclusion. It was possible to adjust the "true" incidence rate of skin melanoma. In 2019, it ranged from 9.65 to 15.31 per 100 000 people, which is significantly higher than the official rate registered that year (8.11 per 100 000 population).*

**Keywords:** skin melanoma, true incidence, large-scale campaign, multi-agent system, skin melanoma modeling.

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

## References

1. Ward-Peterson M., Acuca J.M., Alkhalifah M.K, Nasiri A.M., Al-Akeel E.S., Alkhaldi T.M., Dawari S.A., Aldaham S.A. Association Between Race/Ethnicity and Survival of Melanoma Patients in the United States Over 3 Decades: A Secondary Analysis of SEER Data. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (17): e3315. DOI: 10.1097/MD.00000000000003315.
2. A. Ferhat Misir, Mustafa C. Durmuşlar, Tamer Zerener, Banu D. Gün. *Primary malignant melanoma*. PMID: 27052289. PMCID: PMC4852024. DOI: 10.15537/smj.2016.4.15017.
3. Marco Rastrelli, Saveria Tropea, Carlo Riccardo Rossi, Mauro Alaibac. *Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification*. PMID: 25398793.
4. Dirk Schadendorf, Alexander C.J. van Akkooi, Carola Berking, Klaus G Griewank, Ralf Gutzmer, Axel Hauschild, Andreas Stang, Alexander Roesch, Selma Ugurel. Melanoma. *Lancet*. 2018; 392 (10151): 971–984. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31559-9.
5. Goyal M., Knackstedt T., Yan S., Hassanpour S. Artificial intelligence-based image classification methods for diagnosis of skin cancer: Challenges and opportunities. *Comput. Biol Med.* 2020; 127: 104065. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2020.104065.
6. Felmingham, Nikki R. Adler, Zongyuan Ge, Rachael L. Morton, Monika Janda, Victoria J. Mar. The Importance of Incorporating Human Factors in the Design and Implementation of Artificial Intelligence for Skin Cancer Diagnosis in the Real World Claire. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2020; 22. DOI: 10.1007/s40257-020-00574-4.
7. Elizabeth Ann. L. Enninga, Justin C. Moser, Amy L. Weaver, Svetomir N. Markovic, Jerry D. Brewer, Alexey A. Leontovich, Tina J. Hieken, Lynne Shuster, Lisa A. Kottschade, Ariadna Olariu, Aaron S. Mansfield, Roxana S. Dronca. Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States, 1992–2011. *Cancer Med.* 2017; 6 (10): 2203–2212. DOI: 10.1002/cam4.1152.
8. Adler N.R., Kelly J.W., Guitera P., Menzies S.W., Chamberlain A.J., Fishburn P., Button-Sloan A.E., Heal C., Soyer H.P., Thompson J.F. Methods of melanoma detection and of skin monitoring for individuals at high risk of melanoma: new Australian clinical practice. *Med. J. Aust.* 2019; 210 (1): 41–47. DOI: 10.5694/mja2.12033.
9. Đorđević Brlek Z., Jurakić Tončić R., Radoš J., Marinović B. Dermoscopy of Nodular Melanoma: Review of the Literature and Report of 3 Cases. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2016; 24 (3): 203–208.
10. Detrixhe A., Libon F., Mansuy M., Nikkels-Tassoudji N., Rorive A., Arrese J.E., Quatresooz P., Reginster M.A., Nikkels A.F. Melanoma masquerading as nonmelanocytic lesions. *Melanoma Res.* 2016; 26 (6): 631–634. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000294. PMID: 27537773.
11. Curković D., Pastar Z., Kostović K. Dermoscopy and Early Melanoma. *Coll. Antropol.* 2015; 39 (3): 791–795.
12. Lallas A., Apalla Z., Ioannides D., Lazaridou E., Kyrgidis A., Broganelli P., Alfano R., Zalaudek I., Argenziano G. Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society.; International Dermoscopy Society. *Br. J. Dermatol.* 2017; 177 (3): 645–655. DOI: 10.1111/bjd.15339.
13. Holme S.A. GPs have role in early detection of melanoma. *Practitioner.* 2013; 257 (1762): 27–30.
14. Brunssen A., Waldmann A., Eisemann N., Katalinic A.J. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: A systematic review. *Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (1): 129–139. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.045.
15. Wernli K.J., Henrikson N.B., Morrison C.C., Nguyen M., Pocobelli G., Blasi P.R. Screening for Skin Cancer in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016; 316 (4): 436–447. DOI: 10.1001/jama.2016.5415.

16. Shellenberger R., Nabhan M., Kakaraparthi S. Melanoma screening: A plan for improving early detection. *Ann. Med.* 2016; 48 (3): 142–148. DOI: 10.3109/07853890.2016.1145795.
17. Eisemann N., Waldmann A., Hollecsek B., Katalinic A.J. Observed and expected mortality in the German skin cancer screening pilot project SCREEN. *Med. Screen.* 2018; 25 (3): 166–168. DOI: 10.1177/0969141317734003.
18. Wernli K.J., Henrikson N.B., Morrison C.C., Nguyen M., Pocobelli G., Whitlock E.P. *Rockville (MD) Screening for Skin Cancer in Adults: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force: Report of Agency for Healthcare Research and Quality (US) № 14-05210-EF-1*; 2016.
19. Stang A., Jöckel K.H. Does skin cancer screening save lives? A detailed analysis of mortality time trends in Schleswig-Holstein and Germany. *Cancer.* 2016; 122 (3): 432–437. DOI: 10.1002/cncr.29755.
20. Marghoob N.G., Liopyris K., Jaimes N.J. Dermoscopy: A Review of the Structures That Facilitate Melanoma Detection. *Am. Osteopath. Assoc.* 2019; 119 (6): 380–390. DOI: 10.7556/jaoa.2019.067.

*Received 11 January 2021; accepted 03 February 2021.*

### Information about the authors

**Neretin Evgeniy Yur'evich**, Candidate of Sciences (Medicine), High Level Certificate Oncologist, Samara Regional Clinical Oncological Dispensary. 443031, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 227; e-mail: evg.neretin2002@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2316-7482>.

**Sadreeva Saniya Khamzyanovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Public Health and Health Care, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: sadreeva063@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8278-3923>.

### For citation

Neretin E.Yu., Sadreeva S.Kh. «Istinnaya» zaboлеваemost' melanomoy kozhi po rezul'tatam masshtabnoy trekhdnovnoy kampanii po ranney diagnostike v krupnom promyshlennom tsentre ["True" incidence of skin melanoma, based on a massive 3-day early diagnosis campaign in a big industrial city]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2021; 1: 71–83. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-71-83 (in Russian).

УДК 616.15-07

DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-84-91

## АНЕМИЯ И ЛАТЕНТНЫЙ ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У АКТИВНЫХ ДОНОРОВ ПЛАЗМЫ

И.М. Воротников<sup>1</sup>, В.А. Разин<sup>2</sup>, И.М. Ламзин<sup>1</sup>, М.Э. Хапман<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови», г. Ульяновск, Россия;

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

*Изучению развития железодефицитных состояний у доноров крови посвящено немало работ, в то время как в отношении доноров плазмы этот вопрос раскрыт недостаточно.*

*Целью работы явилось исследование особенностей развития латентного дефицита железа (ЛДЖ) и железодефицитной анемии у активных доноров плазмы.*

*Материалы и методы.* В период с 2016 по 2019 г. на базе ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови» проведено проспективное исследование, в которое вошли 259 доноров плазмы, поделенные на 2 группы: часто сдающие плазму доноры – 127 чел., редко сдающие плазму – 132 чел. У всех доноров перед сдачей плазмы была взята кровь для общего анализа и анализа на содержание сывороточного железа. Результаты этих анализов приняты нами за исходные. В качестве конечных взяты результаты аналогичного лабораторного обследования по прошествии 1 года от исходной точки. Статистический анализ проводили с применением программы Statistica v. 8.0 (StatSoft Inc., США).

*Результаты.* Через год после первой донорации достоверных различий в показателях общего анализа крови между группами не появилось. Доля лиц с анемией среди часто сдающих плазму составила 7,9 % (10 чел.), в группе редко сдающих – 3,8 % (5 чел.) ( $\chi^2=1,981$ ,  $p=0,159$ ). ЛДЖ обнаружен у 22 чел. (17,3 %) в основной группе и 15 чел. (11,4 %) в группе сравнения ( $\chi^2=1,877$ ,  $p=0,171$ ). Отмечен рост распространенности анемии и ЛДЖ у доноров, часто сдающих плазму, в то время как у редко сдающих отмечается только увеличение распространенности анемии.

*Выводы.* Частые донорации плазмы могут стать причиной развития латентного дефицита железа и анемии.

**Ключевые слова:** анемия, латентный дефицит железа, доноры плазмы, доноры крови, сывороточное железо.

**Введение.** Железо – важнейший нутриент для большинства живых организмов, а его дефицит является причиной 50 % случаев анемии по всему миру [1].

Частое донорство крови создает высокий риск нарушений обмена железа. Например, у повторных доноров цельной крови доказано отсутствие запасов этого микроэлемента [2]. При истощении тканевых запасов диагностируют латентный дефицит железа (ЛДЖ), который характеризуется нормальными показателями гемоглобина. Причиной этого дефицита у доноров крови и ее компонентов считается потеря при каждой кроводаче определенного количества железа и его медленное восстановление из поступающей в организм пищи [3].

Изучению развития железодефицитных состояний у доноров крови посвящено немало

работ [4–6], в то время как в отношении доноров плазмы этот вопрос раскрыт недостаточно, так как известно, что во время плазмафереза доноры получают свои эритроциты обратно, т.е. запасы железа не должны страдать [3, 7]. Кроме того, циркулирующее плазменное железо представляет собой небольшую часть общего железа в организме. Плазма содержит в среднем 4 мг железа по сравнению с 250 мг в гепатоцитах, 500 мг в макрофагах, 2500 мг в эритроцитах и 150 мг в костном мозге. Однако есть немногочисленные работы, свидетельствующие о дефиците железа у активных доноров плазмы, а потому данный вопрос требует уточнения [8].

**Цель исследования.** Изучение особенностей развития латентного дефицита железа и железодефицитной анемии у активных доноров плазмы.



**Материалы и методы.** В период с 2016 по 2019 г. на базе ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови» проведено проспективное исследование, в которое вошли доноры плазмы.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- масса тела более 50 кг;
- отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения;
- наличие информированного согласия
- на включение в исследование.

Критерием исключения стало наличие противопоказаний к донорству крови в соответствии с приказом Минздрава России от 14 сентября 2001 г. № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов» и приказом Минздравсоцразвития России от 16 апреля 2008 г. № 175н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 сентября 2001 г. № 364».

Всего в исследование вошли 259 доноров. Женщин было 118 (45,6 %), мужчин – 141 (54,4 %). Возраст доноров варьировался от 25 до 73 лет. Средний возраст составил  $48,4 \pm 10,1$  года.

В зависимости от интенсивности донации плазмы доноры были поделены на 2 группы: часто сдающие плазму (более 12 донаций у мужчин и более 9 донаций у женщин) – 127 чел. (основная группа); редко сдающие плазму (не более 2 раз за год) – 132 чел. (группа контроля). Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

У всех доноров перед сдачей плазмы была взята кровь для общего анализа и анализа на содержание сывороточного железа. Материалом для исследований служила венозная кровь, которую забирали натощак в одно и то же время суток. Для оценки морфологии эритроцитов использовали эритроцитарные индексы, которые получали с помощью автоматического анализатора (MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, RDW – распределение эритроцитов по объему).

Определение содержания железа в сыворотке (СЖ) крови осуществляли с помощью батофенантролиновой методики.

Вывод о наличии ЛДЖ у пациентов делался при снижении показателей ниже референсных значений, которые составляют 11,0–28,0 мкмоль/л у мужчин и 8,0–26,0 мкмоль/л у женщин [9].

Результаты этих анализов приняты нами за исходные. В качестве конечных взяты результаты аналогичного лабораторного обследования по прошествии 1 года от исходной точки.

Статистический анализ проводили с применением программы Statistica v. 8.0 (StatSoft Inc., США). При описании данных при нормальном распределении использовали медиану и квартиль. Проверку на нормальность осуществляли с помощью теста Шапиро–Уилка. Для сравнения двух независимых выборок применяли параметрический t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении), при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна–Уитни. Определение достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** У всех пациентов исходные лабораторные показатели находились в пределах нормы (табл. 1).

Среди исследуемых доноров обеих групп не было лиц с анемией, поскольку при наличии низкого гемоглобина они не допускаются к кроводаче. ЛДЖ не является противопоказанием к донациям, к тому же исследования, позволяющие обнаруживать данное состояние, не включены в перечень обязательных для доноров крови. При обследовании в исходной точке число пациентов с ЛДЖ, о котором мы судили по снижению содержания сывороточного железа, составило 11 чел. (9,02 %) в основной группе и 13 чел. (9,85 %) в группе сравнения ( $\chi^2 = 0,051$ ,  $p = 0,821$ ). Отсутствие достоверных различий по гендерным и возрастным признакам, исходным лабораторным данным позволяет проводить дальнейшее сравнение групп.

Основные показатели общего анализа крови доноров плазмы через 1 год представлены в табл. 2.

Таблица 1

Table 1

## Основные исходные лабораторные показатели доноров

## Key donor baseline laboratory parameters

| Показатель<br>Parameter   |                  | Основная группа, n=127<br>Frequent plasma donors, n=127 | Группа контроля, n=132<br>Rare plasma donors, n=132 | P     |
|---|------------------|---|---|-------|
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$<br>(Me (Q1; Q3))<br>Erythrocytes, $\times 10^{12}/l$ | Мужчины<br>Men   | 4,57 (4,13; 4,98)                                       | 4,68 (4,30; 5,02)                                   | >0,05 |
|   | Женщины<br>Women | 4,31 (4,01; 4,74)                                       | 4,20 (4,02; 4,56)                                   | >0,05 |
| Цветной показатель<br>(Me (Q1; Q3))<br>Color indicator                              | Мужчины<br>Men   | 0,94 (0,89; 0,98)                                       | 0,94 (0,88; 0,99)                                   | >0,05 |
|   | Женщины<br>Women | 0,94 (0,90; 0,99)                                       | 0,94 (0,89; 0,99)                                   | >0,05 |
| Гемоглобин, г/л<br>(Me (Q1; Q3))<br>Hemoglobin, g/l                                 | Мужчины<br>Men   | 143,22 (129,88; 156,94)                                 | 145,88 (124,32; 158,50)                             | >0,05 |
|   | Женщины<br>Women | 130,84 (111,82; 150,12)                                 | 131,17 (120,33; 146,42)                             | >0,05 |
| Гематокрит, %<br>(Me (Q1; Q3))<br>Hematocrit, %                                     | Мужчины<br>Men   | 42,30 (39,89; 45,02)                                    | 42,55 (40,02; 44,99)                                | >0,05 |
|   | Женщины<br>Women | 39,33 (37,56; 43,66)                                    | 38,36 (37,10; 42,15)                                | >0,05 |
| MCV, фл. (Me (Q1; Q3))<br>MCV, fl   |                  | 92,36 (91,00; 93,53)                                    | 92,21 (90,88; 93,68)                                | >0,05 |
| MCH, пг (Me (Q1; Q3))<br>MCH, pg  |                  | 28,56 (28,10; 29,24)                                    | 28,09 (27,62; 28,74)                                | >0,05 |
| MCHC, г/дл (Me (Q1; Q3))<br>MCHC, g/dl  |                  | 33,88 (33,70; 34,02)                                    | 34,17 (33,90; 34,44)                                | >0,05 |
| RDW, % (Me (Q1; Q3))  |                  | 15,51 (15,12; 16,38)                                    | 15,70 (15,22; 16,18)                                | >0,05 |
| Fe, мкмоль/л<br>(Me (Q1; Q3))<br>Fe, $\mu\text{mol}/l$                              | Мужчины<br>Men   | 19,12 (15,96; 25,12)                                    | 20,14 (15,32; 24,68)                                | >0,05 |
|   | Женщины<br>Women | 15,08 (12,14; 19,16)                                    | 16,66 (12,03; 20,07)                                | >0,05 |

Таблица 2

Table 2

## Лабораторные показатели доноров через 1 год

## Donor laboratory parameters in a year's time

| Показатель<br>Parameter   |                  | Основная группа, n=127<br>Frequent plasma donors, n=127 | Группа контроля, n=132<br>Rare plasma donors, n=132 | P     |
|---|------------------|---|---|-------|
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$<br>(Me (Q1; Q3))<br>Erythrocytes, $\times 10^{12}/l$ | Мужчины<br>Men   | 4,52 (4,10; 4,94)                                       | 4,54 (4,06; 5,00)                                   | >0,05 |
|   | Женщины<br>Women | 4,25 (3,85; 4,78)                                       | 4,36 (3,78; 4,90)                                   | >0,05 |

| Показатель<br>Parameter                                |                  | Основная группа, n=127<br>Frequent plasma donors, n=127 | Группа контроля, n=132<br>Rare plasma donors, n=132 | p     |
|--|------------------|---|---|-------|
| Цветной показатель<br>(Me (Q1; Q3))<br>Color indicator | Мужчины<br>Men   | 0,93 (0,87; 0,98)                                       | 0,94 (0,88; 1,00)                                   | >0,05 |
|  | Женщины<br>Women | 0,91 (0,85; 0,96)                                       | 0,90 (0,86; 0,95)                                   | >0,05 |
| Гемоглобин, г/л<br>(Me (Q1; Q3))<br>Hemoglobin, g/l,   | Мужчины<br>Men   | 140,18 (132,76; 147,72)                                 | 142,50 (139,88; 144,16)                             | >0,05 |
|  | Женщины<br>Women | 128,21 (116,04; 139,25)                                 | 130,71 (119,60; 142,26)                             | >0,05 |
| Гематокрит, %<br>(Me (Q1; Q3))<br>Hematocrit, %        | Мужчины<br>Men   | 42,90 (40,63; 46,12)                                    | 42,30 (40,18; 45,58)                                | >0,05 |
|  | Женщины<br>Women | 39,38 (35,60; 43,24)                                    | 38,25 (35, 92; 40,64)                               | >0,05 |
| MCV, фл. (Me (Q1; Q3))<br>MCV, fl                      |                  | 92,21 (90, 84; 93,65)                                   | 90,91 (88,76; 92,15)                                | >0,05 |
| MCH, пг (Me (Q1; Q3))<br>MCH, pg                       |                  | 27,51 (27,09; 27,98)                                    | 27,13 (26,77; 27,58)                                | >0,05 |
| MCHC, г/дл (Me (Q1; Q3))<br>MCHC, g/dl                 |                  | 34,17 (33,90; 34,44)                                    | 32,51 (32,04; 33,16)                                | >0,05 |
| RDW, % (Me (Q1; Q3))                                   |                  | 14,55 (14,10; 16,02)                                    | 15,10 (14,30; 15,51)                                | >0,05 |
| Fe, мкмоль/л<br>(Me (Q1; Q3))<br>Fe, μmol/l            | Мужчины<br>Men   | 15,61 (10,10; 20,05)                                    | 18,14 (12,38; 22,90)                                | >0,05 |
|  | Женщины<br>Women | 11,61 (9,87; 16,05)                                     | 14,54 (9,48; 17,87)                                 | >0,05 |

Как видно из представленных данных, через год активных донаций плазмы достоверных различий между группами не появилось.

Доля лиц с анемией в основной группе составила 7,9 % (10 чел.), в группе сравнения – в 2 раза меньше – 3,8 % (5 чел.) ( $\chi^2=1,981$ ,  $p=0,159$ ). Распространенность ЛДЖ среди активных доноров составила 17,3 % (22 чел.), а в группе сравнения – 11,4 % (15 чел.) ( $\chi^2=1,877$ ,  $p=0,171$ ).

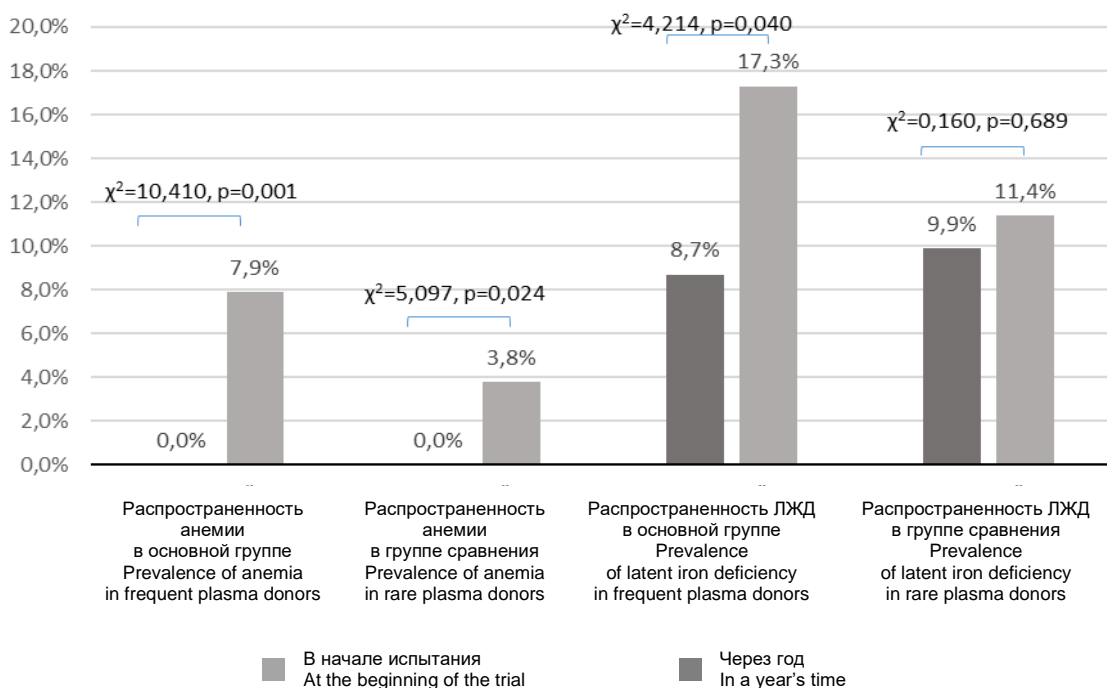
Более подробно динамика частоты железодефицитных состояний в обеих группах представлена на рис. 1.

Таким образом, наблюдается рост распространенности анемии и ЛДЖ у активных доноров плазмы, в то время как у редко сдающих доноров отмечается только увеличение распространенности анемии.

**Обсуждение.** Донорская плазма представляет собой исходный материал для даль-

нейшего производства лекарственных препаратов плазмы, таких как альбумин, иммуноглобулин и факторы свертывания крови, поэтому неудивительна высокая потребность в донорах. Из-за растущего спроса на препараты плазмы происходит постоянный набор новых доноров, однако большая часть донаций поступает от одних и тех же частых доноров. В связи с этим вызывает беспокойство тот факт, что процесс плазмафереза может способствовать дефициту железа. Большая часть имеющихся работ по данной теме сосредоточена на донорах цельной крови и эритроцитов (RBC). О донорах тромбоцитов и плазмы известно гораздо меньше.

Для уточнения влияния частых донаций плазмы на развитие анемии и железодефицитных состояний нами было проведено сравнительное исследование, включившее активных и неактивных доноров плазмы.



**Рис. 1.** Динамика распространенности железодефицитных состояний у исследуемых пациентов

**Fig. 1.** Prevalence of iron deficiency in the trial subjects

Несмотря на то что во время плазмафереза эритроциты возвращаются обратно, в литературе потери форменных элементов объясняются тем, что для обследования доноров перед процедурой берется некоторое количество крови. В результате кумулятивный эффект небольшой потери эритроцитов при каждом донорстве может привести к значительной общей потере. Кроме того, во время самого плазмафереза в трубке остается примерно 30 мл эритроцитов [10], что у активных доноров приводит к потере железа, эквивалентной 4 единицам цельной крови в год [11]. Отсутствие достоверных различий между активными и неактивными донорами плазмы можно объяснить тем, что в нашем исследовании применялись современные методы плазмафереза с реинфузией солевым раствором, который ополаскивает устройство для сбора и приводит к обратному вливанию остаточных эритроцитов, в результате чего их потери сводятся к минимуму.

Необходимо отметить существенный рост распространенности анемии и ЛДЖ у актив-

ных доноров плазмы через 1 год. Поскольку большинство доноров плазмы ранее сдавало цельную кровь, развитие анемии или ЛДЖ может быть следствием накопительного эффекта [7, 9, 12]. Таким образом, имеется необходимость внедрения дополнительного обследования доноров для выявления скрытого дефицита железа, так как эти лица в первую очередь подвержены риску развития анемии при активных донациях как цельной крови, так и плазмы.

Безусловно, ограничением нашего исследования является не очень большая выборка, и необходимы дальнейшие продолжительные исследования для уточнения всего спектра возможных причин развития железодефицитных состояний у доноров плазмы.

**Заключение.** Частые донации плазмы могут стать причиной развития анемии и латентного дефицита железа, а потому регулярным донорам необходимо проводить мониторинг соответствующих показателей.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Camaschella C., Hoffbrand A.V., Hershko C. Iron metabolism, iron deficiency and disorders of haem synthesis. In: Hoffbrand A.V., Higgs D.R., Keeling D.M., Mehta A.B., eds. Postgraduate haematology. 7th ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2016.
2. Kiss J.E., Steele W.R., Wright D.J. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II). Laboratory variables for assessing iron deficiency in REDS-II Iron Status Evaluation (RISE) blood donors. Transfusion. 2013; 53: 2766–2775.
3. Salvin H.E., Pasricha S.R., Marks D.C., Speedy J. Iron deficiency in blood donors: a national cross-sectional study. Transfusion. 2014; 54: 2434–2444.
4. Cable R.G., Glynn S.A., Kiss J.E. Iron deficiency in blood donors: analysis of enrollment data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. Transfusion. 2011; 51: 511–522.
5. Goldman M., Uzicanin S., Osmond L. A large national study of ferritin testing in Canadian blood donors. Transfusion. 2017; 57: 564–570.
6. Spencer B.R., Kleinman S., Wright D.J. Restless legs syndrome, pica, and iron status in blood donors. Transfusion. 2013; 53: 1645–1652.
7. Page E.A., Coppock J.E., Harrison J.F. Study of iron stores in regular plateletapheresis donors. Transfusion. Med. 2010; 20: 22–29.
8. Cook J.D., Flowers C.H., Skikne B.S. The quantitative assessment of body iron. Blood. 2003; 101: 3359–3364.
9. Ховасова Н.О., Ларюшкина Е.Д. Железодефицитная анемия и латентный дефицит железа в практике терапевта: диагностика и лечение. Амбулаторный прием. 2015; 1 (1): 1–6.
10. O'Meara A., Infanti L., Sigle J., Stern M., Buser A. Switching iron-deficient whole blood donors to plateletapheresis. Transfusion. 2012; 52: 2183–2188.
11. Li H., Condon F., Kessler D., Nand, V., Rebosa M., Westerman M., Ginzburg Y. Evidence of relative iron deficiency in platelet- and plasma-pheresis donors correlates with donation frequency. Journal of Clinical Apheresis. 2016; 31 (6): 551–558.
12. Schreiber G.B., Brinser R., Rosa-Bray M., Yu Z.F., Simon T. Frequent source plasma donors are not at risk of iron depletion: the Ferritin Levels in Plasma Donor (FLIPD) study. Transfusion. 2018; 58 (4): 951–959.

Поступила в редакцию 27.04.2020; принята 16.12.2020.

## Авторский коллектив

**Воротников Илья Михайлович** – аспирант, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 430017, Россия, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42; руководитель выездной бригады, ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. III Интернационала, 13/96; e-mail: Batman26121989@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5725-7550>.

**Разин Владимир Александрович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 430017, Россия, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

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

**Хапман Марат Эрикович** – кандидат медицинских наук, главный врач, ГУЗ «Ульяновская областная станция переливания крови». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. III Интернационала, 13/96; e-mail: ospk73@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-1019>.

## Образец цитирования

Воротников И.М., Разин В.А., Ламзин И.М., Хапман М.Э. Анемия и латентный дефицит железа у активных доноров плазмы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 1: 84–91. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-84-91.

## ANEMIA AND LATENT IRON DEFICIENCY IN FREQUENT PLASMA DONORS

I.M. Vorotnikov<sup>1</sup>, V.A. Razin<sup>2</sup>, I.M. Lamzin<sup>1</sup>, M.E. Khapman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ulyanovsk Regional Blood Transfusion Station, Ulyanovsk, Russia;

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

*A lot of works have been devoted to the development of iron deficiency in blood donors. However, this issue has not been sufficiently disclosed in plasma donors.*

*The aim of this paper was to study the development of latent iron deficiency and iron deficiency anemia in active plasma donors.*

*Materials and Methods. The authors carried out a prospective study on the basis of the Ulyanovsk Regional Blood Transfusion Station from 2016 to 2019. The study included 259 plasma donors, who were divided into 2 groups: frequent plasma donors (n=127), and rare plasma donors (n=132). Before donating plasma, blood was collected from all donors for complete blood count and serum iron test. The results of the test were considered as baseline parameters. Similar bloodwork results obtained one year from the starting point served as the final results of the trial. Statistica v. 8.0 (StatSoft Inc., USA) was used for statistical analysis. Results. There were no significant differences in total blood counts between the groups one year after the first donation. Anemia was found in 10 frequent donors (7.9 %), and in 5 rare donors (3.8 %) ( $\chi^2=1.981$ ,  $p=0.159$ ). Latent iron deficiency was found in 22 frequent donors (17.3 %) and 15 rare donors (11.4 %) ( $\chi^2=1.877$ ,  $p=0.171$ ). There was an increase in anemia and latent iron deficiency in frequent donors, while only increased anemia was observed in rare donors.*

*Conclusion. Thus, frequent plasma donations can lead to the development of latent iron deficiency and anemia.*

**Keywords:** anemia, latent iron deficiency, plasma donors, blood donors, serum iron.

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

### References

1. Camaschella C., Hoffbrand A.V., Hershko C. Iron metabolism, iron deficiency and disorders of haem synthesis. In: Hoffbrand A.V., Higgs D.R., Keeling D.M., Mehta A.B., eds. *Postgraduate haematology*. 7th ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2016.
2. Kiss J.E., Steele W.R., Wright D.J. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II). Laboratory variables for assessing iron deficiency in REDS-II Iron Status Evaluation (RISE) blood donors. *Transfusion*. 2013; 53: 2766–2775.
3. Salvin H.E., Pasricha S.R., Marks D.C., Speedy J. Iron deficiency in blood donors: a national cross-sectional study. *Transfusion*. 2014; 54: 2434–2444.
4. Cable R.G., Glynn S.A., Kiss J.E. Iron deficiency in blood donors: analysis of enrollment data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion*. 2011; 51: 511–522.
5. Goldman M., Uzicanin S., Osmond L. A large national study of ferritin testing in Canadian blood donors. *Transfusion*. 2017; 57: 564–570.
6. Spencer B.R., Kleinman S., Wright D.J. Restless legs syndrome, pica, and iron status in blood donors. *Transfusion*. 2013; 53: 1645–1652.
7. Page E.A., Coppock J.E., Harrison J.F. Study of iron stores in regular plateletapheresis donors. *Transfusion. Med.* 2010; 20: 22–29.
8. Cook J.D., Flowers C.H., Skikne B.S. The quantitative assessment of body iron. *Blood*. 2003; 101: 3359–3364.
9. Khovasova N.O., Laryushkina E.D. Zhelezodefitsitnaya anemiya i latentnyy defitsit zheleza v praktike terapevta: diagnostika i lechenie [Iron deficiency anemia and latent iron deficiency in therapeutic practice: diagnosis and treatment]. *Ambulatornyy priem*. 2015; 1 (1): 1–6 (in Russian).
10. O'Meara A., Infanti L., Sigle J., Stern M., Buser A. Switching iron-deficient whole blood donors to plateletpheresis. *Transfusion*. 2012; 52: 2183–2188.
11. Li H., Condon F., Kessler D., Nand, V., Rebosa M., Westerman M., Ginzburg Y. Evidence of relative iron deficiency in platelet- and plasma-pheresis donors correlates with donation frequency. *Journal of Clinical Apheresis*. 2016; 31 (6): 551–558.

12. Schreiber G.B., Brinser R., Rosa-Bray M., Yu Z.F., Simon T. Frequent source plasma donors are not at risk of iron depletion: the Ferritin Levels in Plasma Donor (FLIPD) study. *Transfusion*. 2018; 58 (4): 951–959.

*Received 27 April 2020; accepted 16 December 2020.*

#### Information about the authors

**Vorotnikov Il'ya Mikhaylovich**, Postgraduate Student, Ulyanovsk State University. 430017, Russia, Ulyanovsk, Lev Tolstoy St., 42; Head of the Mobile Team, Ulyanovsk Regional Blood Transfusion Station. 432017, Russia, Ulyanovsk, III Internatsionala St., 13/96; e-mail: Batman26121989@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5725-7550>.

**Razin Vladimir Aleksandrovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 430017, Russia, Ulyanovsk, Lev Tolstoy St., 42; e-mail: razin1975@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

**Lamzin Ivan Mikhaylovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Blood-Supply Officer, Ulyanovsk Regional Blood Transfusion Station. 432017, Russia, Ulyanovsk, III Internatsionala St., 13/96; e-mail: ivanlamzin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7660-8843>.

**Khapman Marat Erikovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Chief Physician, Ulyanovsk Regional Blood Transfusion Station. 432017, Russia, Ulyanovsk, III Internatsionala St., 13/96; e-mail: ospk73@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-1019>.

#### For citation

Vorotnikov I.M., Razin V.A., Lamzin I.M., Khapman M.E. Anemiya i latentnyy defitsit zheleza u aktivnykh donorov plazmy [Anemia and latent iron deficiency in frequent plasma donors]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 1: 84–91. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-84-91 (in Russian).

УДК 616.71-001.5

DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-92-97

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОТКРЫТЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

В.И. Давыдкин<sup>1</sup>, И.Ю. Ипполитов<sup>1,2</sup>, А.И. Кисткин<sup>1</sup>, С.А. Чарышкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия;

<sup>2</sup> ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница № 4», г. Саранск, Россия

*Ведение больных с открытыми диафизарными переломами костей голени остается актуальной проблемой травматологии и ортопедии.*

*Цель работы – улучшение результатов хирургического лечения пациентов с открытыми повреждениями голени путем оптимизации лечебной тактики.*

*Материалы и методы. Исследование ретроспективное и проспективное. В работу включены 67 больных с открытыми повреждениями костей голени. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от типа перелома и способа лечения.*

*Результаты. Двухэтапная тактика оперативного лечения открытых переломов костей голени I и II типов позволила значительно сократить сроки лечения по сравнению со сроками лечения больных, у которых сращение открытого перелома костей голени протекало в стержневом аппарате наружной фиксации. Активная хирургическая тактика в отношении открытых переломов диафиза костей голени позволила сократить процент гнойных осложнений с 60 до 11.*

*Выводы. При открытом повреждении голени I типа оптимальным является применение блокирующего интрамедуллярного остеосинтеза, а при открытых переломах II, III А и III В типов – стержневого аппарата наружной фиксации. У пациентов с открытыми повреждениями II и III А типов показана двухэтапная фиксация костных отломков с применением стержневых аппаратов наружной фиксации с последующим переходом на интрамедуллярный штифт.*

**Ключевые слова:** интрамедуллярный штифт, несращение, аппарат Илизарова.

**Введение.** Главной особенностью лечения открытых переломов костей голени является сохранение относительно высокого процента случаев несращения костей голени в области средней трети диафиза – 25 % от общего числа неудовлетворительных исходов лечения [1, 2]. Необходимо отметить, что среди больных с открытыми переломами костей голени, получивших инвалидность, 43,9 % составляют пациенты с диафизарными переломами [3, 4], из которых 15,6 % к инвалидности привела нестабильность остеосинтеза [5, 6]. При этом доля больных с переломами и посттравматическими дефектами костей голени, осложненными остеомиелитом, достигает 30 %. Важно отметить, что эти показатели остаются неизменными на протяжении нескольких десятилетий. Данное обстоятельство подтверждает значимость изучения открытых переломов костей голени [7].

Причинами неудовлетворительных результатов лечения пациентов с открытыми повреждениями костей голени являются отсутствие единого взгляда среди врачей-травматологов на выбор тактики лечения этих больных с учетом тяжести открытой травмы, недостаточно тщательное проведение первичной хирургической обработки ран, ограниченное применение дренирования и методик пластического закрытия мягких тканей.

Сегодня общепринятой является двухэтапная активная хирургическая тактика. На начальном этапе в целях профилактики инфекции в ране выполняется ее первичная хирургическая обработка [8], затем проводится обязательная стабилизация костных отломков спице-стержневыми аппаратами внешней фиксации, создающая оптимальные условия для заживления раны и сращения перелома. Только после заживления раны и при отсут-



ствии признаков воспаления осуществляется заключительная реконструкция – стабильный остеосинтез имплантатами. Эта тактика позволяет получить хорошие исходы при открытых повреждениях голени I и II типов по классификации Гастило–Андерсена [9].

В связи с вышесказанным тактика лечения больных с открытыми повреждениями опорно-двигательной системы должна быть четко конкретизирована и структурирована. Исследования в данном направлении представляют несомненный практический интерес.

**Цель исследования.** Повышение эффективности хирургического лечения пациентов с открытыми диафизарными переломами костей голени путем оптимизации лечебной тактики.

Для реализации цели исследования должны быть решены следующие задачи:

1. Изучить результаты хирургического лечения пациентов с открытыми повреждениями костей голени в травмоцентре I уровня ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница № 4».

2. Изучить особенности выбора тактики и методик хирургического лечения при открытых травмах голени в зависимости от тяжести повреждения мягких тканей.

**Материалы и методы.** Для выполнения поставленных задач были проанализированы истории болезней и проведено клиническое обследование 67 больных с открытыми повреждениями костей голени, находившихся на лечении в отделении травматологии в период с 2018 по 2020 г.

Критериями исключения пациентов из исследования были следующие: патологические переломы; возраст до 18 и старше 66 лет; тяжелая сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца, онкология, туберкулез.

Возраст пациентов в среднем составлял  $48,0 \pm 4,5$  года. Обследование пациентов проводилось согласно протоколу ведения больных и включало клинические, инструментальные и лабораторные методы.

В процессе исследования изучались рентгеновские снимки в динамике лечения переломов; анализировались отдаленные результаты лечения открытых переломов костей голени.

С помощью бактериологического анализа гнойного отделяемого с ран голени была уста-

новлена этиологическая структура раневой инфекции при открытых переломах. В 19 (28,4 %) случаях выделена монокультура, в 45 (67,2 %) – микробная ассоциация, в 3 (4,5 %) случаях посевы патологического раневого отделяемого на диагностические питательные среды не выявили роста колоний микроорганизмов.

Наиболее часто выделялась такая чистая культура, как золотистый стафилококк (74 %), затем эпидермальный стафилококк (15 %), кишечная палочка (8 %), клебсиеллы (4 %) и синегнойная палочка (1 %). В большинстве случаев (70 %) высевались двухкомпонентные микробные ассоциации, при этом превалировало сочетание *S. aureus* и *S. epidermidis* с синегнойной палочкой, эпизодически – протей с кишечной палочкой.

Пациенты в зависимости от степени повреждения мягких тканей (классификация Гастило–Андерсена) и используемых методов лечения были разделены на три группы.

В первую (контрольную) группу вошли 10 (14,9 %) пациентов с I типом открытых переломов диафиза костей голени (простой поперечный перелом). Пациентам данной группы была проведена операция интрамедуллярного остеосинтеза штифтом с блокированием.

Во вторую группу вошли 27 (40,3 %) пациентов со II типом открытого перелома костей голени (открытые винтообразные переломы). Пациентам данной группы на первом этапе выполнялся компрессионно-дистракционный остеосинтез аппаратом Илизарова. Через 2–3 мес. после оперативного вмешательства при благоприятном заживлении костно-мышечной раны голени проводился демонтаж аппарата внешней фиксации с большеберцовой кости с последующим интрамедуллярным остеосинтезом штифтом с блокированием.

Открытый перелом III В типа (со спиральным фрагментом) имели 30 (44,7 %) чел., которые составили третью группу исследования. Всем пациентам данной группы был выполнен компрессионно-дистракционный остеосинтез аппаратом Илизарова.

**Результаты и обсуждение.** В процессе исследования изучались осложнения открытых переломов костей голени и исходы выбранной тактики оперативного лечения. В раннем послеоперационном периоде в 20,9 % случаев

(14 пациентов) были зафиксированы гнойные осложнения: воспаление послеоперационной раны на стадии инфильтрации – 6 (8,9 %) случаев, краевой некроз послеоперационной раны с расхождением швов – 5 (7,4 %), глубокие и поверхностные нагноения послеоперационной раны с расхождением швов – 3 (4,7 %). Поздние осложнения открытых переломов в виде хронического остеомиелита были выявлены в первые 2–3 мес. после операции у 2 (3,0 %) пострадавших. Инвалидом III группы признан 1 пациент с хроническим остеомиелитом костей голени.

По литературным данным, число осложнений после выполнения операции остеосинтеза костей голени колеблется от 4,5 до 21 % [4–7]. В нашем исследовании неосложненное течение раневого процесса у пациентов контрольной группы наблюдалось в 89 % случаев, тогда как в основных группах – в 40 % (n=4). Гнойные осложнения у пациентов контрольной группы были зафиксированы в 4 % случаев, в основных группах – в 20 %. Следовательно, число гнойных осложнений тесно взаимосвязано с тяжестью открытого повреждения и выбранной тактикой лечения.

Исходы лечения открытых переломов диафиза костей голени были следующими: заживление ран области голени путем первичного натяжения и заживление ран поверхности голени путем вторичного натяжения (гранулирующие раны не превышали 2 см в диаметре). Число больных, у которых на момент выписки продолжался процесс грануляции раны, сократилось с 29 % в основных группах до 6,5 % в контрольной.

Было отмечено, что при длительном использовании (4–6 мес.) аппаратов внешней фиксации и аппаратов Илизарова часто фиксируется воспаление мягких тканей вокруг спиц и стержней, нейротрофические нарушения в голени и стопе, лимфостаз и развитие стойких контрактур близлежащих суставов. Аппараты наружной фиксации требуют постоянного врачебного контроля и ухода. Кроме того, их использование значительно снижает качество жизни больного.

В связи с этим в отделении травматологии успешно применялась двухэтапная тактика оперативной фиксации костных отломков при

открытых повреждениях голени II и III А типов. На первом этапе проводился остеосинтез костей голени стержневыми аппаратами внешней фиксации или аппаратами Илизарова из 4 колец с использованием спиц и стержней. Через 2–3 мес. после операции при благоприятном заживлении костно-мышечной раны голени выполнялась операция по замене аппарата внешней фиксации на блокирующий интрамедуллярный штифт (второй этап).

В нашем исследовании данная тактика лечения применена у 12 (18 %) пострадавших. Клинический результат был удовлетворительным. Использование алгоритма двухэтапной оперативной фиксации отломков при открытых переломах голени позволило избавиться от негативных последствий длительного применения аппаратов внешней фиксации, ощутимо сократить сроки пребывания в стационаре и адекватно оптимизировать восстановление функции поврежденной конечности.

При оценке исходов лечения пациентов с открытыми повреждениями голени, которая проводилась через 4 мес. с момента выписки, учитывались осложнения, возникшие в позднем периоде. В основу оценки эффективности лечения легли клинические данные, данные рентгенографии, а также данные о степени нарушения статической и динамической функций конечности.

Результаты лечения пациентов, которым был выполнен остеосинтез по Илизарову (n=45 (67,2 %)), были следующими: хорошие – 10 (22,2 %), удовлетворительные – 25 (55,6 %), неудовлетворительные – 10 (22,2 %). Блокирующий интрамедуллярный остеосинтез, проведенный изначально или вторым этапом (n=22 (14,9 %)), дал следующие результаты: хорошие – 10 (45,4 %), удовлетворительные – 8 (36,4 %), неудовлетворительные – 4 (18,2 %).

Таким образом, лечение пациентов с открытыми переломами костей голени методом закрытого блокирующего интрамедуллярного остеосинтеза первоначально или на втором этапе приводит к значительно лучшим результатам, чем применение компрессионно-дистракционного остеосинтеза аппаратом Илизарова.

Закрытый блокирующий интрамедуллярный остеосинтез обеспечил: 1) снижение риска

развития гнойно-воспалительных осложнений; 2) отсутствие ротационной нестабильности костных отломков; 3) отсутствие замедленной консолидации и развития псевдоартроза; 4) восстановление физиологической оси поврежденной конечности; 5) возможность отказа от применения аппарата наружной фиксации; 6) возможность ранней активизации больных с дозированной нагрузкой на оперированную конечность в раннем послеоперационном периоде.

#### Выводы:

1. Двухэтапная тактика оперативного лечения больных с открытыми повреждениями диафиза костей голени I и II типов позволила значительно улучшить результаты лечения в сравнении с применением стержневого аппарата наружной фиксации.

2. Активная хирургическая тактика в отношении открытых повреждений опорно-двигательного аппарата позволила снизить процент осложнений до 11.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Литература

1. Шаповалов В.М., Хоминец В.В., Михайлов С.В. Основы внутреннего остеосинтеза. Москва; 2009.
2. Писарев В.В., Алейников А.В., Васин И.В., Ошурков Ю.А. Оценка результатов лечения различных типов диафизарных переломов костей голени при накостном и внутрикостном остеосинтезе. Травматология и ортопедия России. 2013; 3: 29–36.
3. Солдатов Ю.П., Стогов М.В., Овчинников Е.Н., Губин А.В., Городнова Н.В. Аппарат внешней фиксации конструкции Г.А. Илизарова. Оценка клинической эффективности и безопасности (обзор литературы). Гений ортопедии. 2019; 25 (4): 588–599. DOI: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2019-25-4-588-599>.
4. Гуманенко Е.К., Хромов А.А., Чапурин В.А., Эсхан У.У. Исходы хирургического лечения переломов длинных трубчатых костей у пострадавших с политравмами. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3. DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.24867>.
5. Митиш В.А., Ушаков А.А., Борисов И.В., Иванов А.И. Комплексное хирургическое лечение открытого перелома костей голени, осложненного гнойной инфекцией. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка. 2018; 5 (3): 25–39. DOI: <https://doi.org/10.25199/2408-9613-2018-5-3-25-39>.
6. Гордиенко Д.И., Скороглядов А.В., Литвина Е.А., Митиш В.А. Лечение открытых переломов голени. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2003; 10 (3): 75–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto200310375-78>.
7. Блаженко А.Н., Куринный С.Н., Муханов М.Л., Агеев М.Ю., Горбунов А.В., Шацкая Е.А., Савицкая К.Н. Результаты лечения открытых переломов у пациентов с политравмой в условиях региональной травмосистемы. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25 (3): 28–33. DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-3-28-33>.
8. Купкенов Д.Э. Применение стержневых аппаратов при диафизарных переломах голени. Травматология и ортопедия России. 2010; 2: 39–44. DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-3905-2010-0-2-39-44>.
9. Мюллер М.Е., Альговер М., Шнайдер Р., Виллинегер Х. Руководство по внутреннему остеосинтезу. Методика, рекомендованная группой АО (Швейцария). Ad Marginem; 1996. 750.

Поступила в редакцию 09.02.2021; принята 20.02.2021.

#### Авторский коллектив

**Давыдкин Василий Иванович** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430032, Россия, г. Саранск, ул. Большевицкая, 68; e-mail: [StepanSaranskiy@yandex.ru](mailto:StepanSaranskiy@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4201-9661>.

**Ипполитов Игорь Юрьевич** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий курсом травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430032, Россия, г. Саранск, ул. Большевицкая, 68; врач травматолог-ортопед отделения травматологии, ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница № 4». 430032, Россия, г. Саранск, ул. Ульянова, 32А; e-mail: [ippolitov67@mail.ru](mailto:ippolitov67@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-1483>.

**Кисткин Александр Иванович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430032, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: kistsan@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8600-9310>.

**Чарышкин Степан Александрович** – клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430032, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: StepanSaranskiy@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2663-7889>.

#### Образец цитирования

Давыдкин В.И., Ипполитов И.Ю., Кисткин А.И., Чарышкин С.А. Клинические результаты лечения пациентов с открытыми переломами костей голени. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 1: 92–97. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-92-97.

## CLINICAL RESULTS OF TREATING PATIENTS WITH COMPOUND LOWER LEG FRACTURES

V.I. Davydkin<sup>1</sup>, I.Yu. Ippolitov<sup>1, 2</sup>, A.I. Kistkin<sup>1</sup>, S.A. Charyshkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital № 4, Saransk, Russia

*Management of patients with open diaphyseal fractures of the lower leg remains an urgent problem in traumatology and orthopedics.*

*The aim of the study is to improve the results of surgical treatment of patients with open lower leg injuries by means of disease management.*

*Materials and methods. The study under consideration was both retrospective and prospective. It included 67 patients with open lower leg injuries. The patients were divided into 3 groups depending on the fracture type and treatment modality.*

*Results. The two-stage modality of surgical treatment of open lower leg fractures (types 1 and 2) made it possible to significantly shorten the time frame compared to the period of treatment in patients with open lower leg fractures with installation of the external fixator. Active surgical modelling of the open diaphyseal fractures of the lower leg reduced the purulent complications from 60 % to 11 %.*

*Conclusion. In the case of an open lower leg fracture (type 1) blocking internal fixation is desirable, whereas in the case of open lower leg fractures (types 2, 3A and 3B) external fixation is preferable. In patients with open injuries (types 2 and 3A) two-stage fixation of bone fragments using external fixation with subsequent transition to internal one can be suggested.*

**Keywords:** intramedullary rod, non-union, Ilizarov apparatus.

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

#### References

1. Shapovalov V.M., Khominets V.V., Mikhaylov S.V. *Osnovy vnutrennego osteosinteza* [Internal fixation for fractures]. Moscow; 2009 (in Russian).
2. Pisarev V.V., Aleynikov A.V., Vasin I.V., Oshurkov Yu.A. Otsenka rezul'tatov lecheniya razlichnykh tipov diafizarnykh perelomov kostey goleni pri nakostnom i vnutrikostnom osteosinteze [Evaluation of treatment of various diaphyseal lower leg fractures in external and internal fixation]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2013; 3: 29–36 (in Russian).
3. Soldatov Yu.P., Stogov M.V., Ovchinnikov E.N., Gubin A.V., Gorodnova N.V. Apparat vneshney fiksatsii konstruktii G.A. Ilizarova. Otsenka klinicheskoy effektivnosti i bezopasnosti (obzor literatury) [Evaluation of clinical efficacy and safety of the Ilizarov apparatus for external fixation (literature review)]. *Geniy ortopedii*. 2019; 25 (4): 588–599. DOI: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2019-25-4-588-599> (in Russian).

4. Gumanenko E.K., Khromov A.A., Chapurin V.A., Eskhan U.U. Iskhody khirurgicheskogo lecheniya perelomov dlinnykh trubchatykh kostey u postradavshikh s politravmami [Outcomes of surgical treatment of long bone fractures in patients with polytrauma]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 3. DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.24867> (in Russian).
5. Mitish V.A., Ushakov A.A., Borisov I.V., Ivanov A.I. Kompleksnoe khirurgicheskoe lechenie otkrytogo pereloma kostey goleni, oslozhnennogo gnoynoy infektsiei [Complex surgical treatment of an open leg fracture complicated by purulent infection]. *Zhurnal im. prof. B.M. Kostyuchenka*. 2018; 5 (3): 25–39. DOI: <https://doi.org/10.25199/2408-9613-2018-5-3-25-39> (in Russian).
6. Gordienko D.I., Skoroglyadov A.B., Litvina E.A., Mitish V.A. Lechenie otkrytykh perelomov goleni [Treatment of open lower leg fractures]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2003; 10 (3): 75–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto200310375-78> (in Russian).
7. Blazhenko A.N., Kurinnyy S.N., Mukhanov M.L., Ageev M.Yu., Gorbunov A.V., Shatskaya E.A., Savitskaya K.N. Rezul'taty lecheniya otkrytykh perelomov u patsientov s politravmoy v usloviyakh regional'noy travmosistemy [Results of treatment of open fractures in patients with polytrauma in a regional trauma system]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2018; 25 (3): 28–33. DOI: <https://doi.org/10.25207.1608-6228-2018-25-3-28-33> (in Russian).
8. Kupkenov D.E. Primenenie sterzhnevyykh apparatov pri diafizarnykh perelomakh goleni [External fixation in diaphyseal leg fractures]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2010; 2: 39–44. DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-3905-2010-0-2-39-44> (in Russian).
9. Müller M.E., Allgöwer M., Schneider R., Willenegger H. *Rukovodstvo po vnutrennemu osteosintezu. Metodika, rekomendovannaya gruppoy AO (Shveytsariya)* [Manual on internal fixation. Techniques recommended by the AO-ASIF Group]. Ad Marginem; 1996. 750 (in Russian).

*Received 09 February 2021; accepted 20 February 2021.*

#### Information about the authors

**Davydkin Vasily Ivanovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Hospital Surgery with Courses in Traumatology and Orthopedics, Ogarev Mordovia State University. 430032, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: [StepanSaranskiy@yandex.ru](mailto:StepanSaranskiy@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4201-9661>.

**Ippolitov Igor' Yur'evich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Course in Traumatology and Orthopedics, Ogarev Mordovia State University. 430032, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; Traumatologist-Orthopedist of the Trauma Department, Republican Clinical Hospital No. 4. 430032, Russia, Saransk, Ul'yanov St., 32A; e-mail: [ippolitov67@mail.ru](mailto:ippolitov67@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-1483>.

**Kistkin Aleksandr Ivanovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Surgery with Courses in Traumatology and Orthopedics, Ogarev Mordovia State University. 430032, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: [kistsan@yandex.ru](mailto:kistsan@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8600-9310>.

**Charyshkin Stepan Aleksandrovich**, Clinical Resident, Chair of Hospital Surgery with Courses in Traumatology and Orthopedics, Ogarev Mordovia State University. 430032, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: [StepanSaranskiy@yandex.ru](mailto:StepanSaranskiy@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2663-7889>.

#### For citation

Davydkin V.I., Ippolitov I.Yu., Kistkin A.I., Charyshkin S.A. Klinicheskie rezul'taty lecheniya patsientov otkrytymi perelomami kostey goleni [Clinical results of treating patients with compound lower leg fractures]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 1: 92–97. DOI: [10.34014/2227-1848-2021-1-92-97](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-1-92-97) (in Russian).



УДК 617-089.844 616-006.04

DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-98-104

## СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ КОЛОСТОМЫ У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ОБТУРАЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

А.Л. Чарышкин, Э.А. Кешян

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

*Основным методом лечения обтурационной кишечной непроходимости является оперативное вмешательство. В экстренной хирургии толстого кишечника показано формирование колостомы. Цель исследования – сравнение результатов применения разработанной и традиционной методик наложения колостомы по количеству раневых гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных с острой обтурационной кишечной непроходимостью.*

*Материалы и методы. Клинический материал составили 62 пациента с острой обтурационной кишечной непроходимостью, которые в зависимости от способа формирования колостомы были разделены на две группы. Группу сравнения составили 30 больных, у которых после обструктивной резекции сигмовидной кишки (ректосигмоидного отдела ободочной кишки) выполняли традиционное наложение колостомы. В основную группу были включены 32 пациента, у которых колостома наложена разработанным способом (патент № 2704477). Суть способа состоит в изоляции от брюшной полости параколомического пространства, дренировании предбрюшинной и подпоясничной зоны параколомического пространства, введении местных анестетиков, антибактериальных препаратов по дренажу в послеоперационном периоде.*

*Результаты. В группе сравнения гнойно-воспалительных осложнений срединной послеоперационной и параколомической ран было больше, чем в контрольной группе, на 20,2 % ( $p=0,047$ ) и 23,6 % ( $p=0,024$ ) соответственно.*

*Выводы. Предложенный способ формирования колостомы способствует снижению раневых гнойно-воспалительных осложнений и может быть использован в хирургическом лечении больных с обтурационной кишечной непроходимостью.*

**Ключевые слова:** рак ободочной кишки, острая обтурационная кишечная непроходимость, послеоперационные осложнения, оригинальный способ формирования колостомы.

**Введение.** Главной причиной острой обтурационной кишечной непроходимости являются новообразования левой половины ободочной кишки и прямой кишки [1–4]. Основным методом лечения данной патологии – экстренное хирургическое вмешательство [6–8]. В экстренной хирургии толстого кишечника показано формирование колостомы [1–4, 9].

Наличие колостомы у пациентов снижает качество жизни, частота гнойно-воспалительных осложнений при формировании колостомы достигает 30 % [1]. Нагноение параколомической раны способствует возникновению последующих осложнений, таких как ретракция колостомы, некроз стенки кишки, параколомические абсцессы, эвентрация других отделов кишечника, межкишечные абсцессы, деформация колоректального анасто-

моза, параколомические свищи, пролапс колостомы, парастомальная грыжа [1, 3, 4, 8].

Применение разработанных способов и устройств в основном направлено не на профилактику, а на лечение осложнений колостомы, которые возникают в большинстве случаев из-за неполной изоляции параколомических тканей от толстокишечного содержимого.

Все это указывает на необходимость создания и улучшения методов профилактики и лечения осложнений колостомы. Совершенствование формирования колостомы и методов дренирования параколомического пространства является актуальной задачей хирургии ободочной кишки.

**Цель исследования.** Сравнение результатов применения разработанной и традици-

онной методик наложения колостомы по количеству раневых гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных с острой обтурационной кишечной непроходимостью.

**Материалы и методы.** Проведен анализ хирургического лечения 62 больных 46 лет и старше, обоего пола, с острой обтурационной кишечной непроходимостью. Локализация опухоли – сигмовидная кишка, ректосигмоидный отдел. В исследование не включены пациенты с IV стадией опухолевого процесса, а также имеющие сопутствующие острые патологические состояния, требующие интенсивной терапии. Больные прооперированы в ГУЗ УОКЦСВМП г. Ульяновска в период 2014–2019 гг.

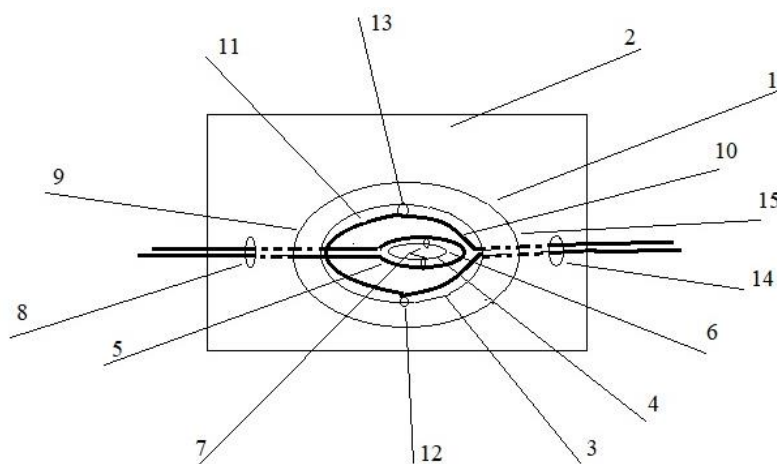
Работа проведена с информированного согласия пациентов и разрешения этического комитета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета в соответствии с законодательством РФ и Хельсинкской декларацией 1975 г.

В работе применены стандартные методы исследования (клинико-лабораторные, рентгенологический, эндоскопический, ультразвуковой, гистологический).

Всем пациентам выполнена обструктивная резекция сигмовидной кишки (ректосигмоидного отдела ободочной кишки) с наложением колостомы.

В зависимости от способа формирования колостомы больные были распределены по группам. Первая группа включала 30 больных с традиционным способом формирования колостомы в соответствии с рекомендациями ФГБУ ГНЦК им. А.Н. Рыжих. Вторая группа состояла из 32 пациентов, которым наложение колостомы проводилось разработанным способом [10].

Оригинальный способ наложения колостомы заключается в том, что формируется отверстие в передней брюшной стенке в направлении намеченной проекции стомы, выполняется наложение узловых швов между кожей, апоневрозом, париетальной брюшиной и фиксация колостомы данными несрезанными лигатурами (рис. 1).



**Рис. 1.** Схема формирования колостомы предложенным способом:

- 1 – сформированное отверстие в передней брюшной стенке; 2 – передняя брюшная стенка; 3 – апоневроз; 4 – париетальная брюшина; 5 – первый катетер; 6 – предбрюшинное пространство; 7 – два узловых шва на париетальной брюшине, фиксирующих первый катетер; 8 – отдельное отверстие (контрапертура) на коже ниже нижнего края кожной раны; 9 – нижний край кожной раны; 10 – второй катетер; 11 – подапоневротическое пространство; 12, 13 – два узловых шва на апоневрозе, фиксирующих второй катетер; 14 – отдельное отверстие (контрапертура) на коже выше верхнего края кожной раны; 15 – верхний край кожной раны

**Fig. 1.** A new method of stoma formation:

- 1 – formed stoma in the abdominal wall; 2 – anterior abdominal wall; 3 – aponeuroses; 4 – parietal peritoneum; 5 – first catheter; 6 – preperitoneal space; 7 – two interrupted stitches on the parietal peritoneum fixing the first catheter; 8 – a separate hole (contraportada) on the skin below the lower edge of the skin wound; 9 – the bottom edge of the skin wound; 10 – the second catheter; 11 – podonevadne space; 12, 13 – two nodal seam on the aponeurosis of fixing the second catheter; 14 – counterpuncture above the upper edge of cutaneous wound; 15 – upper edge of the cutaneous wound

Особенностью данного метода является то, что перед наложением узловых швов вокруг отверстия для стомы, отступив от края отверстия 3–4 см, в предбрюшинное пространство параколостомической зоны устанавливается первый катетер со сквозными отверстиями на всем протяжении, который фиксируется к париетальной брюшине двумя узловыми швами, выполненными из рассасывающегося материала, при этом концы катетера выводятся на переднюю брюшную стенку через отдельное отверстие (контрапертура) на коже, отступив 2,0 см (при колостоме более 1,0 см в диаметре – 4,0–6,0 см) от нижнего края кожной раны. Второй катетер со сквозными отверстиями на всем протяжении устанавливается в подпоясничное пространство вокруг отверстия для стомы, отступив от края отверстия 3–4 см, путем фиксации к апоневрозу двумя узловыми швами, также выполненными из рассасывающегося материала,

концы катетера выводятся на переднюю брюшную стенку через отдельное отверстие (контрапертура) на коже, отступив 2,0 см (при колостоме более 1,0 см в диаметре – 4,0–6,0 см) от верхнего края кожной раны. В послеоперационном периоде по катетерам поочередно вводятся местный анестетик для обезболивания и антибактериальный препарат для профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений. Во второй группе больных параколостомическое пространство промывалось раствором 1 % новокаина 20 мл и цефтриаксона 1000 мг два раза в сутки в течение пяти дней, на шестые сутки дренажи из параколостомического пространства удалялись.

Анализируемые группы были сопоставимы по возрасту (табл. 1) и полу (табл. 2). Средний возраст пациентов первой группы составил  $62,8 \pm 8,2$  года, второй –  $63,2 \pm 6,1$  года. Преобладали больные женского пола.

Таблица 1

Table 1

## Распределение пациентов по возрасту, чел. (%)

## Age distribution, n (%)

| Возраст, лет<br>Age, years | 1-я группа, n=30<br>Group 1, n=30 | 2-я группа, n=32<br>Group 2, n=32 |
|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 46–60                      | 9 (30)                            | 10 (31,3)                         |
| 61–70                      | 16 (53,3)                         | 17 (53,1)                         |
| ≥71                        | 5 (16,7)                          | 5 (15,6)                          |

**Примечание.** Статистически значимые различия между группами не установлены ( $p > 0,05$ ).

**Note.** There were no statistically significant differences between the groups ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2

Table 2

## Распределение пациентов по полу, чел. (%)

## Gender distribution, n (%)

| Пол<br>Gender    | 1-я группа, n=30<br>Group 1, n=30 | 2-я группа, n=32<br>Group 2, n=32 |
|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Мужчины<br>Men   | 10 (33,3)                         | 11 (34,4)                         |
| Женщины<br>Women | 20 (66,7)                         | 21 (65,6)                         |

**Примечание.** Статистически значимые различия между группами не установлены ( $p > 0,05$ ).

**Note.** There were no statistically significant differences between the groups ( $p > 0,05$ ).



У всех больных при гистологическом исследовании выявлена аденокарцинома разной степени дифференцировки.

Группы пациентов были сопоставимы по

сопутствующей патологии (табл. 3). Индекс массы тела у всех больных превышал 30 кг/м<sup>2</sup>, что, согласно рекомендациям ВОЗ, соответствует ожирению.

Таблица 3

Table 3

### Распределение пациентов по сопутствующей патологии, чел. (%)

#### Distribution of patients according to concomitant pathology, n (%)

| Сопутствующая патология<br>Concomitant pathology     | 1-я группа, n=30<br>Group 1, n=30 | 2-я группа, n=32<br>Group 2, n=32 |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Гипертоническая болезнь<br>Hypertension              | 15 (50)                           | 16 (50)                           |
| Ишемическая болезнь сердца<br>Ischemic heart disease | 20 (66,7)                         | 20 (62,5)                         |
| Ожирение<br>Obesity                                  | 30 (100)                          | 32 (100)                          |
| Сочетание патологии<br>Comorbidities                 | 14 (46,7)                         | 15 (46,9)                         |

**Примечание.** Статистически значимые различия между группами не установлены ( $p>0,05$ ).

**Note.** There were no statistically significant differences between the groups ( $p>0,05$ ).

В послеоперационном периоде проводилось обезболивание, инфузионная терапия, антибиотикотерапия, перевязки, неспецифическая и специфическая профилактика тромбозомболических осложнений (бинтование нижних конечностей, ранняя активизация, назначение фраксипарина).

При статистическом анализе полученных данных различия значений показателей считались значимыми при доверительной вероятности 0,95 и более ( $p\leq 0,05$ ). Для оценки значимости малых по объему выборок применялся

точный критерий Фишера (F). Использовалась непараметрическая статистика (критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса).

**Результаты.** К гнойно-воспалительным раневым осложнениям относятся серомы и нагноения послеоперационных ран.

Во второй группе больных гнойно-воспалительных осложнений срединной послеоперационной раны было на 20,2 % меньше, чем в первой ( $p=0,047$ ) (табл. 4), гнойно-воспалительных осложнений параколотомической раны – на 23,6 % меньше ( $p=0,024$ ) (табл. 5).

Таблица 4

Table 4

### Количество больных с гнойно-воспалительными осложнениями срединной послеоперационной раны, чел. (%)

#### Number of patients with purulent-inflammatory complications of the median postoperative wound, n (%)

| 1-я группа, n=30<br>Group 1, n=30 | 2-я группа, n=32<br>Group 2, n=32 | $\chi^2$           | F                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|---------------------|
| 7 (23,3)                          | 1 (3,1)                           | 3,972<br>$p=0,047$ | 0,02411<br>$p<0,05$ |

Таблица 5  
Table 5**Количество больных с гнойно-воспалительными осложнениями  
параколотомической раны, чел. (%)****Number of patients with purulent-inflammatory complications  
of a paracolostomy wound, n (%)**

| 1-я группа, n=30<br>Group 1, n=30 | 2-я группа, n=32<br>Group 2, n=32 | $\chi^2$         | F                 |
|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------|-------------------|
| 8 (26,7)                          | 1 (3,1)                           | 5,148<br>p=0,024 | 0,01132<br>p<0,05 |

**Обсуждение.** В неотложной хирургии злокачественных новообразований ободочной кишки в большинстве случаев выполняется колостома [6–8]. Основными причинами параколотомических осложнений, по данным литературы, является наличие колостомы как источника гнойно-воспалительных осложнений, несоблюдение техники хирургического вмешательства, истощение иммунных возможностей организма на фоне опухолевого процесса [6–9]. На наш взгляд, формирование традиционной колостомы путем фиксации к коже отдельными швами без захвата брюшины и апоневроза целесообразно выполнять у худых пациентов, так как у тучных образуется открытое параколотомическое пространство, контактирующее с патогенной флорой брюшной полости. В нашем исследовании все пациенты имели ожирение. В первой группе больных с традиционной колостомой гнойно-воспалительных осложнений срединной послеоперационной раны и параколотомической раны было

больше, чем во второй, на 20,2 % (p=0,047) и 23,6 % (p=0,024) соответственно, что подтверждает наше мнение. Меньшее количество гнойно-воспалительных осложнений во второй группе мы также связываем с дренированием параколотомического пространства.

Таким образом, применение разработанного способа формирования колостомы способствует снижению раневых гнойно-воспалительных осложнений за счет изолированного от брюшной полости параколотомического пространства, дренирования предбрюшинной и подапонеуротической зон параколотомического пространства и введения местных анестетиков, антибактериальных препаратов по дренажу в послеоперационном периоде.

**Заключение.** Предложенный способ формирования колостомы способствует снижению раневых гнойно-воспалительных осложнений и может быть использован в хирургическом лечении больных с обтурационной кишечной непроходимостью.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Литература**

1. Гатауллин И.Г., Савинков В.Г., Фролов С.А., Козлов А.М. Предиктор послеоперационных осложнений при хирургическом лечении колоректального рака. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2018; 11 (1): 33–37. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-1-33-37.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2017. 236.
3. Царьков П.В., Тулина И.А., Цугуля П.Б., Кочетков В.С., Хмелик С.В. Выбор метода формирования превентивной кишечной стомы после резекции прямой кишки: протокол проспективного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (2): 102–110.
4. Чарышкин А.Л., Аберяев С.Ю., Моховиков В.А. Формирование резервуарной колостомы. Казанский медицинский журнал. 2010; ХСІ (2): 215–218.

5. Geng H.Z., Nasier D., Liu B., Gao H., Xu Y.K. Meta-analysis of elective surgical complications related to defunctioning loop ileostomy compared with loop colostomy after low anterior resection for rectal carcinoma. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2015; 97 (7): 494–501. DOI: 10.1308/003588415X14181254789240; PMID: 26274752; PMCID: PMC5210131.
6. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E., Brown G., Rödel C., Cervantes A., Arnold D. ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2017; 28 (suppl 4): iv22–iv40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224; PMID: 28881920.
7. Watanabe T., Muro K., Ajioka Y. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2018; 23: 1–34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1101-6>.
8. Yanishev A.A., Bazaev A.V., Kokobelyan A.R., Abelevich A.I. Current technologies for the prevention of parastomal herniation (review). *Современные технологии в медицине.* 2018; 10 (3): 175–183. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.3.22>.
9. Charyshkin A.L., Keshyan E.A. Analysis of the early postoperative complications in patients with acute malignant bowel obstruction. *International Journal of Biomedicine.* 2019; 9 (3): 257–259. DOI: [http://dx.doi.org/10.21103/Article9\(3\)\\_ShC1](http://dx.doi.org/10.21103/Article9(3)_ShC1).
10. Чарышкин А.Л., Кешян Э.А. Патент РФ № 2704477; 2019.

*Поступила в редакцию 12.11.2020; принята 15.12.2020.*

#### Коллектив авторов

**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](mailto:charyshkin@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3978-1847>.

**Кешян Эрик Ашотович** – аспирант кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: [erik-kesh@yandex.ru](mailto:erik-kesh@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5557-1925>.

#### Образец цитирования

Чарышкин А.Л., Кешян Э.А. Способ формирования колостомы у больных острой обтурационной кишечной непроходимостью. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2021; 1: 98–104. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-98-104.

## METHOD OF STOMA FORMATION IN PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION

A.L. Charyshkin, E.A. Keshyan

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*Surgery is the main method to treat obstructive intestinal obstruction. Stoma formation is desirable in emergency colon surgery.*

*The aim of the study was to compare the results of the newly developed and traditional stoma formation techniques according to the number of wound purulent-inflammatory complications in the early postoperative period in patients with acute intestinal obstruction.*

*Materials and Methods. The authors examined 62 patients with acute intestinal obstruction. The patients were divided into two groups according to the method of stoma formation. The comparison group consisted of 30 patients, who underwent traditional colostomy after obstructive resection of the sigmoid colon (rectosigmoid part of the colon). The main group included 32 patients in whom a stoma was formed using a newly developed method (patent No. 2704477). In patients of the main group, the paracolostomy space was isolated from the abdominal cavity, the preperitoneal and subgaleurotic zones of the paracolostomy space were drained. During the postoperative period local anesthetics and antibacterial drugs were administered through the drain tube.*

*Results. Patients of the comparison group demonstrated more purulent-inflammatory complications of the median postoperative and paracolostomy wounds than those of the control group, 20.2 % ( $p=0.047$ ) and 23.6 % ( $p=0.024$ ), respectively.*

*Conclusion.* The proposed method of stoma formation helps to reduce wound purulent-inflammatory complications and can be used in the surgical treatment of patients with intestinal obstruction.

**Keywords:** colon cancer, acute intestinal obstruction, postoperative complications, new method of stoma formation.

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

## References

1. Gataullin I.G., Savinkov V.G., Frolov S.A., Kozlov A.M. Prediktor posleoperatsionnykh oslozhneniy pri khirurgicheskom lechenii kolorektal'nogo raka [Predictor of septic complications in colorectal cancer surgery]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2018; 11 (1): 33–37. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-1-33-37 (in Russian).
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu* [Cancer care for the population of Russia in 2016]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena; 2017. 236 (in Russian).
3. Tsar'kov P.V., Tulina I.A., Tsugulya P.B., Kochetkov V.S., Khmelik S.V. Vybor metoda formirovaniya preventivnoy kischechnoy stomy posle rezektsii pryamoy kishki: protokol prospektivnogo mnogotsentrovogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniya [Post-rectectomy choice of preventive intestinal stoma formation method: prospective multicenter randomized clinical trial protocol]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017; 27 (2): 102–110 (in Russian).
4. Charyshkin A.L., Aberyasev S.Yu., Mokhovikov V.A. Formirovanie rezervuarnoy kolostomy [Reservoir stoma formation]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; XCI (2): 215–218 (in Russian).
5. Geng H.Z., Nasier D., Liu B., Gao H., Xu Y.K. Meta-analysis of elective surgical complications related to defunctioning loop ileostomy compared with loop colostomy after low anterior resection for rectal carcinoma. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2015; 97 (7): 494–501. DOI: 10.1308/003588415X14181254789240.
6. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E., Brown G., Rödel C., Cervantes A., Arnold D. ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2017; 28 (suppl 4): iv22–iv40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224; PMID: 28881920.
7. Watanabe T., Muro K., Ajioka Y. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2018; 23: 1–34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1101-6>.
8. Yanishev A.A., Bazaev A.V., Kokobelyan A.R., Abelevich A.I. Current technologies for the prevention of parastomal herniation (review). *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2018; 10 (3): 175–183. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.3.22>.
9. Charyshkin A.L., Keshyan E.A. Analysis of the early postoperative complications in patients with acute malignant bowel obstruction. *International Journal of Biomedicine*. 2019; 9 (3): 257–259. DOI: [http://dx.doi.org/10.21103/Article9\(3\)\\_ShC1](http://dx.doi.org/10.21103/Article9(3)_ShC1).
10. Charyshkin A.L., Keshyan E.A. *Patent RF № 2704477*; 2019 (in Russian).

Received 12 November 2020; accepted 15 December 2020.

## Information about the authors

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

**Keshyan Erik Ashotovich**, Post-graduate Student, Chair of Faculty Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: [erik-kesh@yandex.ru](mailto:erik-kesh@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5557-1925>.

## For citation

Charyshkin A.L., Keshyan E.A. Sposob formirovaniya kolostomy u bol'nykh ostroy obturatsionnoy kischechnoy neprokhodimost'yu [Method of stoma formation in patients with acute intestinal obstruction]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 1: 98–104. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-98-104 (in Russian).

# ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.763+616-056.52+314.172

DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-105-113

## КРИТЕРИИ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТИПОВ КОНСТИТУЦИИ

А.Л. Райлян, Е.А. Томилова, Е.В. Сапоженкова, Г.Д. Галиева

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

*На методологической основе концепции типологической вариабельности физиологической индивидуальности доказано, что уровень привычной двигательной активности (ПДА) является стабильным индивидуальным и генетически запрограммированным признаком.*

*Цель работы – изучить антропометрические и липометрические показатели у женщин с нормальной и избыточной массой тела различных функциональных типов конституции.*

*Материалы и методы.* На базе клинического госпиталя «Мать и дитя» (г. Тюмень) нами был исследован уровень ПДА у 250 женщин в возрасте 18–35 лет, I–II группы здоровья, в период прегравидарной подготовки. Использован комплекс методик: определение привычной двигательной активности в течение суточного цикла (шагометрия, мобильные приложения «Здоровье» на платформах Android и Apple), определение антропометрических (длина тела, масса тела, окружность талии, объем бедер, индекс массы тела) и липометрических показателей (аппарат ультразвуковой диагностики LOGIQS8 (General Electric Co, США)), статистическая обработка.

*Результаты.* Применение математических методов позволило охарактеризовать уровень ПДА как типовой индивидуальный признак и определить три группы женщин: с низкой, средней и высокой ПДА. В данных группах на основании определения индекса массы тела и липометрии выделены две группы женщин с нормальной и избыточной массой тела. В каждой исследуемой группе в целом сохранились индивидуально-типологические особенности уровня ПДА, у женщин с избыточной массой тела отмечалось снижение суточного объема двигательной активности.

*Выводы.* Установление типового признака является основой для разработки программы коррекции двигательной активности для женщин с избыточной массой тела в период прегравидарной подготовки.

**Ключевые слова:** функциональные типы конституции, прегравидарная подготовка, избыточная масса тела.

**Введение.** Ведущей в рамках государственной программы «Развитие здравоохранения» является «Концепция предиктивной, превентивной и персонализированной медицины», которая направлена на разработку новых методов профилактики, основанных на индивидуализированном подходе. Согласно данной концепции приоритетным направлением становится определение состояния биомаркеров, выявление которых позволит дать индивидуальный прогноз развития заболевания, осуществить доклиническую минимиза-

цию его проявления и подобрать методы коррекции или лечения в соответствии с индивидуальными особенностями пациента (приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.04.2018 № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины»).

В последнее время врачи различных специальностей отмечают существенные отклонения в показателях уровня здоровья женщин репродуктивного возраста [1–3]. Распространенность избыточной массы тела у них в настоя-

щее время является одной из глобальных проблем современной медицины. Согласно статистическим данным в России около 50 % женщин имеют избыточную массу тела. Показатель по Тюмени и Тюменской области составляет 41 % [4].

Доказано, что при наличии у женщин репродуктивного возраста ожирения в 45 % случаев развиваются нарушения репродуктивной функции. У женщин с ожирением в 2–5 раз чаще возникают различные формы нарушений менструального цикла, повышается частота маточных кровотечений, патологии эндометрия, бесплодие у таких пациенток обнаруживается в 33,6 % случаев [5–7]. Повышается риск развития ряда заболеваний: чаще отмечаются нарушения жирового обмена, увеличивается вероятность развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, холецистита и холелитиаза, остеоартрита. Избыток ароматазы в жировой ткани ведет к гиперэстрогемии и увеличению частоты эстрогензависимых заболеваний (рака молочных желез, рака эндометрия, миомы матки) [8, 9].

Известно, что особое место в обосновании индивидуальной нормы занимает конституциональный подход [10, 11]. В результате проведенных лонгитюдных исследований доказано, что уровень привычной двигательной активности (ПДА) является стабильным индивидуальным признаком в каждой возрастной группе, а его суточная величина остается постоянной при длительных измерениях. Данный факт стал основополагающим для разработки концепции типологической вариабельности физиологической индивидуальности [12]. В современной литературе мы не встретили работ по изучению уровня двигательной активности у женщин репродуктивного возраста. В работах Е.М. Гиршевой и соавт. [13, 14] изучалась суточная динамика двигательной активности и психофизиологического статуса рожениц и беременных, но индивидуальных критериев по уровню двигательной активности выделено не было. В предыдущих работах нами было подтверждено, что в течение суточного и недельного циклов уровень ПДА имеет индивидуальные различия и является стабильным типовым признаком [15].

Таким образом, с целью повышения эффективности мер, направленных на поддержание репродуктивного здоровья женщин в рамках национального проекта «Демография» и «Политики прегравидарной подготовки» [16, 17], прегравидарное консультирование обязательно для всех женщин репродуктивного возраста, особенно для женщин с избыточной массой тела.

**Цель исследования.** Изучить антропометрические и липометрические показатели женщин с нормальной и избыточной массой тела различных функциональных типов конституции (ФТК).

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе клинического госпиталя «Мать и дитя» (г. Тюмень). Обследовано 250 женщин репродуктивного возраста (18–35 лет). Критерии включения: возраст 18–35 лет, период прегравидарной подготовки к первой беременности, диспансерная группа ДІ–ДІІ, индекс массы тела (ИМТ) не более 29,9 кг/м<sup>2</sup>, отсутствие бесплодия в анамнезе, наличие информированного согласия на проведение исследования.

Методологической основой проводимых исследований явилась концепция типологической вариабельности физиологической индивидуальности [12]. Для достижения поставленной цели использован комплекс методик.

Оценку уровня ПДА проводили при помощи шагометрии (мобильные приложения «Здоровье» на платформах Android и Apple). Определение функционального типа конституции осуществляли на основе показателей индивидуального объема суточного количества локомоций (СКЛ). Распределение на группы реализовывали согласно трехкомпонентной схеме на основании показателей СКЛ для данной возрастной группы [10–12]: низкая ПДА (ФТК-1) – до 6999 локомоций, средняя (ФТК-2) – от 7000 до 12 999 локомоций, высокая ПДА (ФТК-3) – свыше 13 000 локомоций в сутки.

Комплексная оценка здоровья женщин включала сбор анамнеза, определение диспансерной группы, антропометрию. Изучали следующие антропометрические параметры: длина тела (Дт, см), масса тела (Мт, кг), окру-

ность талии (ОТ, см), объем бедер (ОБ, см), индекс массы тела – отношение веса к квадрату роста (ИМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ).

Измерение толщины подкожно-жировой клетчатки (ПЖК, см) методом липометрии проводили на аппарате ультразвуковой диагностики LOGIQS8 (General Electric Co, США) при помощи высокочастотного линейного датчика (12–15 МГц) в правой боковой области живота на 3 см правее и 1 см ниже пупка.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы SPSS Statistics 17.0, рассчитывали параметрические ( $M \pm \sigma$ , t-критерий Стьюдента) и непараметрические показатели (критерий Шапиро–Уилка, Н-критерий Краскела–Уоллиса). Критический уровень значимости был принят как  $p=0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** На первом этапе исследований по данным шагометрии был изучен индивидуальный объем суточного количества локомоций. Согласно ранее проведенным исследованиям были определены нормативные величины для каждой группы обследуемых с низким, средним и высоким уровнем ПДА [12]. Результаты суточного мониторинга локомоций и применение математических методов послужили основой для выделения трех групп женщин: с низкой (ФТК-1), средней (ФТК-2) и высокой ПДА (ФТК-3). Таким образом, согласно поставленным задачам был выделен индивидуальный признак, который является основой проведения дальнейших исследований.

По данным антропометрии были определены две группы женщин: I группа (121 женщина, 52,6 %) – женщины с нормальной массой тела (ИМТ – 18,5–24,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ ), II группа (109 женщин, 47,4 %) – с избыточной (ИМТ – 25,0–29,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ ). По данным современной литературы степень ожирения оценивается по ИМТ (ВОЗ). Кроме того, есть установленные антропометрические нормы обхвата талии у мужчин и женщин (до 94 и 80 см соответственно). В полной мере оценить абсолютные и относительные значения параметров тела

можно с помощью биоимпедансной диагностической методики. Однако она является достаточно трудоемкой в плане проведения и оценки полученных результатов.

В связи с этим распределение женщин на две группы было дополнительно подтверждено методом ультразвуковой липометрии. Данный диагностический метод обладает наибольшей точностью и позволяет визуализировать измеряемые ткани. Кроме того, ультразвуковая диагностика не относится к инвазивным и дорогостоящим методикам, поэтому является доступной в клинической практике [18].

В изученной нами литературе отсутствуют данные о точных нормативных значениях толщины ПЖК. Известно, что степень выраженности ПЖК имеет гендерные особенности и у женщин составляет от 0,5 до 3,5 см и более [19]. В ходе исследования было установлено, что в I группе толщина ПЖК по данным ультразвуковой диагностики составила 0,7–2,3 см, во II группе – 2,4–3,6 см. В среднем у женщин с нормальной массой тела толщина ПЖК по данным ультразвуковой диагностики колебалась в пределах 1,2–2,3 см, а в группе с избыточной массой тела – от 2,5 до 3,2 см. Полученные данные подтвердили распределение на группы женщин с нормальной и избыточной массой тела по ИМТ. Необходимо отметить увеличение толщины ПЖК во II группе женщин по сравнению с I группой. Таким образом, данный показатель можно выделить как критерий ранней диагностики развития ожирения.

Далее согласно поставленной цели были изучены индивидуально-типологические различия суточного количества локомоций ПДА у женщин I и II групп (табл. 1).

В I группе женщин распределение по уровню ПДА выглядело следующим образом: низкая ПДА – 28,9 %, средняя ПДА – 52,1 %, высокая ПДА – 19,0 %. В группе с избыточной массой тела 33,3 % составили женщины с низкой, 50 % со средней и 16,7 % с высокой ПДА.

Таблица 1

Table 1

**Индивидуально-типологические различия суточных показателей ПДА  
у женщин с нормальной (I) и избыточной массой тела (II)**

**Individual and typological differences in HMA parameters  
in standard weight (I) and overweight (II) women**

| Группа<br>Group | Показатель<br>Parameter                 | Уровень ПДА<br>HMA level |                           |                         | Общая<br>выборка<br>Sample |
|-----------------|---|--------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|
|                 |   | Низкая ПДА<br>Low HMA    | Средняя ПДА<br>Medium HMA | Высокая ПДА<br>High HMA |                            |
| I               | n                                       | 35                       | 63                        | 23                      | 121                        |
|                 | СКЛ<br>Average number<br>of locomotions | 5375±107**               | 8741±132*                 | 13467±167*/**           | 9076±157                   |
|                 | t <sub>1</sub> ; t <sub>2</sub>         | -; 4,7                   | 5,8; 1,2                  | 9,6; 4,3                |                            |
|                 | MR                                      | 60,4                     | 31,7                      | 20,9                    |                            |
| II              | n                                       | 38                       | 57                        | 19                      | 114                        |
|                 | СКЛ<br>Average number<br>of locomotions | 4354± 123**              | 6945 ± 145*               | 10563±122*/**           | 7087±113                   |
|                 | t <sub>1</sub> ; t <sub>2</sub>         | -; 3,9                   | 5,3; 1,5                  | 10,6; 3,9               |                            |
|                 | MR                                      | 62,0                     | 28,4                      | 23,9                    |                            |

**Примечания:** 1. Доверительные коэффициенты различий: t<sub>1</sub> – с показателями группы с низким уровнем ПДА; t<sub>2</sub> – с показателями по общей выборке.

2. Статистически значимое различие параметров (p≤0,05): \* – относительно значений группы с низким уровнем ПДА; \*\* – относительно показателей общей выборки.

3. MR (Mean Rank) – сумма рангов. Далее обозначения те же.

**Notes:** 1. Confidence coefficients: t<sub>1</sub> – with parameters of the group with a low HMA level; t<sub>2</sub> – with parameters of the general sample.

2. The differences are statistically significant (p≤0.05): \* – compared to the group with a low HMA level; \*\* – compared to the general sample.

3. MR (Mean Rank) – rank sum. Hereinafter, designations are the same.

Анализ полученных результатов показал, что по сравнению с группой женщин, имеющих нормальные показатели ИМТ, во II группе отмечалось снижение суточного объема ПДА на 20 %. Результаты в целом согласуются с данными многих отечественных и зарубежных авторов об изменении двигательной активности женщин репродуктивного возраста в сторону гиподинамии. Снижение суточного объема ПДА во II группе женщин различных ФТК подтверждает, что снижение уровня двигательной активности является одним из факторов риска развития избыточ-

ной массы тела. Полученные данные дают основу для физиологической коррекции суточного объема ПДА с учетом типа конституции, т.е. в пределах своей конституциональной группы.

В ходе липометрического исследования установлены индивидуально-типологические показатели толщины подкожно-жировой клетчатки. Полученные данные представлены в табл. 2. Необходимо отметить, что в группе женщин с избыточной массой тела, по сравнению с группой женщин с нормальной массой тела, толщина ПЖК была больше.



Таблица 2

Table 2

## Показатели липометрии у женщин с нормальной и избыточной массой тела различных ФТК

## Lipometry indicators in standard weight and overweight women with various somatotypes

| Показатель<br>Parameter                       | Группа<br>Group | Стат.<br>характеристика<br>Statistical<br>characteristic | Уровень ПДА<br>HMA level |                              |                            | Общая<br>выборка<br>General<br>sample |
|---|-----------------|--|--------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|
|   |                 |  | Низкая<br>ПДА<br>Low HMA | Средняя<br>ПДА<br>Medium HMA | Высокая<br>ПДА<br>High HMA |                                       |
| Толщина<br>ПЖК, см<br>Subcutaneous<br>fat, sm | I               | n  | 35                       | 63                           | 23                         | 121                                   |
|   |                 | M±σ  | 2,16±0,27                | 1,9±0,31                     | 1,7±0,39                   | 1,95±0,34                             |
|   |                 | t <sub>1</sub> ; t <sub>2</sub>                          | -; 3,7                   | 3,8; 0,12                    | 7,6; 3,3                   |                                       |
|   |                 | MR   | 0,05                     | 0,04                         | 0,08                       | 0,03                                  |
| Толщина<br>ПЖК, см<br>Subcutaneous<br>fat, sm | II              | n  | 38                       | 57                           | 19                         | 114                                   |
|   |                 | M±σ  | 3,1±0,27                 | 2,9±0,25                     | 2,7±0,21                   | 2,92±0,28                             |
|   |                 | t <sub>1</sub> ; t <sub>2</sub>                          | -; 3,7                   | 3,8; 0,3                     | 7,9; 3,1                   |                                       |
|   |                 | MR   | 0,04                     | 0,03                         | 0,05                       | 0,03                                  |

Дополнительно во II группе обследуемых женщин была установлена взаимосвязь между показателями толщины ПЖК и уровнем ПДА: в группе с низкой ПДА  $r=0,79$ , со средней ПДА  $r=0,76$  и с высокой ПДА  $r=0,81$ . Наличие положительных корреляционных связей указывает на зависимость развития избыточной массы тела от снижения уровня двигательной активности. Таким образом, индивидуально-типологические показатели липометрии у лиц с различным уровнем ПДА могут служить критериями ранней диагностики избыточной массы тела и ожирения.

**Выводы:**

1. Установлены индивидуальные различия привычной двигательной активности у женщин 18–35 лет в период прегравидарной подготовки с выделением трех функциональных типов конституции: низкая – ФТК-1, средняя – ФТК-2, высокая – ФТК-3.

2. По данным антропометрии и липометрии выделены две группы женщин: I группа – с нормальной массой тела (ИМТ – 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>), II группа – с избыточной (ИМТ –

25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>). В группе женщин с избыточной массой тела 33,3 % составили женщины с низкой, 50 % со средней и 16,7 % с высокой ПДА. Дополнительно была выявлена взаимосвязь между показателями липометрии и объемом ПДА. Снижение суточного объема ПДА у женщин второй группы в сравнении с аналогичной конституциональной группой женщин с нормальной массой тела сочеталось с сохранением межгрупповых индивидуально-типологических различий уровня ПДА.

3. Выделены индивидуально-типологические показатели толщины подкожно-жировой клетчатки у женщин различных функциональных типов конституции: для женщин с нормальной массой тела и низкой ПДА – 2,16±0,27 см, средней ПДА – 1,9±0,31 см, высокой ПДА – 1,7±0,39 см. В группе женщин с избыточной массой тела различных функциональных типов конституции отмечалось увеличение показателей толщины ПЖК на 10 %.

4. Таким образом, комплексная оценка уровня привычной двигательной активности, антропометрических и липометрических по-

казателей у здоровых женщин позволяет на практике реализовать индивидуальный подход к оценке избыточной массы тела и подбирать физиологические методы коррекции. Установление индивидуально-типологических

особенностей по изученным показателям дает возможность прогностической оценки отклонений как физиологической зоны формирования групп риска по развитию избыточной массы тела и ожирения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Баймусаева А.М., Демеева Н.М., Сериккызы С., Хасенова А.К. Течение беременности и родов, перинатальные исходы у женщин с ожирением. Научный аспект. 2019; 8 (1): 940–947.
2. Сметанина С.А., Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Гириш Я.В. Ожирение у матери и метаболические нарушения у потомства: возможные влияния. Бюллетень сибирской медицины. 2018; 17 (2): 93–99.
3. Демидова Т.Ю., Кузнецова А.Г. Изучение взаимосвязи исходной массы тела с гестационным увеличением у родильниц и ее влияние на течение беременности, исходы родов и риски для плода. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019; 8 (32); (27): 103–106.
4. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (6): 123–130.
5. Лукаш Е.Е., Джамал Х. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017; 4 (2): 84–87.
6. Елагин И.Б., Оразов М.Р., Харнас С.С., Хамошина М.Б., Токтар Л.Р., Барсегян Л.К., Орехов Р.Е. Патогенез нарушений репродуктивного здоровья у женщин, страдающих морбидным ожирением. Московский хирургический журнал. 2019; 2 (66): 43–52.
7. Silvestris E., de Pergola G., Rosania R. Obesity as disruptor of the female fertility. Reprod. Biol. Endocrinol. 2018; 16: 22. DOI: DOI.org/10.1186/s12958-018-0336-z.
8. Баклаева Т.Б., Василькова Т.Н., Чабанова Н.Б., Василькова Г.А. Особенности адипоцитокинового профиля у больных ожирением с различным типом депонирования жировой ткани. Медицинская наука и образование Урала. 2019; 20 (4); (100): 11–14.
9. Aldo Giudice, Antonio Barbieri, Sabrina Bimonte, Marco Cascella, Arturo Cuomo, Anna Crispo, Giovanni D'Arena, Massimiliano Galdiero, Maria Elena Della Pepa, Gerardo Botti, Michele Caraglia, Mario Capunzo, Claudio Arra, Maurizio Montella. Dissecting the prevention of estrogen-dependent breast carcinogenesis through Nrf2-dependent and independent mechanisms. OncoTargets and Therapy. 2019; 12: 4937–4953.
10. Kolpakov V.V., Bespalova T.V., Tomilova E.A., Larkina N.Y., Mamchits E.V., Chernogrivova M.O., Kopytov A.A. Functional reserves and adaptive capacity of subjects with different levels of habitual physical activity. Human Physiology. 2011; 37 (1): 93–104.
11. Kolpakov V.V., Bespalova T.V., Bragin A.V. The Concept of Typological Variability of Physiological Individuality: II. Somatotype Heterogeneity of Population Groups Differing in Habitual Physical Activity. Human Physiology. 2009; 35 (1): 66–73.
12. Беспалова Т.В., Корчин В.И., Колпаков В.В. Региональные особенности внутривнутрипопуляционного разнообразия привычной двигательной активности и ее роль в оценке физиологической нормы и донозологической диагностики: монография. Ханты-Мансийск; Тюмень: Печатник; 2012. 173.
13. Гиршева Е.М. Циркадианные особенности психофизиологического статуса и двигательной активности у беременных и родильниц в перинатальном периоде. Вестник Курганского государственного университета. Сер. Физиология, психология и медицина. 2016; 2 (41): 98–102.
14. Гиршева Е.М., Ерохин Е.М. Суточная динамика двигательной активности и особенности психофизиологического статуса у беременных и родильниц в перинатальном периоде. Современные проблемы науки и образования. 2015; 5: 119.
15. Райлян А.Л., Гордийчук С.Н., Томилова Е.А., Самсонов Н.С. Конституциональный подход к физиологическому обоснованию двигательной активности у беременных с избыточной массой тела. Медицинская наука и образование Урала. 2018; 19 (3); (95): 63–66.
16. Preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity. Meeting report and

- packages of interventions: WHO HQ, February 2012. URL: [www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents) (дата обращения: 15.03.2020).
17. Бахарева И.В. Современная прегравидарная подготовка: комплексный подход. РМЖ. Мать и дитя. 2017; 25 (12): 889–894.
18. Чибулаева Е.В. Применение ультразвуковой диагностики в липометрии и взаимосвязь ее показателей с объемом привычной двигательной активности. Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова. Воронеж; 2017: 243–245.
19. Сакибаев К.Ш., Джаналиев Б.Р., Джумаева Л.М., Ташматова Н.М., Пирматова А.К., Эргешова А.М., Ашимов У.А., Алимбекова А.А. Особенности размеров кожно-жировых складок конечностей у женщин разной конституции. Современные проблемы науки и образования. 2019; 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28736> (дата обращения: 15.03.2020).

Поступила в редакцию 09.09.2020; принята 24.12.2020.

### Коллектив авторов

**Райлян Александра Ливиевна** – очный аспирант кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; врач-репродуктолог, клинический госпиталь «Мать и дитя». 625046, Россия, г. Тюмень, ул. Семовских, 20; e-mail: [railyanal@mail.ru](mailto:railyanal@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7844-1680>.

**Томилова Евгения Александровна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: [tomilovaea@mail.ru](mailto:tomilovaea@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1101-7628>.

**Сапоженкова Екатерина Валерьевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: [ekaterina\\_chibulaeva@mail.ru](mailto:ekaterina_chibulaeva@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2253-2297>.

**Галиева Гузель Дарвиновна** – ординатор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: [ggalieva7@gmail.com](mailto:ggalieva7@gmail.com), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1097-535X>.

### Образец цитирования

Райлян А.Л., Томилова Е.А., Сапоженкова Е.В., Галиева Г.Д. Критерии комплексной оценки избыточной массы тела у женщин различных функциональных типов конституции. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 1: 105–113. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-105-113.

## CRITERIA FOR COMPREHENSIVE OVERWEIGHT ASSESSMENT IN WOMEN WITH DIFFERENT SOMATOTYPES

A.L. Raylyan, E.A. Tomilova, E.V. Sapozhenkova, G.D. Galieva

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

*Using the methodological basis of typological variability concept of physiological individuality, it has been proved that the level of habitual motor activity (HMA) is a stable individual and genetically programmed trait.*

*The purpose of the work is to study anthropometric and lipometric parameters in standard weight and overweight women with different somatotypes.*

*Materials and Methods. We examined 250 women, aged 18–35, belonging to health groups 1–2. All the trial subjects were the patients of clinical hospital "Mother and Child" (Tyumen). We studied their HMA level during the preconception period. A set of methods was used: determination of habitual physical activity during the daily (pedometry, mobile applications "Health" on Android and Apple platforms), anthropometric (body length, body weight, waist circumference, hip volume, body mass index) and lipometric indicators (ultrasound diagnostic apparatus LOGIQS8 (General Electric Co, USA)), statistical processing.*

*Results. Mathematical methods made it possible to characterize the HMA level as a typical individual feature and to identify three groups of women: with low, medium and high HMA. In these groups, according to body mass index and lipometry, two groups of women were identified: women with standard weight and overweight. In each study group, there remained individual and typological HMA characteristics. Overweight women demonstrated a decrease in the daily motor activity.*

*Conclusion. The establishment of a typical characteristic is the basis for the development of a corrective motor activity program for overweight women during the preconception period.*

**Keywords:** functional somatotypes, preconception period, overweight.

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

## References

1. Baymusaeva A.M., Demeeva N.M., Cepikkyzy S., Khasanova A.K. Techenie beremennosti i rodov, perinatal'nye iskhody u zhenshchin s ozhireniem [Pregnancy and childbirth, perinatal outcomes in obese women]. *Nauchnyy aspekt*. 2019; 8 (1): 940–947 (in Russian).
2. Smetanina S.A., Suplotova L.A., Khramova E.B., Girsh Ya.V. Ozhirenie u materi i metabolicheskie narusheniya u potomstva: vozmozhnye vliyaniya [Maternal obesity and metabolic disturbances in offspring: possible effects]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2018; 17 (2): 93–99 (in Russian).
3. Demidova T.Yu., Kuznetsova A.G. Izuchenie vzaimosvyazi iskhodnoy massy tela s gestatsionnym uvelicheniem u rodil'nits i ee vliyanie na techenie beremennosti, iskhody rodov i riski dlya ploda [Correlation between baseline body weight and gestational increase in parturient women and its impact on pregnancy, labor outcome and fetus risks]. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019; 8 (32): 103–106 (in Russian).
4. Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Imaeva A.E. Ozhirenie v rossiyskoy populyatsii – rasprostranennost' i assotsiatsii s faktorami riska khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy [Obesity in Russian population: prevalence and correlation with risk factors for chronic non-communicable diseases]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2018; 23 (6): 123–130 (in Russian).
5. Lukash E.E., Dzhamal Kh. Ozhirenie i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny [Obesity and reproductive health in women]. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2017; 4 (2): 84–87 (in Russian).
6. Elagin I.B., Orazov M.R., Kharnas S.S., Khamoshina M.B., Toktar L.R., Barsegyan L.K., Orekhov R.E. Patogenez narusheniy reproduktivnogo zdorov'ya u zhenshchin, stradayushchikh morbidnym ozhireniem [Pathogenesis of reproductive health disorders in women suffering from morbid obesity]. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal*. 2019; 2 (66): 43–52 (in Russian).
7. Silvestris E., de Pergola G., Rosania R. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2018; 16: 22. DOI: DOI.org/10.1186/s12958-018-0336-z.
8. Baklaeva T.B., Vasil'kova T.N., Chabanova N.B., Vasil'kova G.A. Osobennosti adipotsitokinovogo profilya u bol'nykh ozhireniem s razlichnym tipom deponirovaniya zhirovoy tkani [Adipocytokine profile in obese patients with different types of adipose tissue deposition]. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2019; 20 (4); (100): 11–14 (in Russian).
9. Aldo Giudice, Antonio Barbieri, Sabrina Bimonte, Marco Cascella, Arturo Cuomo, Anna Crispo, Giovanni D'Arena, Massimiliano Galdiero, Maria Elena Della Pepa, Gerardo Botti, Michele Caraglia, Mario Capunzo, Claudio Arra, Maurizio Montella. Dissecting the prevention of estrogen-dependent breast carcinogenesis through Nrf2-dependent and independent mechanisms. *OncoTargets and Therapy*. 2019; 12: 4937–4953.
10. Kolpakov V.V., Bespalova T.V., Tomilova E.A., Larkina N.Y., Mamchits E.V., Chernogrivova M.O., Kopytov A.A. Functional reserves and adaptive capacity of subjects with different levels of habitual physical activity. *Human Physiology*. 2011; 37 (1): 93–104.
11. Kolpakov V.V., Bespalova T.V., Bragin A.V. The Concept of Typological Variability of Physiological Individuality: II. Somatotype Heterogeneity of Population Groups Differing in Habitual Physical Activity. *Human Physiology*. 2009; 35 (1): 66–73.
12. Bespalova T.V., Korchin V.I., Kolpakov V.V. Regional'nye osobennosti vnutripopulyatsionnogo raznoobraziya privychnoy dvigatel'noy aktivnosti i ee rol' v otsenke fiziologicheskoy normy i donozo-logicheskoy diagnostiki: monografiya [Regional characteristics of intrapopulation diversity of habitual

- motor activity and its role in the assessment of physiological norm and prenatal diagnostics: monograph]. Khanty-Mansiysk; Tyumen': Pechatnik; 2012. 173 (in Russian).
13. Girsheva E.M. Tsirkadiannye osobennosti psikhofiziologicheskogo statusa i dvigatel'noy aktivnosti u beremennykh i rodil'nits v perinatal'nom periode [Circadian characteristics of psychophysiological status and physical activity in pregnant women and new mothers during the perinatal period]. *Vestnik Kurganskogo gosudarstvennogo universiteta Ser. Fiziologiya, psikhologiya i meditsina*. 2016; 2 (41): 98–102 (in Russian).
  14. Girsheva E.M., Erokhin E.M. Sutochnaya dinamika dvigatel'noy aktivnosti i osobennosti psikhofiziologicheskogo statusa u beremennykh i rodil'nits v perinatal'nom periode [Diurnal dynamics of motor activity and peculiarities of psychophysiological status in pregnant women and new mothers during the perinatal period]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 5: 119 (in Russian).
  15. Raylyan A.L., Gordiyuk S.N., Tomilova E.A., Samsonov N.S. Konstitutsional'nyy podkhod k fiziologicheskomu obosnovaniyu dvigatel'noy aktivnosti u beremennykh s izbytochnoy massy tela [Statistical approach to the physiological substantiation of motor activity in overweight pregnant women]. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2018; 19 (3); (95): 63–66 (in Russian).
  16. *Preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity. Meeting report and packages of interventions: WHO HQ, February 2012*. Available at: [www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents) (accessed: 15.03.2020).
  17. Bakhareva I.V. Sovremennaya pregravidarnaya podgotovka: kompleksnyy podkhod [Modern preconception period: Integrated approach]. *RMZh. Mat' i ditya*. 2017; 25 (12): 889–894 (in Russian).
  18. Chibulaeva E.V. Primenenie ul'trazvukovoy diagnostiki v lipometrii i vzaimosvyaz' ee pokazateley s ob'emom privychnoy dvigatel'noy aktivnosti [Ultrasound diagnostics in lipometry and its correlation with habitual motor activity]. *Materialy XXIII s"ezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova* [Proceedings of the 23<sup>rd</sup> Congress of the Physiological Society named after I.P. Pavlov]. Voronezh; 2017: 243–245 (in Russian).
  19. Sakibaev K.Sh., Dzhanaliev B.R., Dzhumaeva L.M., Tashmatova N.M., Pirmatova A.K., Ergeshova A.M., Ashimov U.A., Alimbekova A.A. Osobennosti razmerov kozhno-zhirovnykh skladok konechnostey u zhenshin raznoy konstitutsii [Size of skin fat folds of the limbs in women of different somatotypes]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 2. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28736> (accessed: 15.03.2020) (in Russian).

Received 09 September 2020; accepted 24 December 2020.

#### Information about the authors

**Raylyan Aleksandra Livieva**, Postgraduate Student, Chair of Normal Physiology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., Odessa, 54; Reproductive Physician, Clinical Hospital "Mother and Child". 625046, Russia, Tyumen, Semovskikh St., 20; e-mail: [railyanal@mail.ru](mailto:railyanal@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7844-1680>.

**Tomilova Evgeniya Aleksandrovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Normal Physiology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: [tomilovaea@mail.ru](mailto:tomilovaea@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1101-7628>.

**Sapozhenkova Ekaterina Valer'evna**, Candidate of Sciences (Medicine), Assistant Lecturer, Chair of Normal Physiology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: [ekaterina\\_chibulaeva@mail.ru](mailto:ekaterina_chibulaeva@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2253-2297>.

**Galieva Guzel' Darvinovna**, Resident Physician, Chair of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya St., 54; e-mail: [ggalieva7@gmail.com](mailto:ggalieva7@gmail.com), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1097-535X>.

#### For citation

Raylyan A.L., Tomilova E.A., Sapozhenkova E.V., Galieva G.D. Kriterii kompleksnoy otsenki izbytochnoy massy tela u zhenshin razlichnykh funktsional'nykh tipov konstitutsii [Criteria for comprehensive overweight assessment in women with different somatotypes]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 1: 105–113. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-105-113 (in Russian).

УДК 612.821.1

DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-114-122

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ШКОЛЬНИКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ОНЛАЙН-ПОВЕДЕНИЯ

С.П. Кеберле<sup>1</sup>, А.А. Селина<sup>1</sup>, О.В. Чудинова<sup>1</sup>, Л.С. Эверт<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», г. Абакан, Россия;

<sup>2</sup> ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр  
Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

*Современное общество уже невозможно представить без Интернета. С каждым годом количество его пользователей увеличивается, в деятельность в сети Интернет вовлекаются все возрастные слои населения. Но наряду с достоинствами имеет место и негативное последствие распространения Интернета по миру – развитие сверхувлеченности сетью Интернет (интернет-зависимости), которая наиболее часто возникает в подростковом возрасте, отрицательно сказываясь на здоровье подростков.*

*Цель. Определить особенности функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) у школьников с различными видами онлайн-поведения по параметрам простой зрительно-моторной реакции.*

*Материалы и методы. Обследовано 202 школьника в возрасте 12–17 лет, проживающих в г. Абакан (Республика Хакасия). Для определения вида онлайн-поведения применяли адаптированную В.Л. Малыгиным и К.А. Феклисовым шкалу интернет-зависимости Чена (тест CIAS). Для оценки функционального состояния ЦНС использовали тест простой зрительно-моторной реакции с помощью аппаратно-программного комплекса УПФТ-1/30 «Психофизиолог». Статистическую обработку данных проводили с применением методов непараметрической статистики: критерия  $\chi^2$  Пирсона для качественных показателей и U-критерия Манна-Уитни для количественных. Результаты. Полученные данные показали, что у школьников с различными видами онлайн-поведения преобладает удовлетворительное функциональное состояние ЦНС. При этом среди школьников с патологическим использованием Интернетом (интернет-зависимостью) имеется тенденция к ухудшению значений по отдельным показателям сенсомоторного теста по сравнению со школьниками с адаптивным и неадаптивным использованием Интернетом, что проявляется снижением концентрации и устойчивости внимания (по уровню безошибочности и стабильности), замедлением реакций (по уровню быстродействия).*

*Выводы. Результаты исследования указывают на преобладание процессов торможения в ЦНС, состояние утомления, снижение психической работоспособности и когнитивной деятельности у школьников с интернет-зависимостью, несмотря на удовлетворительное значение функционального состояния ЦНС.*

**Ключевые слова:** функциональное состояние центральной нервной системы, интернет-зависимость, зрительно-моторные реакции, школьники.

**Введение.** В современном мире как в профессиональной, так и в повседневной жизни используется Интернет. Несмотря на все технологические преимущества Интернета, его стремительное вторжение в повседневную жизнь принесло с собой целый ряд побочных эффектов [1]. Проблемное (патологическое) использование Интернета, которое характеризуется непреодолимой тягой и поглощенностью, приводит к дистрессу и ухудшению здоровья человека, как психического, так и соматического, нарушению социальной адапта-

ции, возникновению психосоматических расстройств [2–4].

Наиболее опасным для формирования патологического использования Интернета (или интернет-зависимости) является подростковый период, так как именно в этом возрасте чаще всего пользуются интернет-услугами для игровых, учебных и других целей [5, 6]. Однако исследований, посвященных оценке влияния онлайн-поведения на деятельность центральной нервной системы (ЦНС), крайне мало [2–5, 7]. В связи с этим изучение влияния

патологического использования Интернета на здоровье школьников средних и старших классов представляет значительный интерес.

Уровень функционирования ЦНС в целом и всех ее параметров по отдельности входит в число ведущих показателей, определяющих эффективность любой деятельности человека [8]. На сегодняшний день существует несколько способов оценки функционального состояния ЦНС. Наиболее простым методом, основанным на объективных параметрах, является оценка результативности выполнения сенсомоторных реакций (СМР) [9].

**Цель исследования.** Определить особенности функционального состояния ЦНС у школьников с различными видами онлайн-поведения.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали школьники 12–17 лет (обоих полов) – учащиеся общеобразовательных учреждений г. Абакан (Республика Хакасия). Общее число обследованных составило 202 чел. (медиана возраста – 14,5 (12–17) года). Исследование проведено с письменного информированного согласия родителей/опекунов школьников 12–14 лет и самих школьников 15–17 лет, в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Первым этапом исследования являлось определение вида онлайн-поведения школьников при помощи адаптированной В.Л. Малыгиным и К.А. Феклисовым шкалы интернет-зависимости Чена (тест CIAS) [7].

На основании полученных с помощью теста CIAS данных было сформировано три группы обследуемых: 1-я группа – школьники с адаптивным использованием Интернетом (АПИ), с минимальным риском возникновения интернет-зависимости; 2-я группа – школьники с неадаптивным использованием Интернетом (НПИ); 3-я группа – школьники с патологическим использованием Интернетом (ППИ), т.е. с интернет-зависимостью.

На втором этапе исследования производили определение функционального состояния ЦНС у школьников с различными видами онлайн-поведения при помощи простой сенсомоторной реакции на зрительную стимуляцию с использованием аппаратно-программ-

ного комплекса УПФТ-1/30 «Психофизиолог» [10]. Для оценки функционального состояния ЦНС определяли среднее время ответной реакции (уровень быстродействия) и его среднеквадратическое отклонение (уровень стабильности). Также был предусмотрен расчет интегральных оценок, которые отражают уровень безошибочности и уровень сенсомоторных реакций (уровень активации ЦНС). Все уровни были распределены по шкале от «низкого» (нулевого и первого) до «высокого» (пятого).

Статистическую обработку результатов проводили с применением методов непараметрической статистики в программах Microsoft Excel и Statistica 8.0. Результаты качественных показателей представляли в виде относительных (в процентах) частот. Оценку значимости различий качественных признаков проводили по критерию  $\chi^2$  Пирсона для многопольных таблиц. Количественные показатели представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ). Статистическую значимость различий количественных признаков оценивали с использованием U-критерия Манна–Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Проведенный анализ шкальных оценок теста CIAS показал, что для 35,15 % (71/202) школьников характерно адаптивное пользование Интернетом; для 52,97 % (107/202) обследованных – неадаптивное пользование; для 11,88 % (24/202) – патологическое.

Одним из важных параметров оптимального функционирования ЦНС, от которого зависит способность адаптироваться к условиям окружающей среды, является исходный уровень ее активации [9]. Уровень активации ЦНС определяется показателем среднего времени ответной реакции и его среднеквадратическим отклонением. Согласно полученным данным у большинства школьников во всех группах обследования регистрировался средний (третий) уровень активации ЦНС: в 1-й группе – у 52,11 % (37/71); во 2-й группе – у 45,79 % (49/107); в 3-й группе – у 41,67 % (10/24) школьников. Различия между сравниваемыми группами были статистически незначимыми (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

**Уровень активации ЦНС у школьников с различными видами онлайн-поведения  
по данным простой зрительно-моторной реакции**

**CNS activation in students with various online behavioral patterns  
according to a simple visual-motor reaction**

| Уровень активации ЦНС<br>CNS activation | 1-я группа (АПИ)<br>Group 1<br>(adaptive Internet users) |       | 2-я группа (НПИ)<br>Group 2<br>(non-adaptive Internet users) |       | 3-я группа (ППИ)<br>Group 3<br>(pathological Internet users) |       | p     |
|---|--|-------|--|-------|--|-------|-------|
|   | абс.<br>abs.   | %     | абс.<br>abs.   | %     | абс.<br>abs.   | %     |       |
| 0                                       | 10   | 14,08 | 8  | 7,48  | 3  | 12,50 | >0,05 |
| 1                                       | 8  | 11,72 | 24   | 22,34 | 6  | 25,00 |       |
| 2                                       | 12   | 16,90 | 17   | 15,87 | 4  | 16,67 |       |
| 3                                       | 37   | 52,11 | 49   | 45,79 | 10   | 41,67 |       |
| 4                                       | 4  | 5,63  | 7  | 6,54  | 1  | 4,17  |       |
| 5                                       | 0  | 0     | 2  | 1,87  | 0  | 0     |       |
| Всего, чел.<br>Total,<br>persons        | 71   |       | 107  |       | 24   |       |       |

**Примечание.** p – уровень статистически значимых различий между обследуемыми группами (по критерию  $\chi^2$  Пирсона).

**Note.** p – the level of statistically significant differences between the study groups (according to Pearson's chi-squared test).

Уровень безошибочности сенсомоторных реакций (оценивается по суммарному количеству допущенных ошибок) связан с концентрацией внимания [11]. По результатам сравнительного анализа уровня безошибочности у школьников с различными видами онлайн-поведения установлено, что данный показатель, а следовательно, и связанная с ним концентрация внимания, был ниже у обследуемых третьей группы – с патологическим использованием Интернетом (интернет-зависимым поведением). Различия между сравниваемыми группами были статистически незначимыми:  $p_{1-2}=0,287$ ,  $p_{1-3}=0,362$ ,  $p_{2-3}=0,076$  (табл. 2). Наличие сниженной концентрации внимания у подростков с интернет-зависимым поведением также подтверждается в нейropsychологических исследованиях [12].

Уровень стабильности реакции, оценивающийся по среднеквадратичному отклонению (СКО) времени реакции и зависящий от показателя среднего времени реакции, указывает на устойчивость регуляторных механизмов и уравновешенность нервных процессов [10, 13]. Низкие значения этого показателя свидетельствуют об уравновешенности нервных процессов, высокие – об их неуравновешенности. Неуравновешенность нервных процессов может привести к снижению концентрации и устойчивости внимания [13]. Анализ уровня стабильности реакции в группах школьников с различными видами онлайн-поведения показал, что все обследуемые имеют средний уровень стабильности реакции. Однако следует учитывать, что в группе школьников с интернет-зависимым поведением данный показатель



принимает более высокие значения, что указывает на меньшую уравновешенность нервных процессов. Различия между сравниваемыми группами были статистически незначимыми:  $p_{1-2}=0,662$ ,  $p_{1-3}=0,253$ ,  $p_{2-3}=0,150$  (табл. 2).

Уровень быстродействия, который определяется средним временем ответной реакции (СВР), свидетельствует о подвижности нервных процессов и скорости реагирования, имеющих большое значение для выполнения работы в условиях, требующих экстренного переключения действий и быстрой поочередной смены возбудительного и тормозного процессов [8, 13]. Высокая подвижность нервных процессов сопровождается оптимальным те-

чением адаптационных процессов, большей устойчивостью к воздействию стрессорных факторов [13]. Среди обследуемых первых двух групп отмечался средний уровень быстродействия, у школьников 3-й группы с патологическим использованием Интернетом – уровень ниже среднего (второй). Полученные данные по показателю быстродействия у школьников 3-й группы указывают на преобладание процессов торможения в ЦНС, состояние утомления, что ведет к замедлению реагирования на стимулирующие воздействия. Достоверно значимых различий между группами обследованных выявлено не было:  $p_{1-2}=0,728$ ,  $p_{1-3}=0,560$ ,  $p_{2-3}=0,355$  (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

**Показатели простой зрительно-моторной реакции у школьников с различными видами онлайн-поведения (Me (Q25–Q75))**

**Simple visual-motor reaction in students with various online behavioral patterns (Me (Q25–Q75))**

| Показатель<br>Indicator                                      | 1-я группа (АПИ)<br>Group 1<br>(adaptive<br>Internet users) | 2-я группа (НПИ)<br>Group 2<br>(non-adaptive<br>Internet users) | 3-я группа (ППИ)<br>Group 3<br>(pathological<br>Internet users) | $p_{1-2}$ | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ |
|--|---|---|---|-----------|-----------|-----------|
| Суммарное<br>число ошибок<br>Total error level               | 0,5<br>(0,0–1,5)  | 0<br>(0,0–1,0)  | 1,0<br>(0,0–2,0)  | 0,287     | 0,362     | 0,076     |
| Среднее время<br>реакции, мс<br>Average<br>response time, ms | 251,0<br>(232,0–281,5)                                      | 252,0<br>(226,0–292,0)  | 259,0<br>(239,0–316,0)  | 0,728     | 0,560     | 0,355     |
| СКО времени<br>реакций, мс<br>SD in response<br>time, ms     | 55,0<br>(40,5–78,5)   | 52,0<br>(37,0–79,0)   | 63,0<br>(45,0–101,0)  | 0,662     | 0,253     | 0,150     |

**Примечание.**  $p_{1-2}$  – уровень статистически значимых различий между 1-й (АПИ) и 2-й (НПИ) группами;  $p_{1-3}$  – уровень статистически значимых различий между 1-й (АПИ) и 3-й (ППИ) группами;  $p_{2-3}$  – уровень статистически значимых различий между 2-й (НПИ) и 3-й (ППИ) группами.

**Note.**  $p_{1-2}$  – the level of statistically significant differences between the Group 1 (adaptive Internet users) and Group 2 (non-adaptive Internet users);  $p_{1-3}$  – the level of statistically significant differences between the Group 1 (adaptive Internet users) and Group 3 (pathological Internet users);  $p_{2-3}$  – the level of statistically significant differences between the Group 2 (non-adaptive Internet users) and Group 3 (pathological Internet users).

Функциональное состояние ЦНС зависит от уровня ее активации. Оптимальное значение функционального состояния ЦНС соответствует высокому и выше среднего уровням

активации ЦНС, удовлетворительное – среднему и ниже среднего, неудовлетворительное – низкому. Оценка функционального состояния ЦНС школьников с различными видами он-

лайн-поведения на основе результатов теста простой зрительно-моторной реакции позволила установить, что во всех исследованных группах большинство школьников имели удовлетворительное функциональное состояние

ЦНС: в 1-й группе – 67,61 % (48/71), во 2-й – 60,75 % (65/107), в 3-й – 58,33 % (14/24) обследованных. Выявленные различия между группами не достигали уровня статистической значимости, что иллюстрирует табл. 3.

Таблица 3

Table 3

**Функциональное состояние ЦНС у школьников с различными видами онлайн-поведения по данным простой зрительно-моторной реакции**

**Functional state of the central nervous system in students with various online behavioral patterns according to a simple visual-motor reaction**

| Функциональное состояние ЦНС<br>Functional state of the CNS | 1-я группа (АПИ), %<br>Group 1<br>(adaptive Internet users), % | 2-я группа (НПИ), %<br>Group 2<br>(non-adaptive Internet users), % | 3-я группа (ППИ), %<br>Group 3<br>(pathological Internet users), % | p     |
|---|--|--|--|-------|
| Неудовлетворительное<br>Poor                                | 26,76  | 30,84  | 37,50  | >0,05 |
| Удовлетворительное<br>Good                                  | 67,61  | 60,75  | 58,33  |       |
| Оптимальное<br>Optimal                                      | 5,63   | 8,41   | 4,17   |       |

**Примечание.** p – уровень статистически значимых различий между обследуемыми группами (по критерию  $\chi^2$  Пирсона).

**Note.** p – the level of statistically significant differences between the study groups (according to Pearson's chi-squared test).

**Заключение.** Таким образом, у школьников с различными видами онлайн-поведения преобладает удовлетворительное функциональное состояние ЦНС. В то же время выявлены тенденции к ухудшению значений ряда показателей простой зрительно-моторной реакции у школьников с патологическим использованием Интернетом (интернет-зависимым поведением): снижению концентрации и устойчивости внимания (по уровню безошибочности и стабильности), замедлению простых зрительно-моторных реакций (по уровню быстродействия). Эти данные указывают на преобладание процессов торможения в центральной нервной системе, состояние утомления, снижение умственной работоспособности и когнитивной деятельности [13] у школьников с интернет-зависимым поведе-

нием, несмотря на удовлетворительное функциональное состояние центральной нервной системы. Наши данные согласуются с результатами исследования, демонстрирующими наличие морфологических изменений в областях мозга, отвечающих за внимание, память, обработку слуховых, зрительных, сенсомоторных стимулов и сенсорно-моторную координацию у подростков с игровой интернет-зависимостью [14]. Полученные результаты доказывают актуальность проблемы патологического использования Интернетом и его влияния на здоровье в исследуемом онтогенетическом периоде, а также свидетельствуют о важности ее дальнейшего изучения в целях оптимизации мероприятий профилактической и коррекционной направленности в подростковой и юношеской популяции пользователей Интернета.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Еникеев А.А. Ассоциации психосоматических расстройств с различными видами онлайн-поведения у подростков Центральной Сибири (на примере г. Красноярск). В кн.: Вопросы современной науки. Москва: Интернаука; 2019; 46: 202.
2. Weinstein A. Internet Addiction: diagnosis, comorbidity and treatment. Med. Psicol. Ross. 2015; 4 (33): 3. URL: [http://mprj.ru/archiv\\_global/2015\\_4\\_33/nomer05.php#russian](http://mprj.ru/archiv_global/2015_4_33/nomer05.php#russian) (дата обращения: 23.01.2020).
3. Семенова Н.Б., Тереженко С.Ю., Эверт Л.С., Зайцева О.И., Шубина М.В. Распространенность интернет-зависимости у подростков Центральной Сибири. Здравоохранение Российской Федерации. 2020; 64 (1): 36–44.
4. Эверт Л.С., Тереженко С.Ю., Зайцева О.И., Семенова Н.Б., Шубина М.В. Психосоматическая коморбидность у подростков Красноярск с различными видами онлайн-поведения. Профилактическая медицина. 2020; 23 (2): 78–84.
5. Антоненко А.А. Интернет-зависимость подростков от компьютерных игр и онлайн-общения: клиникопсихологические особенности и профилактика: автореф. дис. ... канд. психол. наук. Москва; 2014. 20.
6. Окунева Л.И. Факторы, обуславливающие формирование кибераддикции у подростков. Педагогическое образование в России. 2016; 2: 157–162.
7. Малыгин В.Л., Меркурьева Ю.А., Краснов И.О. Нейропсихологические особенности как факторы риска формирования интернет-зависимого поведения у подростков. Медицинская психология в России. 2015; 4 (33): 12. URL: [http://mprj.ru/archive\\_global/2015\\_4\\_33/nomer04.php](http://mprj.ru/archive_global/2015_4_33/nomer04.php) (дата обращения: 23.10.2020).
8. Гиндюк А. Особенности психофизиологических реакций инвалидов по слуху в связи с факторной нагрузкой производственной среды. Наука и инновации. 2014; 7 (137): 65–68.
9. ШUTOва С.В., Муравьева И.В. Сенсомоторные реакции как характеристика функционального состояния ЦНС. Вестник ТГУ. 2013; 18 (5): 2831–2840.
10. Устройство психофизиологического тестирования УПФТ-1/30 «Психофизиолог»: методический справочник. Таганрог: НПКФ «Медиком МТД»; 2015. 124.
11. Нехорошкова А.Н., Грибанова А.В., Депутат И.С. Сенсомоторные реакции в психофизиологических исследованиях (обзор). Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Сер. Медико-биологические науки. 2015; 1: 38–48.
12. Малыгин В.Л., Феклисов К.А. Интернет-зависимое поведение. Критерии и методы диагностики: учебное пособие. Москва: МГМСУ; 2011. 32.
13. Николаева Е.Н., Гуляева Н.А., Колосова О.Н. Оценка функционального состояния ЦНС по параметрам зрительно-моторной реакции у подростков. Здоровье и образование в XXI веке. 2018; 20 (9): 32–36.
14. Weinstein Aviv. New developments on the neurobiological and pharmaco-genetic mechanisms underlying internet and videogame addiction. American Journal on Addictions. 2015; 24 (2): 117–125.

Поступила в редакцию 19.01.2021; принята 08.03.2021.

## Авторский коллектив

**Кеберле Софья Петровна** – студентка 6 курса специальности «Лечебное дело», ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова». 655017, Россия, г. Абакан, ул. Ленина, 92/1; e-mail: keberle97@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1736-9352>.

**Селина Александра Александровна** – студентка 6 курса специальности «Лечебное дело», ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова». 655017, Россия, г. Абакан, ул. Ленина, 92/1; e-mail: aleksa.selina@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5078-0189>.

**Чудинова Ольга Владимировна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры фундаментальной медицины и гигиены, ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова». 655017, Россия, г. Абакан, ул. Ленина, 92/1; e-mail: chudinova\_olga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2659-1593>.

**Эверт Лидия Семеновна** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук». 660036, Россия, г. Красноярск, ул. Академгородок, 50; профессор кафедры общепрофессиональных дисциплин, ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова». 655017, Россия, г. Абакан, ул. Ленина, 92/1; e-mail: lidiya\_evert@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0665-7428>.

#### Образец цитирования

Кеберле С.П., Селина А.А., Чудинова О.В., Эверт Л.С. Функциональное состояние центральной нервной системы у школьников с различными видами онлайн-поведения. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 1: 114–122. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-114-122.

## FUNCTIONAL STATE OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN STUDENTS WITH VARIOUS ONLINE BEHAVIORAL PATTERNS

S.P. Keberle<sup>1</sup>, A.A. Selina<sup>1</sup>, O.V. Chudinova<sup>1</sup>, L.S. Evert<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Khakass State University named after N.F. Katanov, Abakan, Russia;

<sup>2</sup> Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center,  
Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia

*The life of any modern society without the Internet is impossible. Every year the number of Internet users is increasing, as men and women of all ages and nationalities surf the net. However, along with the advantages, there are also negative moments of worldwide Internet growth, e.g. Internet addiction. Many adolescents are becoming netaholics, and it is evident that the Internet undermines their health.*

*The aim of the study is to determine the functional state of the central nervous system (CNS) in students with various online behavior patterns according to a simple visual-motor reaction.*

*Materials and Methods. The authors examined 202 students, aged 12–17, living in the city of Abakan (Republic of Khakassia). We used Chen Internet Addiction Scale (CIAS) adapted by V.L. Malygin and K.A. Feklisov to determine the online behavior pattern. A simple visual-motor reaction test was used to assess the functional state of the central nervous system. The test was performed on the Psychophysiological testing device-1/30 "Psychophysilogist", a hardware-software complex. Nonparametric statistics was used for data processing: Pearson's chi-square test was applied for qualitative indicators and the Mann-Whitney U-test – for quantitative ones.*

*Results. The data obtained showed that a good functional state of the central nervous system prevails in students with various online behavior patterns. At the same time, teenagers-netaholics demonstrated lower indicators in the sensorimotor test in comparison with students with adaptive and non-adaptive Internet experience. Netaholics showed a decrease in concentration, attention span (accuracy and stability) and retardation (speed of response).*

*Conclusion. Our findings indicate that despite a good functional state of the central nervous system predominance of CNS inhibition processes, fatigue, a decrease in mental performance and cognitive activity are peculiar to students-netaholics.*

**Keywords:** functional state of the central nervous system, Internet addiction, visual-motor reactions, students.

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

#### References

1. Enikeev A.A. Assotsiatsii psikhosomaticheskikh rasstroystv s razlichnymi vidami onlayn-povedeniya u podrostkov Tsentral'noy Sibiri (na primere g. Krasnoyarska) [Correlaiton of psychosomatic disorders with various online behavioral patterns in adolescents of Central Siberia (the city of Krasnoyarsk)]. In: *Voprosy sovremennoy nauki* [Issues of modern science]. Moscow: Internauka; 2019; 46: 202 (in Russian).

2. Weinstein A. Internet Addiction: diagnosis, comorbidity and treatment. *Med. Psihol. Ross.* 2015; 4 (33): 3. Available at: [http://mprj.ru/archiv\\_global/2015\\_4\\_33/nomer05.php#russian](http://mprj.ru/archiv_global/2015_4_33/nomer05.php#russian) (accessed: 23.01.2020).
3. Semenova N.B., Tereshchenko S.Yu., Evert L.S., Zaytseva O.I., Shubina M.V. Rasprostranennost' internet-zavisimosti u podrostkov Tsentral'noy Sibiri [Prevalence of Internet addiction among adolescents of Central Siberia]. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii.* 2020; 64 (1): 36–44 (in Russian).
4. Evert L.S., Tereshchenko S.Yu., Zaytseva O.I., Semenova N.B., Shubina M.V. Psikhosomaticheskaya komorbidnost' u podrostkov Krasnoyarska s razlichnymi vidami onlayn-povedeniya [Psychosomatic comorbidity in Krasnoyarsk adolescents with various types of online behavior]. *Profilakticheskaya meditsina.* 2020; 23 (2): 78–84 (in Russian).
5. Antonenko A.A. *Internet-zavisimost' podrostkov ot komp'yuternykh igr i onlayn-obshcheniya: klinikopsikholicheskie osobennosti i profilaktika* [Internet addiction of adolescents to computer games and online communication: clinical and psychological characteristics and prevention]: avtoref. dis. ... kand. psikh. nauk. Moscow; 2014. 20 (in Russian).
6. Okuneva L.I. Faktory, obuslavlivayushchie formirovaniye kiberaddiktii u podrostkov [Factors that contribute to the formation of cyber-addiction in adolescents]. *Pedagogicheskoe obrazovanie v Rossii.* 2016; 2: 157–162 (in Russian).
7. Malygin V.L., Merkur'eva Yu.A., Krasnov I.O. Neyropsikholicheskie osobennosti kak faktory riska formirovaniya internet-zavisimogo povedeniya u podrostkov [Neuropsychological peculiarities as risk factors for Internet addictive behavior in adolescents]. *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii.* 2015; 4 (33): 12. Available at: [http://mprj.ru/archive\\_global/2015\\_4\\_33/nomer04.php](http://mprj.ru/archive_global/2015_4_33/nomer04.php) (accessed: 23.10.2020) (in Russian).
8. Gindyuk A. Osobennosti psikhofiziologicheskikh reaktsiy invalidov po slukhu v svyazi s faktornoy nagruzkoj proizvodstvennoy sredy [Features of psychophysiological reactions of people with hearing impairments employed in specialized enterprises with load factor]. *Nauka i innovatsii.* 2014; 7 (137): 65–68 (in Russian).
9. Shutova S.V., Murav'eva I.V. Sensomotornye reaktsii kak kharakteristika funktsional'nogo sostoyaniya TsNS [Sensomotor reactions as a characteristic of CNS functional state]. *Vestnik TGU.* 2013; 18 (5): 2831–2840 (in Russian).
10. *Ustroystvo psikhofiziologicheskogo testirovaniya UPFT-1/30 "Psikhofiziolog": metodicheskiy spravoch-nik* [Psychophysiological testing device-1/30 "Psychophysiological": Manual]. Taganrog: NPKF "Medikom MTD"; 2015. 124 (in Russian).
11. Nekhoroshkova A.N., Gribanova A.V., Deputat I.S. Sensomotornye reaktsii v psikhofiziologicheskikh issledovaniyakh (obzor). [Sensomotor reactions in psychophysiological studies (review)]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser. Mediko-biologicheskie nauki.* 2015; 1: 38–48 (in Russian).
12. Malygin V.L., Feklisov K.A. *Internet-zavisimoe povedenie. Kriterii i metody diagnostiki: uchebnoe posobie* [Internet addicted behavior. Diagnostic criteria and methods. Tutorial]. Moscow: MGMSU; 2011. 32 (in Russian).
13. Nikolaeva E.N., Gulyaeva N.A., Kolosova O.N. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya TsNS po parametram zritel'no-motornoy reaktsii u podrostkov [Evaluation of the functional state of the central nervous system on parameters of visual-motor reactions in adolescents]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2018; 20 (9): 32–36 (in Russian).
14. Weinstein Aviv. New developments on the neurobiological and pharmaco-genetic mechanisms underlying internet and videogame addiction. *American Journal on Addictions.* 2015; 24 (2): 117–125.

*Received 19 January 2021; accepted 08 March 2021.*

#### Information about the authors

**Keberle Sof'ya Petrovna**, 6<sup>th</sup> year student specializing in “General Medicine”, Khakass State University named after N.F. Katanov. 655017, Russia, Abakan, Lenin St., 92/1; e-mail: [keberle97@mail.ru](mailto:keberle97@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1736-9352>.

**Selina Aleksandra Aleksandrovna**, 6<sup>th</sup> year student specializing in “General Medicine”, Khakass State University named after N.F. Katanov. 655017, Russia, Abakan, Lenin St., 92/1; e-mail: [aleksa.selina@inbox.ru](mailto:aleksa.selina@inbox.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5078-0189>.

**Chudinova Ol'ga Vladimirovna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Fundamental Medicine and Hygiene, Khakass State University named after N.F. Katanov. 655017, Russia, Abakan, Lenin St., 92/1; e-mail: chudinova\_olga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2659-1593>.

**Evert Lidiya Semenovna**, Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Clinical Department of Children Somatic and Mental Health, Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North. 660036, Russia, Krasnoyarsk, Akademgorodok St., 50; Professor, Chair of General Professional Disciplines, Khakass State University named after N.F. Katanov. 655017, Russia, Abakan, Lenin St., 92/1; e-mail: lidiya\_evert@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0665-7428>.

#### For citation

Keberle S.P., Selina A.A., Chudinova O.V., Evert L.S. Funktsional'noe sostoyanie tsentral'noy nervnoy sistemy u shkol'nikov s razlichnymi vidami onlayn-povedeniya [Functional state of central nervous system in students with various online behavior patterns]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 1: 114–122. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-114-122 (in Russian).

УДК 612.821-053.3:615.214.32]-092.9  
DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-123-132

## ВЛИЯНИЕ СТРЕССА РАННЕГО ПЕРИОДА ЖИЗНИ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОРГАНИЗМА К ДЕЙСТВИЮ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

В.А. Вокина

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»,  
г. Ангарск, Россия

*Отдаленные последствия нарушения перинатального развития весьма значительны и не только проявляются в период новорожденности и в первые годы жизни, но и сохраняются в период онтогенеза. Данные о влиянии каких-либо пренатальных факторов на чувствительность половозрелого организма к действию лекарственных веществ в доступной литературе представлены незначительно.*

*Цель исследования – оценить роль стресса раннего периода жизни в формировании индивидуальной чувствительности к действию антидепрессантов.*

*Материалы и методы. Эксперименты проведены на половозрелых беспородных крысах-самцах. Для моделирования стресса раннего периода жизни использовали стандартный протокол, подразумевающий отделение детенышей от матери со 2-го по 15-й дни постнатального периода на 3 ч в условиях инкубатора. В половозрелом возрасте проводили оценку уровня тревожности, двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс в условиях теста открытого поля, теста Порсолта и теста «Потребление раствора сахарозы». Затем в течение 14 дней крысам внутрижелудочно вводили раствор флуоксетина (10 мг/кг/сут), после чего обследование повторяли в том же объеме. Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни для сравнения несвязанных групп и критерия Вилкоксона для сравнения связанных групп.*

*Результаты. У животных, переживших стресс раннего периода жизни, флуоксетин не оказывал выраженного антидепрессантного действия. У данных животных в тесте Порсолта преобладало пассивное плавание, без изменения длительности иммобильности. При тестировании в открытом поле наблюдалось резкое повышение числа актов фризинга, что является показателем повышенного уровня тревожности у животных.*

*Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что отдаленные последствия неонатального стресса могут быть связаны с изменением чувствительности к действию антидепрессантов или повышением риска развития нежелательных побочных реакций.*

**Ключевые слова:** стресс раннего периода жизни, депрессия, антидепрессанты, флуоксетин, крысы.

**Введение.** Отдаленные последствия нарушения перинатального развития весьма значительны и не только проявляются в период новорожденности и первые годы жизни, но и сохраняются в процессе онтогенеза. Экспериментальные модели на лабораторных животных используются для оценки механизмов и последствий перинатальных воздействий (недостаток питания, действие гормонов или токсичных веществ) в этиологии гипертонии, сахарного диабета, ожирения и изменения гипоталамико-надпочечниковой функции у потомства [1–5]. Широко распространены исследования, направленные на изучение предраспо-

ложенности организма к инсульту или устойчивости к стрессу после пренатального воздействия гипоксии, гормонов или лекарственных средств [6–8]. Так, установлена роль перинатальной гипоксии как фактора риска развития шизофрении, синдрома дефицита внимания и гиперактивности [1, 9–11]. В экспериментальном моделировании стресс раннего периода жизни (СРПЖ), включая пренатальный стресс, ранний послеродовой хендлинг и лишение матери, широко используется для воспроизведения некоторых основных компонентов депрессивного расстройства [12, 13]. При этом более выраженное негативное дол-

госрочное влияние на становление и развитие нервной системы животных оказывает стресс в неонатальном периоде развития в первые дни после рождения [14]. Нами выдвинута гипотеза о том, что воздействие пренатальных факторов может оказывать влияние на чувствительность половозрелого организма к действию химических веществ, в т.ч. лекарственных препаратов.

**Цель исследования.** Оценка влияния стресса раннего периода жизни на формирование индивидуальной чувствительности к действию антидепрессантов на примере флуоксетина.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование проведено на 60 белых беспородных крысах-самцах массой тела 200–220 г. Моделирование СРПЖ осуществляли путем ежедневного отделения детенышей от матери со 2-го по 15-й дни постнатального периода на 3 ч в условиях инкубатора. Крысята были отсажены от матерей и разделены по полу на 30-й день жизни. В дальнейшем из полученного потомства в эксперименте использовались только самцы. В возрасте 3 мес. проводили оценку фонового уровня тревожности, двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс в условиях теста открытого поля, теста вынужденного плавания (тест Порсолта) и теста «Потребление раствора сахарозы» (группы «СРПЖ» и «Контроль»).

Установка для проведения теста открытого поля представляла собой круглую арену диаметром 97 см с высотой стенок 42 см и диаметром отверстий в полу 2 см. При помещении крысы в установку в течение 3 мин регистрировали число пересеченных квадратов, число эпизодов груминга, фризинга и вертикальных стоек, норковый рефлекс.

При проведении теста Порсолта крысу помещали на 10 мин в сосуд, заполненный водой до отметки на высоте 30 см, температура воды составляла 24–25 °С. Фиксировали длительность активного плавания, пассивного плавания и иммобилизации.

В тесте «Потребление раствора сахарозы» крысам предъявляли две поилки: с раствором сахарозы (1 %) и водой. Спустя сутки оценивали объем выпитой жидкости из обеих поилок. Индекс предпочтения сахарозы рассчитывали по формуле  $V_c/(V_c+V_v) \times 100 \%$ , где

$V_c$  – объем выпитого раствора сахарозы,  $V_v$  – объем выпитой воды.

Затем в течение 14 дней крысам внутривенно вводили раствор флуоксетина (10 мг/кг/сут), после чего обследование повторяли в том же объеме (группы «СРПЖ+Ф» и «Ф»).

Все экспериментальные животные получены путем собственного воспроизводства в виварии ФГБНУ ВСИМЭИ и содержались на стандартном рационе. Работа выполнена с соблюдением правил гуманного отношения к животным в соответствии с требованиями «Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (ВОЗ, Женева, 1985) и «Правилами лабораторной практики» (приказ Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 708н).

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft) (лиц. № AXXR004E642326FA). Для сравнения несвязанных групп применяли U-критерий Манна–Уитни, для сравнения связанных групп – критерий Вилкоксона. Нулевые гипотезы об отсутствии различий между группами отвергали при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** При тестировании в открытом поле у животных, подвергавшихся СРПЖ, выявлено статистически значимое повышение числа эпизодов фризинга и груминга по сравнению с контрольной группой, что является показателем повышения уровня тревожности. Кроме того, животные данной группы демонстрировали нарушение исследовательской активности, что выражалось в снижении количества вертикальных стоек по сравнению с контролем (Mann–Whitney U-Test:  $p=0,027$ ). При сравнении показателей двигательной активности не выявлено статистически значимых отличий между животными с нормальным течением неонатального периода и подвергавшимися неонатальному стрессу. Вместе с тем в тесте вынужденного плавания данные особи демонстрировали значительное повышение уровня депрессивности, о чем свидетельство-



вало увеличение длительности иммобильности и снижение времени активного плавания (Mann–Whitney U-Test:  $p=0,008$  и  $p=0,018$  соответственно).

При тестировании в открытом поле после двухнедельного введения раствора флуоксетина у животных в группе «СРПЖ+Ф» выявлено значительное снижение активно-поисковых компонентов поведения, таких как норковый рефлекс (в 2,3 раза) и двигательная активность (в 2,2 раза, Wilcoxon Matched Pairs Test:  $p<0,001$ ), по сравнению с результатами обследования до введения антидепрессанта. Наблюдаемые изменения могут быть связаны с процедурой повторного тестирования, так как данные показатели имели аналогичные изменения в группе контроля. Вместе с тем в данной опытной группе наблюдалось резкое повышение числа актов фризинга как по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы, группы «Ф», так и при сравнении с показателем, полученным до введения флуоксетина (Wilcoxon Matched Pairs

Test:  $p=0,001$ ; Mann–Whitney U-Test:  $p=0,002$ ), что свидетельствует о повышенном уровне тревожности у данных животных (табл. 1).

В тесте вынужденного плавания наблюдались различия между группами «СРПЖ+Ф» и «Ф» по основным регистрируемым показателям. После субхронического введения флуоксетина у особей с нормальным течением неонатального периода выявлено статистически значимое увеличение длительности активного плавания и снижение времени пассивного плавания и иммобильности (Mann–Whitney U-Test:  $p<0,02$ ). В то время как у животных, подвергавшихся СРПЖ, во время тестирования преобладало пассивное плавание ( $p=0,013$ ), а основной показатель антидепрессантной активности – время иммобильности – изменялся незначительно ( $p=0,052$ ).

Индекс предпочтения сахарозы у животных, подвергавшихся СРПЖ, не имел статистически значимых отличий при сравнении с контрольной группой и не изменялся при субхроническом введении флуоксетина.

Таблица 1

Table 1

**Влияние флуоксетина на показатели депрессивно-подобного поведения животных, подвергавшихся СРПЖ**

**Impacts of fluoxetine on depression-like behavior in rats exposed to early-life stress (ELS)**

| Показатель<br>Parameter  | Варианты исследования<br>Procedures |                     |                   |                     |                                      |
|--|-------------------------------------|---------------------|-------------------|---------------------|--------------------------------------|
|  | СРПЖ<br>ELS                         | Контроль<br>Control | СРПЖ+Ф<br>ELS+FLX | Ф<br>FLX            | Физиологический<br>раствор<br>Saline |
| Тест открытого поля<br>Open field test                         |                                     |                     |                   |                     |                                      |
| Количество пересеченных квадратов<br>Number of squares crossed | 51<br>(45; 64)                      | 54<br>(47,5; 64,5)  | 23<br>(15; 39)#   | 31,5<br>(22; 34,5)# | 26,1<br>(16; 43,2)                   |
| Фризинг, ед.<br>Freezing, units                                | 1<br>(0,5; 2)*                      | 0<br>(0; 1)         | 2<br>(2; 4)*#\$   | 1<br>(1; 2)         | 0<br>(0; 2)                          |
| Груминг, ед.<br>Grooming, units                                | 1<br>(1; 1,5)*                      | 1<br>(0; 1)         | 0,5<br>(0; 1)     | 1<br>(0; 1,5)       | 1<br>(0; 1)                          |
| Вертикальные стойки, ед.<br>Rearing, units                     | 0<br>(1; 2)*                        | 3,5<br>(1; 6)       | 0<br>(0; 1)       | 1<br>(0; 6,5)       | 1<br>(0; 4)                          |
| Обследование отверстий, ед.<br>Foramina explored, units        | 9<br>(7; 12)                        | 7,5<br>(6; 8)       | 4<br>(2,5; 6,5)#  | 3<br>(1,5; 3,5)#    | 4,5<br>(2; 7)#                       |

| Показатель<br>Parameter  | Варианты исследования<br>Procedures |                         |                        |                           |                                      |
|--|-------------------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
|  | СРПЖ<br>ELS                         | Контроль<br>Control     | СРПЖ+Ф<br>ELS+FLX      | Ф<br>FLX                  | Физиологический<br>раствор<br>Saline |
| <b>Тест Порсолта<br/>Porsolt test</b>                                    |                                     |                         |                        |                           |                                      |
| Активное плавание, с<br>Active floating, s                               | 154,1<br>(110,4; 167,1)*            | 182,2<br>(145,5; 207,8) | 130,2<br>(126; 216,2)  | 213,9<br>(200,9; 237,6)*# | 163,4<br>(115,8; 179,8)              |
| Пассивное плавание, с<br>Passive floating, sec.                          | 58,2<br>(30,6; 74,9)                | 35,8<br>(20,1; 75,3)    | 98,8<br>(40,4; 61)*#\$ | 27,3<br>(17,9; 37,7)#     | 41,5<br>(28,4; 56,9)                 |
| Иммобильность, с<br>Immobility, sec.                                     | 93<br>(80,8; 107,3)*                | 78,3<br>(46,8; 82,9)    | 77,6<br>(55,1; 110)    | 52,4<br>(42,1; 61,2)*#    | 89,5<br>(52,6; 96,7)                 |
| <b>Тест «Потребление раствора сахарозы»<br/>Sucrose consumption test</b> |                                     |                         |                        |                           |                                      |
| Индекс предпочтения сахарозы<br>Sucrose preference index                 | 88,7<br>(81,5; 96,3)                | 90,2<br>(76,8; 92,5)    | 82,7<br>(79,9; 89,9)   | 84,7<br>(82,7; 91,9)      | 86,1<br>(72,1; 92,3)                 |

**Примечание.** \* – статистически значимые различия по сравнению с контролем,  $p < 0,05$  (Mann–Whitney U-Test); # – статистически значимые различия по сравнению фоновым тестированием,  $p < 0,05$  (Wilcoxon Matched Pairs Test); \$ – статистически значимые различия по сравнению с группой «Ф»,  $p < 0,05$  (Mann–Whitney U-Test).

**Note.** \* – the differences are statistically significant compared to control,  $p < 0.05$  (Mann–Whitney U Test); # – differences are statistically significant compared to “background” testing,  $p < 0.05$  (Wilcoxon Matched Pairs Test); \$ – differences are statistically significant compared to “FLX” group,  $p < 0.05$  (Mann–Whitney U Test).

**Обсуждение.** Обследование животных до приема антидепрессанта позволило оценить и сравнить фоновый уровень тревожности у животных с нормальным течением неонатального периода и животных, переживших СРПЖ. Результаты проведенного сравнительного исследования показали, что СРПЖ вызывает изменение структуры поведения у белых крыс в половозрелом возрасте. При тестировании в открытом поле у данных животных наблюдалось снижение исследовательской активности и повышение уровня тревожности. Однократное помещение крыс в условия принудительного плавания в тесте Порсолта, оказывающее депрессогенное действие, позволило выявить различную реакцию на стресс у контрольных животных и особей, подвергавшихся СРПЖ. Полученные результаты согласуются с имеющимися литературными данными о том, что у взрослых животных, пере-

несших стресс в раннем периоде жизни, наблюдаются изменения в структуре поведения, характеризующиеся повышением тревожности и страха на фоне снижения двигательной, исследовательской и социальной активности [15–18].

При оценке эффективности классического представителя антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) – флуоксетина – в условиях моделирования стрессиндуцированного депрессивно-подобного состояния («поведенческого отчаяния») выявлены некоторые особенности его влияния на животных с нормальным течением неонатального периода и животных, переживших СРПЖ. В качестве группы сравнения была представлена группа белых крыс с нормальным течением неонатального периода, не получавших лечения флуоксетином. При повторном тестирова-

нии в открытом поле выявлены изменения в структуре поведения у животных всех исследуемых групп в виде снижения локомоторной и исследовательской активности, что являлось характерной особенностью повторного обследования в данном тесте [19]. В то же время обращает на себя внимание высокая тревожность у крыс, выявленная только в группе «СРПЖ+Ф». В тесте вынужденного плавания антидепрессантная активность флуоксетина проявлялась у животных в различной степени в зависимости от фонового уровня тревожности. Так, у особей с нормальным течением неонатального периода на фоне терапии флуоксетином наблюдалось повышение длительности активного плавания при уменьшении времени иммобильности и пассивного плавания, что является показателем выраженного антидепрессантного действия лекарственного препарата. Однако в группе крыс, подвергавшихся СРПЖ, флуоксетин не оказывал выраженного антидепрессантного эффекта, демонстрируя седативные свойства, проявляющиеся длительным пассивным плаванием. Данные литературы свидетельствуют о том, что в большинстве моделей тревоги и депрессии у грызунов флуоксетин обладает антидепрессантными свойствами [20], в то время как на фоне непредсказуемого хронического умеренного стресса может изменять вектор своего действия на анксиолитический [21].

СИОЗС являются наиболее часто назначаемыми средствами лечения депрессии [22, 23], однако механизмы, лежащие в основе действия антидепрессантов, до сих пор неясны. Несмотря на то что уровень серотонина быстро повышается после однократного приема препарата [24–26], терапевтический эффект СИОЗС достигается не менее чем через 2–4 нед. приема [27]. Такое противоречие между быстрым увеличением уровня серотонина и отсроченным началом действия антидепрессантов свидетельствует о необходимости структурных или функциональных изменений для реализации терапевтического эф-

фекта СИОЗС. Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что альтернативным ключевым звеном в механизме антидепрессантного действия флуоксетина, наряду с моноаминергической регуляцией, является нейрогенез [28–31]. При этом эффекты флуоксетина на нейрогенез являются множественными: повышение пролиферации нервных стволовых клеток (NSC), стимуляция ветвления дендритов и созревания незрелых гранулярных клеток, повышение выживаемости молодых нейронов [28, 32–34]. Недавними исследованиями доказана зависимость эффективности флуоксетина от условий окружающей среды во время терапии, в частности оценено позитивное влияние обогащенной среды, как известно, оказывающей, стимулирующее действие на нейрогенез [35, 36]. В то же время исследованиями L. Santarelli показано, что блокада нейрогенеза при облучении, напротив, отменяет антидепрессивное действие флуоксетина [28]. В связи с этим мы предполагаем, что неоднозначный антидепрессантный эффект флуоксетина, наблюдаемый у животных, подвергавшихся СРПЖ, может быть связан со стрессиндуцированными нарушениями процессов гиппокампаального нейрогенеза [37, 38].

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что последствия стресса в неонатальный период, в течение которого происходят основные процессы формирования и дифференцировки ЦНС, могут иметь отдаленные последствия в процессе онтогенеза, связанные с изменением чувствительности к действию лекарственных препаратов или увеличением риска развития нежелательных побочных реакций. Изучение процессов нейрогенеза как ключевого звена в изменении лекарственной чувствительности может являться важным шагом на пути к разработке персонализированного подхода в медицине, направленного на повышение эффективности лечения и предотвращение потенциальных вредных последствий.

*Финансирование осуществлялось за счет средств, выделяемых для выполнения государственного задания № 075-01357-20-02.*

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. *Отеллин В.А., Хожай Л.И., Ватаева Л.А., Шишко Т.Т.* Отдаленные последствия воздействия гипоксии в перинатальный период развития на структурно-функциональные характеристики мозга у крыс. *Российский физиологический журнал*. 2011; 10: 1092–1100.
2. *Nalivaeva N.N., Turner A.J., Zhuravin I.A.* Role of Prenatal Hypoxia in Brain Development, Cognitive Functions, and Neurodegeneration. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 825.
3. *Golan H.M., Huleihel M.* The effect of prenatal hypoxia on brain development: short- and long-term consequences demonstrated in rodent models. *Dev. Sci.* 2006; 9 (4): 38–49.
4. *Nathanielsz P.W.* Animal models that elucidate basic principles of the developmental origins of adult diseases. *ILAR J.* 2006; 47 (1): 73–82.
5. *Vehaskari V.M., Woods L.L.* Prenatal programming of hypertension: lessons from experimental models. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2545–2556.
6. *Moritz K.M., Dodic M., Wintour E.M.* Kidney development and the fetal programming of adult disease. *Bioessays.* 2003; 25: 212–220.
7. *Langley-Evans S.C.* Developmental programming of health and disease. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2006; 65: 97–105.
8. *Sandman C.A., Davis E.P., Buss C., Glynn L.M.* Prenatal programming of human neurological function. *International Journal of Peptides.* 2011; Article ID 837596.
9. *Самсыгина Г.А.* Гипоксическое поражение центральной нервной системы у новорожденных детей: клиника, диагностика, лечение. *Педиатрия.* 1996; 5: 74–77.
10. *Barkley R.A.* Psychosocial treatments for attention deficit / hyperactivity disorder in children. *J. Clin. Psychiatry.* 2002; 63 (12): 36–43.
11. *Yoshimasu K., Barbaresi W.J., Colligan R.C., Killian J.M., Voigt R.G., Weaver A.L., Katusic S.K.* Gender, ADHD, and Reading Disability in a Population Based Birth Cohort. *Pediatrics.* 2010; 126 (4): 788–795.
12. *Liu Z.W., Yu Y., Lu C., Jiang N., Wang X.P., Xiao S.Y., Liu X.M.* Postweaning isolation rearing alters the adult social, sexual preference and mating behaviors of male CD-1 mice. *Front. Behav. Neurosci.* 2019; 13: 21. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00021.
13. *Lupien S.J., McEwen B.S., Gunnar M.R., Heim C.* Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10: 434–445.
14. *Fone K.C., Porkess M.V.* Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav.* 2008; 32: 1087–1102.
15. *Язуина Н.А., Комлева Ю.К., Салмина А.Б., Петрова М.М., Морозова Г.А., Малиновская Н.А., Герцог Г.Е.* Современные экспериментальные модели депрессии. *Биомедицина.* 2013; 1: 61–71.
16. *Marmendal M., Roman E., Eriksson C.J., Nylander I., Fahlke C.* Maternal separation alters maternal care, but has minor effects on behavior and brain opioid peptides in adult offspring. *Dev. Psychobiol.* 2004; 45 (3): 140–152.
17. *McKinney W.T.* Overview of the past contributions of animal models and their changing place in psychiatry. *Semin. Clin. Neuropsychiatry.* 2001; 6 (1): 68–78.
18. *Marco E.M., Valero M., de la Serna O., Aisa B., Borcel E., Ramirez M.J., Viveros M.P.* Maternal deprivation effects on brain plasticity and recognition memory in adolescent male and female rats. *Neuropharmacology.* 2013; 68: 223–231.
19. *Võikar V., Vasar E., Rauvala H.* Behavioral alterations induced by repeated testing in C57BL/6J and 129S2/Sv mice: implications for phenotyping screens. *Genes Brain Behav.* 2004; 3 (1): 27–38.
20. *Borsini F., Podhorna J., Marazziti D.* Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants. *Psychopharmacology.* 2002; 163 (2): 121–141.
21. *Farhan M., Haleem D.J.* Anxiolytic profile of fluoxetine as monitored following repeated administration in animal rat model of chronic mild stress. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2016; 24 (5): 571–578.
22. *Данилов Д.С.* От флуоксетина до эсциталопрама: сорокалетняя история селективных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина и их значение для клинической практики на современном этапе развития психофармакотерапии депрессий. *Дневник психиатра.* 2014; 2: 4–7.
23. *Millan M.J.* Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol. Ther.* 2006; 110: 135–370.

24. Anderson G.M., Barr C.S., Lindell S., Durham A.C., Shifrovich I., Higley J.D. Time course of the effects of the serotonin-selective reuptake inhibitor sertraline on central and peripheral serotonin neurochemistry in the rhesus monkey. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2005; 178: 339–346.
25. Rutter J.J., Gundlach C., Auerbach S.B. Increase in extracellular serotonin produced by uptake inhibitors is enhanced after chronic treatment with fluoxetine. *Neurosci. Lett.* 1994; 171: 183–186.
26. Kreiss D.S., Lucki I. Effects of acute and repeated administration of antidepressant drugs on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine measured in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 274: 866–876.
27. Wong M.L., Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 343–351.
28. Santarelli L., Saxe M., Gross C., Surget A., Battaglia F., Dulawa S., Weisstaub N., Lee J., Duman R., Arancio O., Belzung C., Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003; 301: 805–809.
29. Kong H., Sha L.L., Fan Y., Xiao M., Ding J.H., Wu J., Hu G. Requirement of AQP4 for antidepressive efficiency of fluoxetine: implication in adult hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34: 1263–1276.
30. Mateus-Pinheiro A., Pinto L., Bessa J.M., Morais M., Alves N.D., Monteiro S., Patricio P., Almeida O.F., Sousa N. Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis. *Transl. Psychiatry*. 2013; 3: e210.
31. Perera T.D., Dwork A.J., Keegan K.A., Thirumangalakudi L., Lipira C.M., Joyce N., Lange C., Higley J.D., Rosoklija G., Hen R. Necessity of hippocampal neurogenesis for the therapeutic action of antidepressants in adult nonhuman primates. *PLoS One*. 2011; 6: e17600.
32. Encinas J.M., Vahtokari A., Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103: 8233–8238.
33. Wang J.W., David D.J., Monckton J.E., Battaglia F., Hen R. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J. Neurosci.* 2008; 28: 1374–1384.
34. Zhou Q.G., Lee D., Ro E., Suh H. Regional-specific effect of fluoxetine on rapidly dividing progenitors along the dorsoventral axis of the hippocampus. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35572.
35. Alboni S., van Dijk R., Poggini S., Milior G., Perrotta M., Drenth T., Brunello N., Wolfer D.P., Limatola C., Amrein I., Cirulli F., Maggi L., Branchi I. Fluoxetine effects on molecular, cellular and behavioral endo-phenotypes of depression are driven by the living environment. *Mol. Psychiatry*. 2017; 22: 552–561.
36. Branchi I. The double edged sword of neural plasticity: increasing serotonin levels leads to both greater vulnerability to depression and improved capacity to recover. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36: 339–351.
37. Lemaire V., Koehl M., Le Moal M., Abrous D.N. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97: 11032–11037.
38. McEwen B.S. Early life influences on life-long patterns of behavior and health. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2003; 9: 149–154.

Поступила в редакцию 07.10.2020; принята 17.01.2021.

#### Автор

**Вокина Вера Александровна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». 665827, Россия, Иркутская обл., г. Ангарск, 12А микрорайон, 3; e-mail: vokina.vera@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8165-8052>.

#### Образец цитирования

Вокина В.А. Влияние стресса раннего периода жизни на чувствительность организма к действию антидепрессантов. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 1: 123–132. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-123-132.

## IMPACT OF EARLY LIFE STRESS ON ANTI-DEPRESSANT SENSITIVITY

V.A. Vokina

East-Siberian Institute of Medical and Environmental Research, Angarsk, Russia

*Long-term consequences of impaired perinatal development are very significant. They appear during the neonatal period and in the first years of life, and persist during ontogenesis. There is little data on the impact of any prenatal factors on the sensitivity of a sexually mature organism to medications.*

*The aim of the study is to assess the impact of early life stress on the development of individual antidepressant sensitivity.*

*Materials and Methods.* The authors conducted the experiments on sexually mature outbred male rats. To simulate the early life stress, a standard protocol was used. From the 2<sup>nd</sup> to 15<sup>th</sup> days of the postnatal period the pup rats were separated from their mother for 3 hours and kept in an incubator. The open-field test, Porsolt test and Sucrose consumption test were used to determine rat's anxiety level as well as motor, orientation and exploratory activity at puberty. Then, for 14 days, the rats were intragastrically administered with a fluoxetine solution (10 mg/kg/daily), followed by their full examination. Statistical analysis of results was performed using the Mann-Whitney U-test to compare unrelated groups and Wilcoxon's test to compare related groups.

*Results.* Fluoxetine did not have a pronounced antidepressant effect in animals that survived the early life stress. Such animals demonstrated passive floating during the Porsolt test, without any changes in immobility time. When testing in an open field, a sharp increase in the number of freezing behavior was observed, which was an indicator of an increased anxiety level in animals.

*Conclusion.* The results obtained indicate that the long-term effects of neonatal stress may be associated with a change in antidepressant sensitivity or an increase in development of unwanted adverse reactions.

**Keywords:** early life stress, depression, antidepressants, fluoxetine, rats.

*This study was supported by state assignment № 075-01357-20-02.*

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

## References

1. Otellin V.A., Khozhay L.I., Vataeva L.A., Shishko T.T. Otdalennye posledstviya vozdeystviya gipoksii v perinatal'nyy period razvitiya na strukturno-funktsional'nye kharakteristiki mozga u kryss [Long-term effects of hypoxia exposure during the perinatal development on the structural and functional characteristics of brain in rats]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal*. 2011; 10: 1092–1100 (in Russian).
2. Nalivaeva N.N., Turner A.J., Zhuravin I.A. Role of Prenatal Hypoxia in Brain Development, Cognitive Functions, and Neurodegeneration. *Front. Neurosci.* 2018; 12: 825.
3. Golan H.M., Huleihel M. The effect of prenatal hypoxia on brain development: short- and long-term consequences demonstrated in rodent models. *Dev. Sci.* 2006; 9 (4): 38–49.
4. Nathanielsz P.W. Animal models that elucidate basic principles of the developmental origins of adult diseases. *ILAR J.* 2006; 47 (1): 73–82.
5. Vehaskari V.M., Woods L.L. Prenatal programming of hypertension: lessons from experimental models. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2545–2556.
6. Moritz K.M., Dodic M., Wintour E.M. Kidney development and the fetal programming of adult disease. *Bioessays*. 2003; 25: 212–220.
7. Langley-Evans S.C. Developmental programming of health and disease. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2006; 65: 97–105.
8. Sandman C.A., Davis E.P., Buss C., Glynn L.M. Prenatal programming of human neurological function. *International Journal of Peptides*. 2011; Article ID 837596, 9 pages.
9. Samsygina G.A. Gipoksicheskoe porazhenie tsentral'noy nervnoy sistemy u novorozhdennykh detey: klinika, diagnostika, lechenie [Hypoxic damage to central nervous system in newborns: clinical picture, diagnosis, and treatment]. *Pediatrics*. 1996; 5: 74–77 (in Russian).
10. Barkley R.A. Psychosocial treatments for attention deficit / hyperactivity disorder in children. *J. Clin. Psychiatry*. 2002; 63 (12): 36–43.

11. Yoshimasu K., Barbaresi W.J., Colligan R.C., Killian J.M., Voigt R.G., Weaver A.L., Katusic S.K. Gender, ADHD, and Reading Disability in a Population Based Birth Cohort. *Pediatrics*. 2010; 126 (4): 788–795.
12. Liu Z.W., Yu Y., Lu C., Jiang N., Wang X.P., Xiao S.Y., Liu X.M. Postweaning isolation rearing alters the adult social, sexual preference and mating behaviors of male CD-1 mice. *Front. Behav. Neurosci.* 2019; 13: 21. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00021.
13. Lupien S.J., McEwen B.S., Gunnar M.R., Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10: 434–445.
14. Fone K.C., Porkess M.V. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav.* 2008; 32: 1087–1102.
15. Yauzina N.A., Komleva Yu.K., Salmina A.B., Petrova M.M., Morozova G.A., Malinovskaya N.A., Gertsog G.E. Sovremennye eksperimental'nye modeli depressii [Modern experimental models of depression]. *Biomeditsina*. 2013; 1: 61–71 (in Russian).
16. Marmendal M., Roman E., Eriksson C.J., Nylander I., Fahlke C. Maternal separation alters maternal care, but has minor effects on behavior and brain opioid peptides in adult offspring. *Dev. Psychobiol.* 2004; 45 (3): 140–152.
17. McKinney W.T. Overview of the past contributions of animal models and their changing place in psychiatry. *Semin. Clin. Neuropsychiatry*. 2001; 6 (1): 68–78.
18. Marco E.M., Valero M., de la Serna O., Aisa B., Borcel E., Ramirez M.J., Viveros M.P. Maternal deprivation effects on brain plasticity and recognition memory in adolescent male and female rats. *Neuropharmacology*. 2013; 68: 223–231.
19. Võikar V., Vasar E., Rauvala H. Behavioral alterations induced by repeated testing in C57BL/6J and 129S2/Sv mice: implications for phenotyping screens. *Genes Brain Behav.* 2004; 3 (1): 27–38.
20. Borsini F., Podhorna J., Marazziti D. Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants. *Psychopharmacology*. 2002; 163 (2): 121–141.
21. Farhan M., Haleem D.J. Anxiolytic profile of fluoxetine as monitored following repeated administration in animal rat model of chronic mild stress. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016; 24 (5): 571–578.
22. Danilov D.S. Ot fluoksetina do estsitaloprama: sorokaletnyaya istoriya selektivnykh ingibitorov obratnogo neyronal'nogo zakhvata serotoninina i ikh znachenie dlya klinicheskoy praktiki na sovremennom etape razvitiya psikhofarmakoterapii depressiy [From fluoxetine to escitalopram: a forty-year history of selective serotonin reuptake inhibitors and their importance for clinical practice at the present stage of psychopharmacotherapy for depression]. *Dnevnik psikhiatra*. 2014; 2: 4–7 (in Russian).
23. Millan M.J. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol. Ther.* 2006; 110: 135–370.
24. Anderson G.M., Barr C.S., Lindell S., Durham A.C., Shifrovich I., Higley J.D. Time course of the effects of the serotonin-selective reuptake inhibitor sertraline on central and peripheral serotonin neurochemistry in the rhesus monkey. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2005; 178: 339–346.
25. Rutter J.J., Gundlach C., Auerbach S.B. Increase in extracellular serotonin produced by uptake inhibitors is enhanced after chronic treatment with fluoxetine. *Neurosci. Lett.* 1994; 171: 183–186.
26. Kreiss D.S., Lucki I. Effects of acute and repeated administration of antidepressant drugs on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine measured in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 274: 866–876.
27. Wong M.L., Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 343–351.
28. Santarelli L., Saxe M., Gross C., Surget A., Battaglia F., Dulawa S., Weisstaub N., Lee J., Duman R., Arancio O., Belzung C., Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003; 301: 805–809.
29. Kong H., Sha L.L., Fan Y., Xiao M., Ding J.H., Wu J., Hu G. Requirement of AQP4 for antidepressive efficiency of fluoxetine: implication in adult hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34: 1263–1276.
30. Mateus-Pinheiro A., Pinto L., Bessa J.M., Morais M., Alves N.D., Monteiro S., Patrício P., Almeida O.F., Sousa N. Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis. *Transl. Psychiatry*. 2013; 3: e210.
31. Perera T.D., Dwork A.J., Keegan K.A., Thirumangalakudi L., Lipira C.M., Joyce N., Lange C., Higley J.D., Rosoklija G., Hen R. Necessity of hippocampal neurogenesis for the therapeutic action of antidepressants in adult nonhuman primates. *PLoS One*. 2011; 6: e17600.

32. Encinas J.M., Vaahtokari A., Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103: 8233–8238.
33. Wang J.W., David D.J., Monckton J.E., Battaglia F., Hen R. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J. Neurosci.* 2008; 28: 1374–1384.
34. Zhou Q.G., Lee D., Ro E., Suh H. Regional-specific effect of fluoxetine on rapidly dividing progenitors along the dorsoventral axis of the hippocampus. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35572.
35. Alboni S., van Dijk R., Poggini S., Miliot G., Perrotta M., Drenth T., Brunello N., Wolfer D.P., Limatola C., Amrein I., Cirulli F., Maggi L., Branchi I. Fluoxetine effects on molecular, cellular and behavioral endo-phenotypes of depression are driven by the living environment. *Mol. Psychiatry*. 2017; 22: 552–561.
36. Branchi I. The double edged sword of neural plasticity: increasing serotonin levels leads to both greater vulnerability to depression and improved capacity to recover. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36: 339–351.
37. Lemaire V., Koehl M., Le Moal M., Abrous D.N. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97: 11032–11037.
38. McEwen B.S. Early life influences on life-long patterns of behavior and health. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2003; 9: 149–154.

*Received 07 October 2020; accepted 17 January 2021.*

#### Information about the author

**Vokina Vera Aleksandrovna**, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, Laboratory of Bio-modeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Environmental Research. 665827, Russia, Irkutsk region, Angarsk, 12A microdistrict, 3; e-mail: vokina.vera@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8165-8052>.

#### For citation

Vokina V.A. Vliyaniye stressa rannego perioda zhizni na chuvstvitel'nost' organizma k deystviyu anti-depressantov [Impact of early life stress on anti-depressant sensitivity]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 1: 123–132. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-123-132 (in Russian).



УДК 616-092.4:616-092.9:616.61:571.27  
DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-133-142

## ОСОБЕННОСТИ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА В КОРКОВОМ ВЕЩЕСТВЕ ПОЧЕК ПРИ ИШЕМИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕПЕРФУЗИЕЙ ОДНОЙ ИЗ НИХ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

М.Н. Дурицкий, Е.М. Франциянц, И.В. Каплиева, О.И. Кит

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
г. Ростов-на-Дону, Россия

*Частичная нефрэктомия – стандарт лечения небольших опухолей почек. Ее неблагоприятный эффект – постгипоксическое повреждение нефронов, приводящее к нарушению их функциональной активности. Чувствительными маркерами тканевой гипоксии являются пурины.*

*Цель – изучить динамику пуринов и их расчетных коэффициентов в корковом веществе почек при 20-минутной ишемии с последующей реперфузией одной из них в эксперименте.*

*Материалы и методы. На 61 старом самце белых беспородных крыс исследована динамика аденина, гуанина, ксантина, гипоксантина и мочевой кислоты (МК) в корковом веществе почек: ишемизированной и контралатеральной – после 20-минутной ишемии с последующей реперфузией (1, 3 и 48 ч) одной из них; контроль – интактные крысы. Метод определения – прямая спектрофотометрия водного раствора термокоагулянта лизатов клеток почек.*

*Результаты. 20-минутная ишемия одной из почек сопровождалась рецессией пуринов в обеих почках, в большей степени – в ишемизированной. На ранних сроках реперфузии (1–3 ч) в почках регистрировались однотипные сдвиги пуринов и их расчетных коэффициентов. Содержание МК было одинаково низким, как и на этапе ишемии; концентрации других пуринов в контралатеральной почке уже через 1 ч реперфузии восстанавливались до интактных значений, а в ишемизированной – не достигали интактного уровня и через 3 ч; на фоне увеличения интенсивности пуринового обмена снижалась активность ксантиноксидазы и уменьшалась выраженность гипоксии. Через 48 ч содержание всех пуринов уменьшалось повторно, причем МК – ниже ишемических значений; динамика интенсивности пуринового обмена, активности ксантиноксидазы и проявлений гипоксии соответствовала ранним срокам реперфузии, но выраженность ее была больше.*

*Выводы. Полученные данные надо учитывать при ведении возрастных пациентов мужского пола, подвергшихся ишемии-реперфузии одной из почек, в раннем послеоперационном периоде.*

**Ключевые слова:** пурины, ишемия почки, реперфузия почки, старые крысы, самцы.

**Введение.** Рак почки является одним из 10 наиболее распространенных видов рака и часто диагностируется при размерах опухоли менее 4 см в диаметре. Частичная нефрэктомия – это стандартное оперативное пособие при удалении небольших опухолевых образований почек [1]. Такой вид лечения при опухолях почек T1a, согласно популяционным исследованиям, используется в 49,4 % случаев, тогда как центры передового опыта сообщают о 90 % прооперированных таким образом пациентов [2]. Резекция почки – технически сложная процедура, которая дает адекватный онкологический результат с макси-

мальным сохранением почечной функции. Функциональная польза при резекции почки зависит от количества и качества оставшихся нефронов [3].

Ишемическое-реперфузионное повреждение считается одной из основных причин нарушения функции почек после резекции. Оно включает ишемическое повреждение, вторичное по отношению к пережатию сосуда (теплая или холодная ишемия), а также реперфузионное повреждение, вторичное по отношению к генерации активных форм кислорода и дальнейшему воспалению. Время тепловой ишемии – это хирургически изменяемый фак-

тор, который, как было показано, влияет на послеоперационную функцию почек [4–7]. Современные точки зрения на влияние тепловой ишемии противоречивы: некоторые морфометрические исследования не выявляют значительной атрофии паренхимы почек после тепловой ишемии [8], тогда как другие свидетельствуют о том, что пациентам с предоперационной хронической болезнью почек полезно избегать такого воздействия во время удаления опухоли [9, 10].

Считается, что гипоксия, связанная с ишемизацией органов, имеет патологические эффекты. Однако она также участвует и в поддержании нормальных физиологических функций. На клеточном уровне адаптация включает переключение энергетического метаболизма с окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз, который увеличивает поглощение глюкозы и экспрессию стрессовых белков, связанных с выживанием или смертью клеток [11]. Изменение белков, например фосфорилирование, или изменение их окислительно-восстановительного состояния в основном происходят в ответ на острую гипоксию (в течение нескольких минут), в то время как изменение экспрессии генов – в ответ на хроническую гипоксию, продолжающуюся от нескольких минут до нескольких часов.

Пурины – гетероциклические органические азотистые вещества, входящие в состав нуклеотидов и нуклеозидов. Они являются важными структурными элементами нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), источников энергии (АТФ) и ферментов (НАДФ, НАД, ФАД). Количество пуринов в здоровом организме зависит от пола, возраста и физической подготовленности человека. Как оказалось, пурины участвуют и в целом ряде патологических состояний, в т.ч. являются чувствительными маркерами последствия ишемии – тканевой гипоксии [12–16].

**Цель исследования.** Изучение динамики пуринов и их расчетных коэффициентов в корковом веществе почек при 20-минутной ишемии с последующей реперфузией одной из них в эксперименте.

**Материалы и методы.** Работа проведена на старых самцах белых беспородных крыс (n=61). Выбор такого контингента эксперимен-

тальных животных был обусловлен тем, что рак почки – это по большей части возрастная патология, кроме того, старые крысы, как более крупные, обеспечивают достаточным количеством материала для исследования, что требует меньшего расхода животных. Крысы содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Для воспроизведения экспериментальной ишемии использована модель «две почки, один зажим».

Работа с животными осуществлялась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (директива 86/609/ЕЕС) и приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование было одобрено биоэтическим комитетом по работе с животными ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол от 26.11.2014 № 3/11).

Предварительно всех животных вводили в ксила-золетилловый наркоз: 0,05 мл/кг массы тела ксилазина и 1 мг/10 г массы тела золетила 50; способ введения – внутримышечный. Наркотизированных крыс размещали в положении «на спине» и делали разрез вдоль срединной линии живота, предварительно удалив с кожи шерсть. На выделенную сосудистую ножку правой почки накладывали зажим Холстеда на 20 мин. Операционную рану на протяжении экспериментального воздействия накрывали салфеткой, смоченной физиологическим раствором. После 20-минутной ишемии зажим Холстеда снимали, тем самым восстанавливали кровоснабжение ишемизированной почки (реперфузия). На рану послойно накладывали швы и выводили животных из наркоза. Все манипуляции проводили в условиях строгой асептики. Через определенные промежутки времени от момента реперфузии (1, 3 и 48 ч) крыс умерщвляли декапитацией.

Критический срок ишемии – 20 мин – был выбран в связи с тем, что на этом этапе изменялся цвет (обычный цвет почечной ткани становился темно-вишневым) и размер (увеличение за счет отека) ишемизированной почки. Крыс декапитировали на гильотине. Обе почки изымали на льду и выделяли из них корковую составляющую. Корковое вещество ткани в количестве 100 мг промывали 1×фос-

фатно-солевым буфером (PBS), гомогенизировали в 1 мл 1×PBS и оставляли на ночь при -20 °С. Для полного разрушения клеточных мембран проводили два цикла замораживания-оттаивания. Полученную суспензию центрифугировали 5 мин при 5000 g (2–8 °С). Супернатант отбирали, делили на аликвоты и хранили при -20 °С.

В тканях методом прямой спектрофотометрии в водном растворе термокоагулянта лизатов клеток почек по методике Е.В. Орешникова и соавт. (2008) определяли метаболиты пуринов: аденина (А), гуанина (Г), гипоксантина (ГК), ксантина (К) и мочевой кислоты (МК) [13]. Вычисляли расчетные коэффициенты. Активность ксантиноксидазы (КО) – ключевого фермента окисления пуринов – на разных этапах ее работы оценивали путем вычисления соотношений К/ГК, МК/К, МК/ГК. Отношение К/ГК отражает активность работы КО на первом этапе – превращение ГК в К, отношение МК/К – активность работы КО на втором этапе – превращение К в МК, а отношение МК/ГК – общую активность фермента. В качестве индикатора интенсивности пуринового обмена (ИПО) рассчитывали величину, определяющую уровень необратимого катаболизма пуринов:  $ИПО = \frac{ГК}{К + МК}$ . Также вычисляли показатель тяжести гипоксии (ПТГ):  $ПТГ = \frac{К}{Г}$  [13]. В качестве контроля исследовали ложно оперированных животных соответствующего пола и возраста без ишемии.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы Statistica 10.0. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (критерий Шапиро–Уилка). Для показателей с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента, для показателей, распределение которых не соответствовало нормальному, – критерий Манна–Уитни. Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Под действием 20-минутной ишемии уменьшалось количество всех пуринов в ишемизированной почке: Г и ГК – в среднем в 1,67 раза ( $p < 0,05$ ), А и К – в 1,73 раза ( $p < 0,05$ ), МК – в 1,52 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Через 1 ч после восстановления кровоснабжения содержание пуринов в ишемизированной почке частично восстанавливалось (увеличивалось): Г, ГК и А – в среднем в 1,28 раза ( $p < 0,05$ ), К – в 1,20 раза ( $p < 0,05$ ). Через 3 ч реперфузии уровни Г, ГК, А и К возрастали еще значительно, чем через 1 ч: Г и ГК – в среднем в 1,16 раза ( $p < 0,05$ ), А и К – в 1,22 раза ( $p < 0,05$ ), при этом содержание ГК и А восстанавливалось до интактных значений, а величины других пуринов оставались меньше интактных цифр: Г – в 1,15 раза ( $p < 0,05$ ), К – в 1,25 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Концентрация МК через 1 и 3 ч реперфузии оставалась по-прежнему низкой, как и через 20 мин ишемии. Через 48 ч после восстановления кровоснабжения в правой почке содержание всех пуринов в ней уменьшалось по сравнению с предыдущим периодом исследования (через 3 ч): Г и ГК – в среднем в 1,35 раза ( $p < 0,05$ ), А – в 1,46 раза ( $p < 0,05$ ), К – в 1,61 раза ( $p < 0,05$ ), МК – в 1,53 раза ( $p < 0,05$ ) – до уровня пуринов в ишемизированной ткани без реперфузии, кроме МК, концентрация которой уменьшалась еще значительно – в 1,70 раза ( $p < 0,05$ ), по сравнению с ишемизированной тканью почки без реперфузии (табл. 1).

Динамика пуринов в контралатеральной почке была такой же, как и в ишемизированной, но количественные изменения показателей происходили в меньшей степени. Так, концентрации всех пуринов становились меньше интактных значений: Г, ГК, К и А – в среднем в 1,34 раза ( $p < 0,05$ ), МК – в 1,38 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Через 1 ч после восстановления кровотока в ишемизированной почке содержание практически всех пуринов в контралатеральной почке возвращалось к интактным значениям, кроме МК, уровень которой оставался по-прежнему низким (табл. 1). Через 3 ч реперфузии еще больше – в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения – уменьшалось количество МК в контралатеральной почке, при этом концентрации и МК, и К были меньше, чем у интактных крыс, соответственно в 1,74 ( $p < 0,05$ ) и 1,17 раза ( $p < 0,05$ ). Через 48 ч реперфузии содержание всех пуринов в контралатеральной почке, как и в ишемизированной, вновь уменьшалось по сравнению с предыдущим периодом исследо-

вания: Г, ГК и А – в среднем в 1,42 раза ( $p<0,05$ ), К и МК – в среднем в 1,56 раза ( $p<0,05$ ) – и становилось ниже интактных ве-

личин: Г – в 1,53 раза ( $p<0,05$ ), ГК и А – в среднем в 1,46 раза ( $p<0,05$ ), К – в 1,86 раза ( $p<0,05$ ), МК – в 2,70 раза (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

**Динамика содержания пуринов в корковом веществе почек под влиянием 20-минутной ишемии с последующей реперфузией 1, 3 и 48 ч одной из них, ед. экст./г ткани**

**Dynamics of purine levels (ext. U/g of tissue) in the renal cortex after 20-minute ischemia with subsequent 1-, 3- and 48-hour reperfusion of one kidney**

|  |  | Ишемизированная почка<br>Ischemic kidney |                              |                           |                           |                              | Контралатеральная почка<br>Contralateral kidney |                           |                              |                                 |                              |
|--|--|--|------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|---|---------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
|  |  | Г<br>G                                   | ГК<br>HX                     | А<br>A                    | К<br>X                    | МК<br>UA                     | Г<br>G  | ГК<br>HX                  | А<br>A                       | К<br>X                          | МК<br>UA                     |
| <b>Интактные,<br/>n=10<br/>Intact, n=10</b>                                  |  | 3,93±<br>±0,20                           | 3,93±<br>±0,20               | 4,32±<br>±0,30            | 4,10±<br>±0,30            | 2,40±<br>±0,20               | 4,38±<br>±0,60                                  | 4,37±<br>±0,60            | 4,70±<br>±0,70               | 4,46±<br>±0,60                  | 2,73±<br>±0,50               |
| <b>Ишемия<br/>правой почки,<br/>n=12<br/>Right kidney<br/>ischemia, n=12</b> |  | 2,37±<br>±0,13<br>*                      | 2,33±<br>±0,14<br>*          | 2,47±<br>±0,19<br>*       | 2,38±<br>±0,13<br>*       | 1,58±<br>±0,16<br>*          | 3,27±<br>±0,09<br>*, и                          | 3,25±<br>±0,13<br>*, и    | 3,54±<br>±0,19<br>*, и       | 3,36±<br>±0,05<br>*, и          | 1,98±<br>±0,18<br>*          |
| <b>Реперфузия<br/>Reperfusion</b>  | <b>1 ч,<br/>n=13<br/>1-hour<br/>n=13</b>   | 2,98±<br>±0,08<br>*, °                   | 3,00±<br>±0,07<br>*, °       | 3,20±<br>±0,06<br>*, °    | 2,74±<br>±0,07<br>*, °    | 1,49±<br>±0,05<br>*          | 4,11±<br>±0,21<br>о, и                          | 4,08±<br>±0,21<br>о, и    | 4,29±<br>±0,22<br>о, и       | 3,78±<br>±0,19<br>и             | 2,12±<br>±0,13<br>*, и       |
|  | <b>3 ч,<br/>n=13<br/>3-hour<br/>n=13</b>   | 3,41±<br>±0,17<br>*, °, 1                | 3,53±<br>±0,17<br>о, 1       | 3,93±<br>±0,18<br>о, 1    | 3,28±<br>±0,16<br>*, °, 1 | 1,43±<br>±0,11<br>*          | 4,02±<br>±0,21<br>о                             | 4,21±<br>±0,23<br>о       | 4,73±<br>±0,26<br>о          | 3,80±<br>±0,17<br>о             | 1,57±<br>±0,09<br>*, 1       |
|  | <b>48 ч,<br/>n=13<br/>48-hour<br/>n=13</b> | 2,54±<br>±0,08<br>*, 1, 3                | 2,59±<br>±0,07<br>*, о, 1, 3 | 2,69±<br>±0,10<br>*, 1, 3 | 2,03±<br>±0,06<br>*, 1, 3 | 0,93±<br>±0,07<br>*, о, 1, 3 | 2,86±<br>±0,16<br>*, о, 1, 3                    | 2,97±<br>±0,16<br>*, 1, 3 | 3,24±<br>±0,14<br>*, 1, 3, и | 2,40±<br>±0,11<br>*, о, 1, 3, и | 1,01±<br>±0,08<br>*, о, 1, 3 |

**Примечание.** Статистически значимые отличия по сравнению с: \* – интактными самцами, ° – 20-минутной ишемией без реперфузии, <sup>1</sup> – 1 ч реперфузии, <sup>3</sup> – 3 ч реперфузии, и – ишемизированной почкой.

**Note.** Differences are statistically significant in comparison with \* – intact males, ° – 20-minute ischemia without reperfusion, <sup>1</sup> – 1-hour reperfusion, <sup>3</sup> – 3-hour reperfusion, и – ischemic kidney;  $p<0.05$ .

При сравнении двух почек между собой обращает на себя внимание большее содержание пуринов в контралатеральной почке по сравнению с ишемизированной. Так, на этапе ишемии в контралатеральной почке содержалось в среднем в 1,40 раза ( $p<0,05$ ) больше пуринов, за исключением МК, уровень которой оказался одинаково низким в обеих почках (табл. 1). Через 1 ч реперфузии уровень всех пуринов в контралатеральной почке оставался (Г, ГК, А, К) или становился (МК) в среднем в 1,40 раза ( $p<0,05$ ) больше, чем в

ишемизированной. Через 3 ч реперфузии по содержанию пуринов почки не отличались друг от друга. Через 48 ч в контралатеральной почке вновь содержалось в среднем в 1,19 раза ( $p<0,05$ ) больше А и К, чем в ишемизированной, хотя динамика пуринов была одинаковой (табл. 1).

При анализе расчетных коэффициентов обращает на себя внимание увеличение на 19,7 % коэффициента, который характеризовал 2-й этап работы КО – скорость превращения К в МК в ишемизированной почке (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Динамика расчетных коэффициентов в корковом веществе почек под влиянием 20-минутной ишемии с последующей реперфузией 1, 3 и 48 ч одной из них, отн. ед.

Dynamics of estimated coefficients in the renal cortex after 20-minute ischemia with subsequent 1-, 3- and 48-hour reperfusion of one kidney

|   |                                   | Ишемизированная почка<br>Ischemic kidney |                           |                             |                              |                              | Контралатеральная почка<br>Contralateral kidney |                              |                             |                              |                              |
|---|-----------------------------------|--|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|---|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
|   |                                   | КО<br>ХО                                 |                           |                             | ИПО<br>IPE                   | ПТГ<br>IHS                   | КО<br>ХО  |                              |                             | ИПО<br>IPE                   | ПТГ<br>IHS                   |
|   |                                   | I этап<br>Stage 1                        | II этап<br>Stage 2        | Оба<br>этапа<br>Both stages |                              |                              | I этап<br>Stage 1                               | II этап<br>Stage 2           | Оба<br>этапа<br>Both stages |                              |                              |
| Интактные,<br>n=10<br>Intact, n=10                                |                                   | 1,03±<br>±0,01                           | 0,61±<br>±0,02            | 0,62±<br>±0,02              | 0,60±<br>±0,01               | 1,02±<br>±0,01               | 1,02±<br>±0,02                                  | 0,61±<br>±0,02               | 0,63±<br>±0,03              | 0,61±<br>±0,02               | 1,02±<br>±0,01               |
| Ишемия<br>правой почки,<br>n=12<br>Right kidney<br>ischemia, n=12 |                                   | 1,05±<br>±0,04                           | 0,73±<br>±0,01<br>*       | 0,78±<br>±0,05              | 0,58±<br>±0,04               | 1,03±<br>±0,04               | 1,04±<br>±0,04                                  | 0,63±<br>±0,06               | 0,56±<br>±0,07<br>и         | 0,61±<br>±0,04               | 1,03±<br>±0,03               |
| Реперфузия<br>Reperfusion   | 1 ч,<br>n=13<br>1-hour,<br>n=13   | 0,90±<br>±0,01<br>*, °                   | 0,56±<br>±0,01<br>°       | 0,50±<br>±0,01<br>*, °      | 0,70±<br>±0,01<br>*, °       | 0,92±<br>±0,02<br>*, °       | 0,94±<br>±0,01<br>*                             | 0,54±<br>±0,02<br>*          | 0,49±<br>±0,01<br>*         | 0,71±<br>±0,01<br>*          | 0,92±<br>±0,02<br>*, °       |
|   | 3 ч,<br>n=13<br>3-hour,<br>n=13   | 0,92±<br>±0,01<br>*, °                   | 0,43±<br>±0,01<br>*, °, 1 | 0,40±<br>±0,01<br>*, °, 1   | 0,76±<br>±0,01<br>*, °       | 0,96±<br>±0,02<br>*          | 0,90±<br>±0,01<br>*, °                          | 0,41±<br>±0,02<br>*, °, 1    | 0,37±<br>±0,02<br>*, °, 1   | 0,78±<br>±0,02<br>*, °, 1    | 0,94±<br>±0,01<br>*, °       |
|   | 48 ч,<br>n=13<br>48-hour,<br>n=13 | 0,78±<br>±0,01<br>*, °, 1, 3             | 0,47±<br>±0,03<br>*, °, 1 | 0,37±<br>±0,02<br>*, °, 1   | 0,87±<br>±0,01<br>*, °, 1, 3 | 0,80±<br>±0,02<br>*, °, 1, 3 | 0,81±<br>±0,01<br>*, °, 1, 3                    | 0,40±<br>±0,01<br>*, °, 1, и | 0,34±<br>±0,01<br>*, °, 1   | 0,87±<br>±0,01<br>*, °, 1, 3 | 0,84±<br>±0,01<br>*, °, 1, 3 |

**Примечание.** Статистически значимые отличия по сравнению с: \* – интактными самцами, ° – 20-минутной ишемией без реперфузии, <sup>1</sup> – 1 ч реперфузии, <sup>3</sup> – 3 ч реперфузии, и – ишемизированной почкой.

**Note.** Differences are statistically significant in comparison with \* – intact males, ° – 20-minute ischemia without reperfusion, <sup>1</sup> – 1-hour reperfusion, <sup>3</sup> – 3-hour reperfusion, и – ischemic kidney; p<0.05.

Через 1 ч после восстановления кровоснабжения все расчетные коэффициенты изменялись. Так, активность КО и ПТГ уменьшалась относительно ткани почек, находящейся в состоянии ишемии: I этап – на 14,3 %, II этап – на 23,3 %, оба этапа – на 35,9 %, ПТГ – на 10,7 %, при этом активность КО (I этап и оба этапа) и значение ПТГ были меньше интактных величин: КО (I этап) – на 12,6 %, КО (оба этапа) – на 19,4 %, ПТГ – на 9,8 % (табл. 2).

Активность КО (II этап) не отличалась от активности КО интактных крыс. ИПО, напротив, увеличивалась и относительно интактных показателей, и относительно показателей крыс с ишемией в среднем на 18,7 % (табл. 2). Через 3 ч реперфузии активность КО уменьшалась еще значительно – более чем на 20,0 % относительно предыдущих цифр за счет ее торможения на II этапе; ИПО и ПТГ не изменялись. Через 48 ч реперфузии на 15,2 %

снижалась активность КО (I этап), на 16,7 % уменьшался ПТГ и на 14,5 % увеличивалась ИПО относительно 3-часовой реперфузии (табл. 2).

Значения расчетных коэффициентов в контралатеральной почке после 20-минутной ишемии не отличались от интактных (табл. 2). Через 1 ч реперфузии, так же как и в ишемизированной почке, активность КО и ПТГ становились меньше интактных показателей: КО (I этап) – на 7,8 %, КО (II этап) – на 11,5 %, КО (оба этапа) – на 22,2 %, ПТГ – на 9,8 %, а ИПО, напротив, увеличивалась на 16,4 %. Из всех коэффициентов только ПТГ статистически значимо изменялся относительно периода ишемии – уменьшался на 10,7 % (табл. 2). Через 3 ч реперфузии активность КО (II этап и оба этапа) уменьшалась, а ИПО увеличивалась еще больше, в результате данные показатели отличались относительно соответствующих коэффициентов через 1 ч реперфузии на 24,0 и 9,9 % соответственно. КО (I этап) и ПТГ оставались низкими, как и на предыдущем этапе исследований. Через 48 ч реперфузии к низким показателям КО (II и оба этапа), как и в ишемизированной почке, присоединялась и низкая активность КО (I этап) – она была, как и ПТГ, на 10,0 % меньше по сравнению с 3-часовой реперфузией, тогда как ИПО увеличивалась на 11,5 % (табл. 2).

При сравнении значений расчетных коэффициентов обеих почек обращает на себя внимание меньшая активность КО в контралатеральной почке: в период ишемии – на 28,2 % (оба этапа), через 48 ч реперфузии – на 15,0 % (II этап) (табл. 2).

**Обсуждение.** У старых самцов 20-минутная ишемия одной из почек сопровождалась рецессией пуринов в обеих почках, в большей степени – в ишемизированной. Разный уровень пуринов в корковом веществе, вероятно, был обусловлен особенностями активности КО в условиях нарушенного кровоснабжения почек: в правой почке, в которой мочевыделение прекращалось, происходил сдвиг в сторону нарастания синтеза МК из К, тогда как в левой почке, на которую увеличивалась нагрузка по мочевыделению, продукция МК уменьшалась.

На ранних сроках реперфузии (1 и 3 ч) в обеих почках регистрировались однотипные сдвиги пуринов и их расчетных коэффициентов. Так, содержание МК и в правой, и в левой почках было одинаково низким, как и через 20 мин ишемии, тогда как концентрации других пуринов возрастали. Но если в ишемизированной почке их количество увеличивалось постепенно: через 1 ч – незначительно, через 3 ч – больше, но не достигало интактных цифр, то в контралатеральной почке – восстанавливалось уже через 1 ч после устранения ишемии. В ближайшие часы после возобновления кровоснабжения одной из почек в обеих снижалась активность КО (максимально – через 3 ч), уменьшался ПТГ и увеличивалась ИПО.

Через 48 ч реперфузии содержание всех пуринов, включая и МК, в обеих почках вновь уменьшалось, причем количество А и К в ишемизированной почке было меньше, чем в контралатеральной. К максимально низким значениям КО (II и оба этапа), впервые появившимся через 3 ч реперфузии, присоединялись максимально низкие значения КО (I этап) и ПТГ и максимально высокая ИПО.

Таким образом, у старых самцов крыс на 20-минутную ишемию одной из почек обе реагируют, в большей степени – ишемизированная, уменьшением концентрации всех исследуемых пуринов в ткани органа. Реперфузия в течение 2 сут после ишемии не приводит к нормализации пуринового обмена в парном фильтрующем органе мочевыделительной системы, а сопровождается повторным снижением концентрации пуриновых метаболитов в обеих почках до низких ишемических значений, а мочевой кислоты – еще ниже, на фоне компенсаторного увеличения интенсивности пуринового обмена и уменьшения активности КО. ПТГ с увеличением времени реперфузии прогрессивно уменьшается в обеих почках, достигая минимума через 48 ч, что свидетельствует о положительном прогнозе по функциональному постгипоксическому восстановлению нефронов.

Ранее при исследовании динамики маркеров острого повреждения почек: цистатина С, L-FABP, ИЛ-18, NGAL и KIM1 – в корковом веществе почки, подвергнутой тепловой ише-

мии в течение 15, 20 и 25 мин, нами было показано, что старые самцы крыс занимают второе место после молодых самок по сохранности почечной ткани [4]. Полученные данные навели на мысль о защитной роли эстрогенов в этом процессе. В данном исследовании эстрогены, по всей видимости, также сыграли свою положительную роль и поспособствовали до-

статочно быстрому уменьшению проявлений гипоксии в обеих почках после возобновления прекращенного кровоснабжения одной из них.

**Заключение.** Полученные данные надо учитывать при ведении возрастных пациентов мужского пола, подвергшихся ишемии-реперфузии одной из почек, в раннем послеоперационном периоде.

*Исследование выполнено в рамках государственного задания № 115032420006 от 24.03.2015 «Нейро-эндокринные, метаболические и иммуноморфологические аспекты злокачественного роста».*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S., Dabestani S., Hofmann F., Hora M., Kuczyk M.A., Lam T., Marconi L., Merseburger A.S., Mulders P., Powles T., Staehler M., Volpe A., Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur. Urol.* 2015; 67: 913–924.
2. Schiffmann J., Bianchi M., Sun M., Becker A. Trends in surgical management of T1 renal cell carcinoma. *Curr. Urol. Rep.* 2014; 15: 383.
3. Aquil S., Olvera-Posada D., Navaratnam R., Mikhail D., Levine M.A., Luke P.P., Sener A. Comparative Study Assessing Postoperative Renal Loss Using Two Different Partial Nephrectomy Techniques: Off-Clamp versus Standard On-Clamp Surgery. *Current urology.* 2020; 14 (1): 38–43. DOI: 10.1159/000499262.
4. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К. Экспрессия молекулярных маркеров острого повреждения почек в динамике экспериментальной ишемии. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2014; 4: 12–15.
5. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки. *Онкоурология.* 2015; 11 (3): 34–39.
6. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Шевченко А.Н., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2015; 1: 20–23.
7. Chan E., Boyle S.L., Campbell J., Luke P.P. Ipsilateral renal function preservation following minimally invasive partial nephrectomy: the effect of tumour characteristics and warm ischemic time. *Can. Urol. Assoc. J.* 2017; 11: 344–349.
8. Campbell S., Demirjian S., Zhang Z. Renal function after renal cancer surgery. *AUA Update Series.* 2015; 34: 23.
9. Campbell J., Chan G., Luke P.P. Early clamp release during laparoscopic partial nephrectomy: implications for preservation of renal function. *Can. Urol. Assoc. J.* 2017; 11: E261–265.
10. Deng W., Liu X., Hu J., Chen L., Fu B. Off-clamp partial nephrectomy has a positive impact on short- and long-term renal function: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2018; 19: 188.
11. Chen P.S., Chiu W.T., Hsu P.L., Lin S.C., Peng I.C., Wang C.Y., Tsai S.J. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *Journal of biomedical science.* 2020; 27 (1): 63. DOI: 10.1186/s12929-020-00658-7.
12. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Димитриади С.Н. Гендерные отличия содержания пуринов в плазме и эритроцитах людей разного возраста. *Фундаментальные исследования.* 2014; 4: 290–294.
13. Орешников Е.В., Гунин А.Г., Мадянов И.В., Орешникова С.Ф. Пурины ликвора и крови при беременности. *Проблемы репродукции.* 2008; 7: 74–80.
14. Хоролец Е.В., Хашиева Л.А., Шлык С.В., Кательницкая Л.И. Особенности пуринового обмена и перекисного окисления липидов у больных инфарктом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2010; 6 (1): 42–47.

15. Farthing D.E., Farthing C.A., Xi L. Inosine and hypoxanthine as novel biomarkers for cardiac ischemia: from bench to point-of-care. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2015; 240 (6): 821–831. DOI: 10.1177/1535370215584931.
16. Fisher O., Benson R.A., Imray C.H. The clinical application of purine nucleosides as biomarkers of tissue Ischemia and hypoxia in humans *in vivo*. *Biomark. Med.* 2019; 13 (11): 953–965. DOI: 10.2217/bmm-2019-0049.

Поступила в редакцию 24.12.2020; принята 20.02.2021.

#### Авторский коллектив

**Дурицкий Максим Николаевич** – руководитель консультативно-диагностического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7912-6957>.

**Франциянц Елена Михайловна** – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

**Каплиева Ирина Викторовна** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

**Кит Олег Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

#### Образец цитирования

Дурицкий М.Н., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Кит О.И. Особенности пуринового обмена в корковом веществе почек при ишемии с последующей реперфузией одной из них (экспериментальное исследование). Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 1: 133–142. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-133-142.

## CHARACTERISTICS OF PURINE METABOLISM IN RENAL CORTEX DURING ISCHEMIA WITH SUBSEQUENT REPERFUSION OF ONE KIDNEY (EXPERIMENTAL STUDY)

M.N. Duritskiy, E.M. Frantsiyants, I.V. Kaplieva, O.I. Kit

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

*Partial nephrectomy is the standard to treat small kidney tumors. Post-hypoxic nephron damage is considered to be its unfavorable effect, leading to a disruption of functional activity. Purines are sensitive markers of tissue hypoxia.*

*The purpose of the paper is to study purine dynamics and estimated coefficients in the renal cortex during 20-minute ischemia followed by renal reperfusion of one kidney in the experiment.*

*Materials and Methods. The dynamics of adenine, guanine, xanthine, hypoxanthine, and uric acid (UA) in the renal cortex was studied on 61 old male white outbred rats: ischemic and contralateral – after 20-minute ischemia followed by renal reperfusion of one kidney (1, 3, and 48 h); the control group included intact rats. Direct spectrophotometry of an aqueous solution of a thermocoagulant of renal cell lysates was used as a test method.*

*Results. 20-minute ischemia of one of the kidneys was accompanied by purine recession in both kidneys, to a greater extent in the ischemic one. In the early stages of reperfusion (1–3 h), the similar purine shifts and their estimated coefficients were recorded in the kidneys. The UA level was equally low, as it was during ischemia; after 1 hour of reperfusion, concentrations of other purines in the contralateral kidney were restored to intact values, and in the ischemic kidney, they did not reach the intact level even in 3 hours.*



As the intensity of purine metabolism increased, the activity of xanthine oxidase and the severity of hypoxia decreased. In 48 hours, the content of all purines decreased again, UA level being lower than ischemic values; the dynamics of the intensity of purine metabolism, xanthine oxidase activity and manifestations of hypoxia corresponded to the early stages of reperfusion, but its severity was greater.

Conclusion. The data obtained should be taken into account in the management of aged male patients who underwent ischemia-reperfusion of one kidney in the early postoperative period.

**Keywords:** purines, renal ischemia, renal reperfusion, old rats, males.

This study was supported by state assignment 115032420006, March 24, 2015 "Neuroendocrine, metabolic and immunomorphological aspects of malignant growth".

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

## References

1. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S., Dabestani S., Hofmann F., Hora M., Kuczyk M.A., Lam T., Marconi L., Merseburger A.S., Mulders P., Powles T., Staehler M., Volpe A., Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur. Urol.* 2015; 67: 913–924.
2. Schiffmann J., Bianchi M., Sun M., Becker A. Trends in surgical management of T1 renal cell carcinoma. *Curr. Urol. Rep.* 2014; 15: 383.
3. Aquil S., Olvera-Posada D., Navaratnam R., Mikhail D., Levine M.A., Luke P.P., Sener A. Comparative Study Assessing Postoperative Renal Loss Using Two Different Partial Nephrectomy Techniques: Off-Clamp versus Standard On-Clamp Surgery. *Current urology.* 2020; 14 (1): 38–43. DOI: 10.1159/000499262.
4. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Dimitriadi S.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K. Ekspressiya molekulyarnykh markerov ostrogo povrezhdeniya pochek v dinamike eksperimental'noy ishemii [Expression of molecular markers of acute kidney injury in experimental ischemia dynamics]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2014; 4: 12–15 (in Russian).
5. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Dimitriadi S.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. Rol' markerov ostrogo povrezhdeniya pochek v vybore taktiki khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh rakom pochki [Markers of acute kidney injury for surgical treatment of patients with kidney cancer]. *Onkourologiya.* 2015; 11 (3): 34–39 (in Russian).
6. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Dimitriadi S.N., Shevchenko A.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K. Ekspressiya markerov neoangiogeneza i fibrinoliticheskoy sistemy v dinamike eksperimental'noy ishemii pochki u krysa [Expression of neoangiogenesis and fibrinolytic system markers in experimental renal ischemia in rats]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2015; 1: 20–23 (in Russian).
7. Chan E., Boyle S.L., Campbell J., Luke P.P. Ipsilateral renal function preservation following minimally invasive partial nephrectomy: the effect of tumour characteristics and warm ischemic time. *Can. Urol. Assoc. J.* 2017; 11: 344–349.
8. Campbell S., Demirjian S., Zhang Z. Renal function after renal cancer surgery. *AUA Update Series.* 2015; 34: 23.
9. Campbell J., Chan G., Luke P.P. Early clamp release during laparoscopic partial nephrectomy: implications for preservation of renal function. *Can. Urol. Assoc. J.* 2017; 11: E261–265.
10. Deng W., Liu X., Hu J., Chen L., Fu B. Off-clamp partial nephrectomy has a positive impact on short- and long-term renal function: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2018; 19: 188.
11. Chen P.S., Chiu W.T., Hsu P.L., Lin S.C., Peng I.C., Wang C.Y., Tsai S.J. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *Journal of biomedical science.* 2020; 27 (1): 63. DOI: 10.1186/s12929-020-00658-7.
12. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Dimitriadi S.N. Gendernye otlichiya sodержaniya purinov v plazme i eritrotsitakh lyudey raznogo vozrasta [Gender differences in purine content in plasma and erythrocytes in people of different ages]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014; 4: 290–294 (in Russian).
13. Oreshnikov E.V., Gunin A.G., Madyanov I.V., Oreshnikova S.F. Puriny likvora i krovi pri beremennosti [Cerebrospinal fluid and blood purines in pregnancy]. *Problemy reproduksii.* 2008; 7: 74–80 (in Russian).

14. Khorolets E.V., Khaisheva L.A., Shlyk S.V., Katel'nitskaya L.I. Osobennosti purinovogo obmena i perekisnogo okisleniya lipidov u bol'nykh infarktom [Peculiarities of purine metabolism and lipid peroxidation in patients with heart attack]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2010; 6 (1): 42–47 (in Russian).
15. Farthing D.E., Farthing C.A., Xi L. Inosine and hypoxanthine as novel biomarkers for cardiac ischemia: from bench to point-of-care. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2015; 240 (6): 821–831. DOI: 10.1177/1535370215584931.
16. Fisher O., Benson R.A., Imray C.H. The clinical application of purine nucleosides as biomarkers of tissue Ischemia and hypoxia in humans in vivo. *Biomark Med.* 2019; 13 (11): 953–965. DOI: 10.2217/bmm-2019-0049.

*Received 24 December 2020; accepted 20 February 2021.*

### Information about the authors

**Duritskiy Maksim Nikolaevich**, Head of the Consultative and Diagnostic Department, Rostov Cancer Research Institute, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 liniya Str., 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7912-6957>.

**Frantsiyants Elena Mikhaylovna**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy General Director for Science, Head of the Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, Rostov Cancer Research Institute, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-liniya St., 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

**Kaplieva Irina Viktorovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Senior Researcher, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, Rostov Cancer Research Institute, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 liniya St., 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

**Kit Oleg Ivanovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rostov Cancer Research Institute, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 liniya St., 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

### For citation

Duritskiy M.N., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Kit O.I. Osobennosti purinovogo obmena v korkovom veshchestve pochk pri ishemii s posleduyushchey reperfuziey odnoy iz nikh (eksperimental'noe issledovanie) [Characteristics of purine metabolism in renal cortex during ischemia with subsequent reperfusion of one kidney (experimental study)]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021; 1: 133–142. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-133-142 (in Russian).

# ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ

УДК 574/577

DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-143-156

## АЭРОПАЛИНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЛЕРГЕННЫХ РАСТЕНИЙ В ЦЕЛЯХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПОЛЛИНОЗОВ В Г. УЛЬЯНОВСК

Д.А. Голоднова, Н.В. Благовещенская, М.П. Маркевич

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

*Поллинозы занимают ведущее место среди аллергопатологии. Однако аллергенные растения и их палинокомплексы остаются недостаточно изученными во многих странах мира, в т.ч. и в России. На территории Ульяновской области аэропалинологические исследования также не проводились. Цель исследования – выявить аллергенные растения ульяновского региона, изучить динамику концентрации их пыльцы в воздушной среде для профилактики поллинозов.*

*Материалы и методы. Объектами исследований были аллергенные растения и их пыльцевые комплексы, которые в нашем регионе были обследованы впервые. Проведены флористические и фенологические исследования, выполнено определение концентрации пыльцы аллергенных растений в воздушной среде с апреля по сентябрь, проведена обработка пыльцы методом Поста и определение ее под микроскопом с увеличением 15×40, рассчитан индекс аллергенности.*

*Результаты. В результате флористических и фенологических наблюдений выявлено 138 видов аллергенных растений, среди них высоко- и среднеаллергенных – 68 видов. Индекс аллергенности составил 259, что позволяет отнести г. Ульяновск к одному из самых аллергоопасных регионов.*

*Установлено, что наибольшее количество пыльцевых зерен за весь период цветения аллергенных растений наблюдается в промышленной зоне. При этом июнь и июль являются наиболее опасными месяцами для людей, страдающих аллергией на семейства *Rosaceae*, *Chenopodiaceae*, *Asteraceae*. Представлена динамика концентрации пыльцы в трех пыльцевых волнах. Наиболее опасными волнами можно считать вторую и третью, наименее опасной – первую.*

*Выводы. Результаты исследований необходимо учитывать при планировании профилактических мер и лечении поллинозов.*

**Ключевые слова:** аллергенные растения, поллиноз, поллиноз, концентрация пыльцы, пыльцевая волна.

**Введение.** Пыльцевая аллергия (поллиноз, сенный насморк, весенний катар, пыльцевая ринопатия, травяная астма, пыльцевая астма, сенная лихорадка) – аллергическое заболевание, вызываемое, как правило, пыльцой ветроопыляемых растений. В мире известно более 700 видов аллергенных растений. Заболевание имеет четко повторяющуюся сезонность, совпадающую с периодом цветения. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что поллиноз у жителей промышленных городов встречается в 6 раз чаще, чем в сельской местности [1–7].

В настоящее время более 30 % взрослого и 50 % детского населения земного шара страдает поллинозами. Однако аллергенные растения и их палинокомплексы остаются недостаточно изученными во многих странах мира, в т.ч. и в России [5, 8], несмотря на огромное значение аэропалинологических исследований для профилактики поллинозов. На территории Ульяновской области данные исследования также не проводились. При этом, по мнению врачей, поллиноз занимает ведущее место среди аллергопатологии, а список аллергенных растений, по нашим данным, достаточно обши-

рен – более сотни видов. По числу аллергенных растений и суммарному индексу аллергенности наш регион предварительно оценивали в 5 баллов из 6 возможных [5].

Все это затрудняет организацию специфической диагностики, иммунотерапии больных поллинозом и проведение лечебно-профилактической работы в регионе. Кроме того, многие аллергенные растения до сих пор используются для озеленения промышленных, торговых и даже образовательных и лечебных учреждений города. Все вышеизложенное определило актуальность данного исследования.

**Цель исследования.** Выявить аллергенную флору ульяновского региона, изучить динамику концентрации пыльцы аллергенных растений для профилактики поллинозов.

**Материалы и методы.** Были проведены флористические и фенологические исследования и наблюдения (выявлялся видовой состав аллергенных растений, их местообитания, сроки начала, массового цветения и окончания пыления) по общепринятым методикам.

Распознавание растений и определение их принадлежности к группе аллергенных проводились по различным источникам [8–13]. Степень аллергической опасности каждого вида оценивалась по трехбалльной шкале: опасный (3), среднеопасный (2) и слабоопасный (1) [5]. Оценка основана на материалах указанных выше источников и на доступных данных о продуктивности пыльцы этих растений. Для всего региона рассчитывался индекс аллергенности – сумма баллов аллергической опасности видов, представленных в регионе [5].

Аэропалинологические исследования проводились в 9 ключевых точках различных городских зон (промышленных, рекреационных, селитебных, учебных) с применением гравиметрического метода улавливания пыльцы в воздушной среде [14, 15]. Обработка пыльцы осуществлялась методом Поста [15] при помощи кипячения в 10 % щелочи в течение 3–10 мин с последующим центрифугированием для повышения концентрации пыльцевых зерен в навеске. Определение пыльцы проводилось под микроскопом с увеличением 15×40. Были использованы как эталонные препараты пыльцы, изготовленные и имеющиеся в коллекции авторов, так и специальные определители [16–20]. Всего было приготовлено и исследовано 234 постоянных и 702 временных препарата пыльцы. Проводился количественный и качественный анализ 21 060 воздушных пыльцевых проб с подсчетом концентрации пыльцевых зерен (п. з.) – числа пыльцевых зерен, осажженных на 1 см<sup>2</sup> поверхности, – по общепринятой методике [15].

Обработка статистических данных проводилась с помощью программы MS Excel.

**Результаты и обсуждение.** В результате флористических и фенологических наблюдений было выявлено 138 видов аллергенных растений, произрастающих на территории г. Ульяновск и его окрестностей. Наиболее опасные из них (высоко- и среднеаллергенные) – 68 видов – представлены в табл. 1. Сезон их цветения и пыления – с апреля по сентябрь [21–23].

Таблица 1  
Table 1

### Сроки цветения и пыления аллергенных растений

#### Allergenic plants: flowering and dusting

| Название растения<br>(степень аллергической опасности)<br>Plant<br>(allergic risks)                             | Сроки цветения и пыления, мес.<br>Flowering and dusting, months |   |    |     |      |    |
|---|---|---|----|-----|------|----|
|   | IV  | V | VI | VII | VIII | IX |
| Семейство сосновых (Pinaceae)<br>Pinaceae   |   |   |    |     |      |    |
| Ель сибирская ( <i>Picea abies</i> (L.) Karst.) (2)<br>Siberian spruce ( <i>Picea abies</i> (L.) Karst.) (2)    |   | + |    |     |      |    |
| Лиственница сибирская ( <i>Larix sibirica</i> Ledeb.) (2)<br>Siberian larch ( <i>Larix sibirica</i> Ledeb.) (2) |   | + |    |     |      |    |

| Название растения<br>(степень аллергической опасности)<br>Plant<br>(allergic risks)   | Сроки цветения и пыления, мес.<br>Flowering and dusting, months |   |    |     |      |    |
|---|---|---|----|-----|------|----|
|   | IV  | V | VI | VII | VIII | IX |
| <b>Семейство ивовых (Salicaceae)</b><br><b>Willow family (Salicaceae)</b>   |   |   |    |     |      |    |
| Ива козья, или бредина ( <i>Salix caprea</i> L.) (3)<br>Goat willow or sallow ( <i>Salix caprea</i> L.) (3)                     | +   | + |    |     |      |    |
| И. трехтычинковая ( <i>S. triandra</i> L.) (3)<br>Almond-leaved willow ( <i>S. triandra</i> L.) (3)                             |   | + |    |     |      |    |
| Тополь белый, или серебряный ( <i>Populus alba</i> L.) (3)<br>Rattlertree or white poplar ( <i>Populus alba</i> L.) (3)         | +   |   |    |     |      |    |
| Т. черный, или осокорь ( <i>P. nigra</i> L.) (2)<br>Black poplar or home-grown poplar ( <i>P. nigra</i> L.) (2)                 | +   | + |    |     |      |    |
| Т. дрожащий, или осина ( <i>P. tremula</i> L.) (2)<br>Dutch beech or European aspen ( <i>P. tremula</i> L.) (2)                 | +   | + |    |     |      |    |
| Т. дельтовидный ( <i>P. deltoides</i> Marsh.) (2)<br>Alamo ( <i>P. deltoides</i> Marsh.) (2)                                    | +   | + |    |     |      |    |
| Т. бальзамический ( <i>P. balsamifera</i> L.) (2)<br>Rough-bark poplar ( <i>P. balsamifera</i> L.) (2)                          | +   | + |    |     |      |    |
| Т. душистый, или топольник ( <i>P. suaveolens</i> Fisch.) (2)<br>Poplar tree ( <i>P. suaveolens</i> Fisch.) (2)                 | +   | + |    |     |      |    |
| Т. лавроволистный ( <i>P. laurifolia</i> Ledeb.) (2)<br><i>Populus laurifolia</i> ( <i>P. laurifolia</i> Ledeb.) (2)            | +   | + |    |     |      |    |
| <b>Семейство березовых (Betulaceae)</b><br><b>Betulaceae</b>  |   |   |    |     |      |    |
| Береза повислая ( <i>Betula pendula</i> Roth.) (2–3)<br>European white birch ( <i>Betula pendula</i> Roth.) (2–3)               | +   | + |    |     |      |    |
| Б. пушистая ( <i>B. pubescens</i> Ehrh.) (2)<br>Pubescent birch ( <i>B. pubescens</i> Ehrh.) (2)                                | +   | + |    |     |      |    |
| Орешник, или лещина обыкновенная ( <i>Corylus avellana</i> L.) (2)<br>Hazel or European hazel ( <i>Corylus avellana</i> L.) (2) | +   | + |    |     |      |    |
| <b>Семейство розоцветных (Rosaceae)</b><br><b>Rose family (Rosaceae)</b>  |   |   |    |     |      |    |
| Роза иглистая (шиповник) ( <i>Rosa acicularis</i> Lindl.) (2)<br>Canker rose ( <i>Rosa acicularis</i> Lindl.) (2)               |   |   | +  | +   |      |    |
| Р. собачья ( <i>R. canina</i> L.) (2)<br>Bird brier or dog rose ( <i>R. canina</i> L.) (2)                                      |   |   | +  | +   |      |    |
| Р. майская, или коричная ( <i>R. majalis</i> Herrm.) (2)<br>May rose or cinnamon rose ( <i>R. majalis</i> Herrm.) (2)           |   | + | +  | +   |      |    |
| Р. французская ( <i>R. gallica</i> L.) (2)<br>French rose ( <i>R. gallica</i> L.) (2)   |   | + | +  |     |      |    |
| Р. морщинистая ( <i>R. rugosa</i> Thunb.) (2)<br>Ramanas rose ( <i>R. rugosa</i> Thunb.) (2)                                    |   |   | +  | +   | +    | +  |
| Р. бедренцелистная ( <i>R. pimpinellifolia</i> L.) (2)<br>Scotch rose ( <i>R. pimpinellifolia</i> L.) (2)                       |   |   | +  | +   |      |    |

| <b>Название растения</b><br><b>(степень аллергической опасности)</b><br><b>Plant</b><br><b>(allergic risks)</b>                                | <b>Сроки цветения и пыления, мес.</b><br><b>Flowering and dusting, months</b> |   |    |     |      |    |
|--|---|---|----|-----|------|----|
|  | IV  | V | VI | VII | VIII | IX |
| <b>Семейство злаковых, или мятликовых (Poaceae)</b><br><b>Grass family (Poaceae)</b>   |   |   |    |     |      |    |
| Житняк гребневидный ( <i>Agropurum pectinatum</i> (Bieb.) Beauv.) (3)<br>Crested wheat grass ( <i>Agropurum pectinatum</i> (Bieb.) Beauv.) (3) |   |   | +  | +   |      |    |
| Полевица собачья ( <i>Agrostis canina</i> L.) (3)<br>Dog bent ( <i>Agrostis canina</i> L.) (3)   |   |   | +  | +   |      |    |
| П. тонкая ( <i>A. tenuis</i> Sibth.) (3)<br>Colonial bent grass ( <i>A. tenuis</i> Sibth.) (3)   |   |   | +  | +   |      |    |
| Мятлик луговой ( <i>Poa pratensis</i> L.) (3)<br>Bluegrass ( <i>Poa pratensis</i> L.) (3)  |   | + | +  | +   |      |    |
| М. узколистный ( <i>Poa angustifolia</i> L.) (3)<br>Narrow-leaved bluegrass ( <i>Poa angustifolia</i> L.) (3)                                  |   | + | +  | +   |      |    |
| М. однолетний ( <i>Poa annua</i> L.) (3)<br>Annual meadow grass ( <i>Poa annua</i> L.) (3)   |   |   | +  | +   | +    |    |
| М. сплюснутый ( <i>Poa compressa</i> L.) (3)<br>Flat-stemmed meadow grass ( <i>Poa compressa</i> L.) (3)                                       |   | + | +  | +   | +    |    |
| М. дубравный ( <i>Poa nemoralis</i> L.) (3)<br>Wood bluegrass ( <i>Poa nemoralis</i> L.) (3)   |   |   | +  | +   | +    |    |
| М. обыкновенный ( <i>Poa trivialis</i> L.) (3)<br>Meadow rough grass ( <i>Poa trivialis</i> L.) (3)  |   |   | +  | +   | +    |    |
| Тимофеевка степная ( <i>Phleum phleoides</i> (L.) Karst.) (3)<br>Purple-stem ( <i>Phleum phleoides</i> (L.) Karst.) (3)                        |   |   | +  | +   |      |    |
| Т. луговая ( <i>P. pratense</i> L.) (3)<br>Cat's -tail grass ( <i>P. pratense</i> L.) (3)  |   |   | +  | +   |      |    |
| Кострец безостый ( <i>Bromopsis inermis</i> (Leyss.) Holub.) (3)<br>Awnless brome ( <i>Bromopsis inermis</i> (Leyss.) Holub.) (3)              |   |   | +  | +   | +    |    |
| Костер мягкий ( <i>Bromus mollis</i> L.) (3)<br>Soft chess ( <i>Bromus mollis</i> L.) (3)  |   |   | +  | +   | +    |    |
| К. растопыренный ( <i>Bromus scuarrosus</i> L.) (3)<br>Bromus ( <i>Bromus scuarrosus</i> L.) (3)   |   |   | +  | +   | +    |    |
| Лисохвост луговой ( <i>Alopecurus pratensis</i> L.) (3)<br>Common foxtail ( <i>Alopecurus pratensis</i> L.) (3)                                |   | + | +  | +   |      |    |
| Пырей ползучий ( <i>Elytigia repens</i> L.) (3)<br>Quick grass ( <i>Elytigia repens</i> L.) (3)  |   |   | +  | +   | +    |    |
| Овсяница луговая ( <i>Festuca pratensis</i> Huds.) (3)<br>Meadow fescue grass ( <i>Festuca pratensis</i> Huds.) (3)                            |   |   | +  |     |      |    |
| Ячмень гривастый ( <i>Hordeum jubatum</i> L.) (3)<br>Foxtail barley ( <i>Hordeum jubatum</i> L.) (3)   |   |   |    | +   | +    |    |
| <b>Семейство маревых (Chenopodiaceae)</b><br><b>Goosefoot family (Chenopodiaceae)</b>  |   |   |    |     |      |    |
| Марь белая ( <i>Chenopodium album</i> L.) (3)<br>Wild spin ( <i>Chenopodium album</i> L.) (3)  |   |   | +  | +   | +    | +  |
| М. гибридная ( <i>C. hybridum</i> L.) (3)<br>Maple-leaved goosefoot ( <i>C. hybridum</i> L.) (3)   |   |   | +  | +   | +    | +  |

| Название растения<br>(степень аллергической опасности)<br>Plant<br>(allergic risks)   | Сроки цветения и пыления, мес.<br>Flowering and dusting, months |   |    |     |      |    |
|---|---|---|----|-----|------|----|
|   | IV  | V | VI | VII | VIII | IX |
| М. городская ( <i>C. urbicum</i> L.) (3)<br>City goosefoot ( <i>C. urbicum</i> L.) (3)  |   |   | +  | +   | +    | +  |
| М. сизая ( <i>C. glaucum</i> L.) (3)<br>Oak-leaved goosefoot ( <i>C. glaucum</i> L.) (3)  |   |   | +  | +   | +    | +  |
| М. калинолистная ( <i>C. opulifolium</i> L.) (3)<br><i>Chenopodium opulifolium</i> Schrad ( <i>C. opulifolium</i> L.) (3)                             |   |   | +  | +   | +    | +  |
| Лебеда татарская ( <i>Atriplex tatarica</i> L.) (3)<br>Frosted orach ( <i>Atriplex tatarica</i> L.) (3)   |   |   |    | +   | +    |    |
| Л. простертая ( <i>A. calotheca</i> (Rafn) Fries) (3)<br>Fat-hen saltbush ( <i>A. calotheca</i> (Rafn) Fries) (3)                                     |   |   |    | +   | +    |    |
| Л. раскидистая ( <i>A. patula</i> L.) (3)<br>Common orach ( <i>A. patula</i> L.) (3)  |   |   |    | +   | +    |    |
| Прутьяк простертый ( <i>Kochia prostrata</i> (L.) Schrad.) (3)<br><i>Kochia prostrata</i> ( <i>Kochia prostrata</i> (L.) Schrad.) (3)                 |   |   |    | +   | +    |    |
| П. веничный ( <i>K. scoparia</i> Schrab.) (3)<br>Mock cypress ( <i>K. scoparia</i> Schrab.) (3)   |   |   |    | +   | +    | +  |
| Семейство астровых, или сложноцветных (Asteraceae)<br>Sunflower family (Asteraceae)   |   |   |    |     |      |    |
| Амброзия полыннолистная ( <i>Ambrosia artemisiifolia</i> L.) (3)<br>Ragweed ( <i>Ambrosia artemisiifolia</i> L.) (3)                                  |   |   |    | +   | +    | +  |
| А. трехраздельная ( <i>A. trifida</i> L.) (3)<br>Richweed ( <i>A. trifida</i> L.) (3)   |   |   |    | +   | +    | +  |
| Циклахена дурнишниковидная<br>( <i>Cyclachaena xanthiifolia</i> (Nutt.) Fresen) (3)<br>Sumpfwed ( <i>Cyclachaena xanthiifolia</i> (Nutt.) Fresen) (3) |   |   |    |     | +    | +  |
| Полынь Сиверса ( <i>Artemisia sieversiana</i> Willd.) (3)<br>Sagebrush ( <i>Artemisia sieversiana</i> Willd.) (3)                                     |   |   |    | +   | +    | +  |
| П. эстрагон, или тархун ( <i>A. dracunculus</i> L.) (3)<br>Estragon or linear-leaved wormwood ( <i>A. dracunculus</i> L.) (3)                         |   |   |    | +   | +    | +  |
| П. обыкновенная ( <i>A. vulgaris</i> L.) (3)<br>Felon herb ( <i>A. vulgaris</i> L.) (3)   |   |   |    | +   | +    |    |
| П. высокая ( <i>A. abrotanum</i> L.) (3)<br>Oldman wormwood ( <i>A. abrotanum</i> L.) (3)   |   |   |    | +   | +    |    |
| П. горькая ( <i>A. absinthium</i> L.) (3)<br>Absinth sage ( <i>A. absinthium</i> L.) (3)  |   |   |    | +   | +    |    |
| П. австрийская ( <i>A. austriaca</i> Jacq.) (3)<br><i>Artemisia austriaca</i> ( <i>A. austriaca</i> Jacq.) (3)  |   |   |    | +   | +    |    |
| П. равнинная ( <i>A. campestris</i> L.) (3)<br>Field wormwood ( <i>A. campestris</i> L.) (3)  |   |   | +  | +   | +    | +  |
| П. Маршалла ( <i>A. marschalliana</i> Spreng.) (3)<br><i>Artemisia marschalliana</i> ( <i>A. marschalliana</i> Spreng.) (3)                           |   |   |    | +   | +    |    |
| П. веничная ( <i>A. scoparia</i> Waldst. et. Kit.) (3)<br>Virgate wormwood ( <i>A. scoparia</i> Waldst. et. Kit.) (3)                                 |   |   |    | +   | +    |    |

| Название растения<br>(степень аллергической опасности)<br>Plant<br>(allergic risks)  | Сроки цветения и пыления, мес.<br>Flowering and dusting, months |   |    |     |      |    |
|--|---|---|----|-----|------|----|
|  | IV  | V | VI | VII | VIII | IX |
| <b>Семейство амарантовых (Amaranthaceae)</b><br><b>Amaranthaceous (Amaranthaceae)</b>  |   |   |    |     |      |    |
| Щирица белая, или Амарант ( <i>Amaranthus albus</i> L.) (3)<br>Thumbleweed amaranth or amarantus ( <i>Amaranthus albus</i> L.) (3) |   |   |    | +   | +    | +  |
| Щ. синеватая ( <i>A. blitum</i> L.) (3)<br>Livid amaranth ( <i>A. blitum</i> L.) (3)   |   |   |    | +   | +    |    |
| Щ. запрокинутая ( <i>A. retroflexus</i> L.) (3)<br>Green amaranth ( <i>A. retroflexus</i> L.) (3)                                  |   |   |    | +   | +    |    |
| <b>Семейство крапивных (Urticaceae)</b><br><b>Nettle family (Urticaceae)</b>   |   |   |    |     |      |    |
| Крапива двудомная ( <i>Urtica dioica</i> L.) (3)<br>Common nettle ( <i>Urtica dioica</i> L.) (3)                                   |   |   | +  | +   | +    | +  |
| <b>Семейство осоковых (Cyperaceae)</b><br><b>Sedge family (Cyperaceae)</b>   |   |   |    |     |      |    |
| Осока ( <i>Carex</i> spp.) (2)<br>Ling ( <i>Carex</i> spp.) (2)  | +   | + | +  |     |      |    |
| <b>Семейство подорожниковых (Plantaginaceae)</b><br><b>Plantain family (Plantaginaceae)</b>  |   |   |    |     |      |    |
| Подорожник средний <i>Plantago media</i> L.) (3)<br>Fire-leaves <i>Plantago media</i> L.) (3)                                      |   |   | +  | +   | +    | +  |
| П. большой ( <i>P. major</i> L.) (3)<br>Dooryard plantain ( <i>P. major</i> L.) (3)  |   |   | +  | +   | +    |    |
| П. ланцетолистный ( <i>P. lanceolata</i> L.) (3)<br>English plantain ( <i>P. lanceolata</i> L.) (3)                                |   | + | +  |     |      |    |
| <b>Общее число видов: 68 (186)</b><br><b>Total number of species: 68 (186)</b>   |   |   |    |     |      |    |

Многие из представленных в таблице видов произрастают как сорняки на городских пустырях, газонах, вдоль дорог, на дворовых и промышленных территориях (амброзии, циклахена, тимopheевки, крапива, щирица, полынь, лебеда, марь, прутняк, пырей, лисохвост, костер, кострец, ячмень, мятлик, полевица, житняк). Другие широко используются в качестве декоративных растений для озеленения придомовых территорий, в учебных, учебно-воспитательных, оздоровительных и других учреждениях (лиственница, тополь бальзамический, тополь душистый, тополь лавролистный, овсяница луговая (ею засеяны практически все газоны и рабатки), шиповник, амарант). В рекреации, как известно, широко используются береза и ель.

К слабоаллергенным растениям (степень аллергической опасности – 1) относятся некоторые широко распространенные в городе и окрестностях представители семейств Tiliaceae (липа – *Tilia* spp.), Ulmaceae (вяз – *Ulmus* spp.), буковых (дуб – *Quercus robur* L.), Aceraceae (клен – *Acer* spp.), Oleaceae (ясень – *Fra-*  
*xynus* spp.), Asteraceae (мордовники – *Echinops* spp., астры – *Aster* spp., дурнишники – *Xanthium* spp., пижмы – *Tanacetum* spp., одуванчики – *Taraxacum* spp., чертополохи – *Carduus* spp., подсолнечники – *Helianthus* spp. и др.), Rosaceae (абрикос – *Armeniaca mandshurica* (Maxim) Skvorts., черемухи – *Padus* spp., рябины – *Sorbus* spp., бузины – *Sambucus* spp., боярышники – *Crataegus* spp., смородины –



*Ribes* spp., таволги – *Filipendula* spp., подмаренники – *Galium* spp., лапчатки – *Potentilla* spp.), крестоцветные (капуста полевая – *Brassica campestris* L., горчица полевая – *Sinapis arvensis* L.), Fabaceae (лядвенец рогатый – *Lotus corniculatus* L., люцерна посевная – *Medicago sativa* L., эспарцет посевной – *Onobrychis viciifolia* Scop., донники – *Melilotus* spp.), Malvaceae (мальва садовая, или шток-роза – *Alcea rosea* L., просвирник штокрозный – *Malva alcea* L.), Liliaceae (лилия саранка – *Lilium martagon* L., тюльпан), Polygonaceae (щавель обыкновенный – *Rumex* spp., гречиха татарская – *Fagopyrum tataricum* (L.) Gaertn.) и др.

Всего 70 видов (аллергическая опасность – 70).

Наиболее опасными для людей, страдающих аллергией на пыльцу растений, являются представители следующих семейств (степень аллергической опасности – 3): злаковые (Poaceae), маревые (Chenopodiaceae) и астровые (Asteraceae). Из злаковых наиболее высокоаллергенными являются тимофеевка степная (*Phleum phleoides* (L. Karst.)), тимофеевка луговая (*P. pratense* L.), житняк гребневидный (*Agropyrum pectinatum*), лисохвост луговой (*Alopecurus pratensis* L.), костер мягкий (*Bromus mollis* L.), костер растопыренный (*Bromus scuarrosus* L.), овсяница луговая (*Festuca pratensis* Huds.) и все виды мятлика (*Poa* spp.); из маревых – все виды мари (*Chenopodium* spp.), лебеды (*Atriplex* spp.), прутняка (*Kochia* spp.); из астровых – амброзия полыннолистная (*Ambrosia artemisiifolia* L.), амброзия трехраздельная (*A. trifida* L.), циклахена дурнишниковлистная (*Cyclachaena xanthiifolia* (Nutt.) Fresen.), все виды полыни (*Artemisia* spp.). Всего 40 видов (аллергическая опасность – 120).

Особо опасными считаются три карантинных для России растения, произрастающих на территории г. Ульяновска и его окрестностей: амброзия полыннолистная, амброзия трехраздельная и циклахена. Амброзия цветет с июля до начала сентября. Виды амброзии произрастают на газонах, в парке «Винновская роща» и на пустырях Заволжского района [21, 24]. Циклахена дурнишниковлистная до сих пор считается карантинным растением для Ульяновской области. Появилась она во флоре города лишь в 1973 г. единично. В настоящее

время активно расселяется и уже широко распространена по обочинам дорог, газонам и мусорным местам. Цветет циклахена дурнишниковлистная начиная с августа по конец сентября. Для проявления заболевания в среднем нужно около 40–50 п. з. указанных выше трех видов, но иногда достаточно и 4–5, попавших на слизистую носоглотки или конъюнктиву глаз, чтобы вызвать сильные аллергические проявления.

Общий индекс аллергенности региона составил 256.

Таким образом, как по числу аллергенных растений (138), так и по индексу аллергенности ульяновский регион следует отнести к 6-й группе (самой опасной с точки зрения аллергической безопасности), для которой определено общее число аллергенных растений  $\geq 71$  с суммарным значением индекса аллергенности  $\geq 191$  [5].

Анализ аллергенной флоры показал, что подавляющее большинство аллергенных растений – ветроопыляемые (анемофилы), продуцирующие огромное количество легкой пыльцы. Из энтомофильных растений лишь немногие имеют какое-либо аллергологическое значение. Помимо липы и подсолнечника, следует отметить отдельных представителей рода *Salix*, способных опыляться как энтомофильно, так и анемофильно.

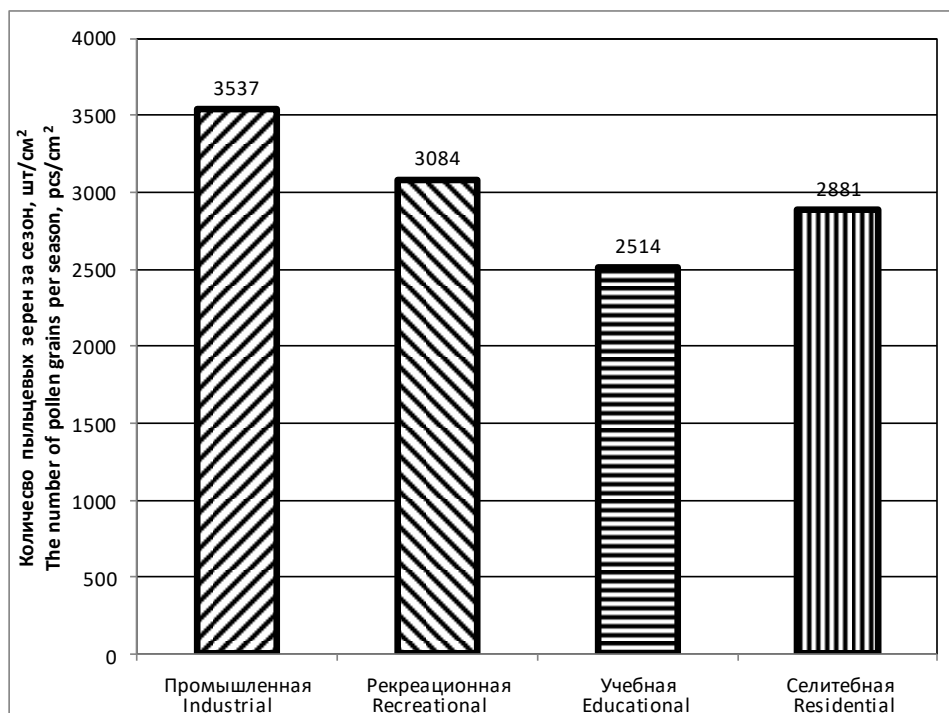
С учетом всех ботанико-географических особенностей крупных урбанизированных территорий (рекреационных, селитебных, промышленных и учебных зон) нами проведено комплексное исследование и систематизация данных по аллергенным растениям и их пыльцевым комплексам (рис. 1).

Анализ сезона поллинии 2019–2020 гг. показал, что наибольшее количество пыльцевых зерен за весь период цветения аллергенных растений наблюдалось в промышленной (3537 шт./см<sup>2</sup>) и рекреационной (3084 шт./см<sup>2</sup>) зонах, что вызывает особое беспокойство, поскольку именно здесь население проводит наибольшее время в течение суток.

Как известно, максимальная концентрация пыльцы приходится на ранние утренние часы, благоприятными условиями для поллинии являются теплая солнечная погода и достаточная влажность. Засуха или дождливая

погода нарушают процессы созревания и продукции пыльцы, резко снижая ее концентрацию в воздухе [13]. Это подтверждается и нашими исследованиями. Например, по сравнению с 2020 г. весной 2019 г. наблюдалась

более ранняя поллинаяция березы, так как погода была теплее (табл. 2). Данное обстоятельство также необходимо учитывать при прогнозе весенних поллинозов.



**Рис. 1.** Общая концентрация пыльцевых зерен по зонам

**Fig. 1.** Total concentration of pollen grains according to zones

**Таблица 1**

**Table 2**

**Концентрация пыльцевых зерен березы в 2019–2020 гг., п. з./см²**

**Concentration of birch pollen grains in 2019–2020, pollen grains/sm²**

| Год<br>Year | 15.04–21.04<br>April 15– April 21 | 22.04–28.04<br>April 22 – April 28 | 29.04–05.05<br>April 29 – May 5 | 06.05–12.05<br>May 6 – May 12 | 13.05–19.05<br>May 13 – May 19 |
|-------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| <b>2019</b> | 10                                | 18                                 | 35                              | 31                            | 21                             |
| <b>2020</b> |                                   | 15                                 | 32                              | 38                            | 19                             |

Таким образом, наиболее опасным для аллергиков на пыльцу березы является период с третьей декады апреля по вторую декаду мая.

Многие исследователи выделяют три периода нарастания концентрации пыльцы в атмосфере, т.е. три пыльцевые волны: весеннюю, весенне-летнюю, летне-осеннюю [5, 13, 21–23]. В клинической аллергологии принято

объединять аллергенные растения в три основные группы: древесные, злаковые и луговые, сорные травы. Пыльца деревьев и кустарников вызывает первый, весенний, пик заболеваемости поллинозом (апрель-май). Второй, весенне-летний, период обусловлен цветением злаков и луговых растений (вторая декада мая, июнь, июль). Третий (вторая декада

июля, август, сентябрь) – время пыления сорных трав: астровых, маревых, амарантовых, подорожниковых, крапивных.

Как уже отмечалось, первая волна характеризуется обилием пыльцы древесных растений, время цветения которых приходится на апрель-май. Большинство видов этих аллергенных растений принадлежит к семействам ивовых (Salicaceae) – ивы и тополь, березовых

(Betulaceae) – береза, орешник.

В апреле начинает массово цвести тополь белый (*Populus alba* L.), тополь дрожащий (осина) (*P. Tremula* L.) и др. [21–23]. Исследование показало, что у данных видов наибольший показатель количества пыльцевых зерен в 1 см<sup>2</sup> во всех четырех исследуемых зонах (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

### Концентрация пыльцы аллергенных растений в первой волне, п. з./см<sup>2</sup>

#### Pollen concentration of allergenic plants during the first wave, pollen grains/sm<sup>2</sup>

| Зона<br>Area                  | Группа аллергенных видов<br>Group of allergenic species |   |                 |
|-------------------------------|---|---|-----------------|
|                               | Древесные<br>Woody plants                               | Злаковые и луговые<br>Cereals and meadow plants | Сорные<br>Weeds |
| Промышленная<br>Industrial    | 778   | 16  | 0               |
| Рекреационная<br>Recreational | 575   | 25  | 0               |
| Учебная<br>Educational        | 522   | 6   | 0               |
| Селитебная<br>Residential     | 428   | 14  | 0               |

Наибольшая концентрация аллергенной пыльцы в это время наблюдается в промышленной и рекреационной зонах. Это объясняется тем, что именно здесь для озеленения наиболее массово используются древесные культуры.

Вторая пыльцевая волна (вторая декада мая, июнь, июль) охватывает время массового пыления луговых и злаковых трав (мятлик, костер, тимopheевка, лисохвост, кострец, овсяница, шиповник, крапива и др.) (табл. 4).

Таблица 4

Table 4

### Концентрация пыльцы аллергенных растений во второй волне, п. з./см<sup>2</sup>

#### Pollen concentration of allergenic plants during the second wave, pollen grains/sm<sup>2</sup>

| Зона<br>Area                  | Группа аллергенных видов<br>Group of allergenic species |   |                 |
|-------------------------------|---|---|-----------------|
|                               | Древесные<br>Woody plants                               | Злаковые и луговые<br>Cereals and meadow plants | Сорные<br>Weeds |
| Промышленная<br>Industrial    | 246   | 1282  | 319             |
| Рекреационная<br>Recreational | 142   | 1025  | 486             |
| Учебная<br>Educational        | 161   | 815   | 363             |

|                           |     |     |     |
|---------------------------|-----|-----|-----|
| Селитебная<br>Residential | 104 | 928 | 470 |
|---------------------------|-----|-----|-----|

Следует отметить, что наиболее опасным для людей, страдающих поллинозами на луговые травы, является период со второй декады июня по третью декаду июля. Наибольшая концентрация пыльцы в это время – у тимopheевки луговой и тимopheевки степной (от 55 до 65 п. з./см<sup>2</sup>), наименьшая – у мятлиka лугового и овсяницы (от 40 до 50 п. з./см<sup>2</sup>). Во всех зонах отмечается значительная концентрация пыль-

цы аллергенных растений (наибольшая – в промышленной, рекреационной зонах) за счет «цветения» газонов, пустырей, парков и скверов.

Третья волна – летне-осенняя – отличается массовым пылением сорных видов преимущественно семейств маревых и астровых (марь, прутняк, лебеда, полынь, амброзия, циклахена) с высокой пыльцевой продуктивностью (табл. 5).

Таблица 5  
Table 5

**Концентрация пыльцы аллергенных растений в третьей волне, п. з./см<sup>2</sup>**  
**Pollen concentration of allergenic plants during the third wave, pollen grains/sm<sup>2</sup>**

| Зона<br>Area                  | Группа аллергенных видов<br>Group of allergenic species |   |                 |
|-------------------------------|---|---|-----------------|
|                               | Древесные<br>Woody plants                               | Злаковые и луговые<br>Cereals and meadow plants | Сорные<br>Weeds |
| Промышленная<br>Industrial    | 5   | 525   | 829             |
| Рекреационная<br>Recreational | 0   | 255   | 1009            |
| Учебная<br>Educational        | 0   | 209   | 756             |
| Селитебная<br>Residential     | 0   | 271   | 1011            |

Наибольшая концентрация пыльцы в это время наблюдается в рекреационной и селитебной зонах (с массовым разрастанием сорных видов на неухоженных газонах, вдоль дорог, на придомовых территориях).

**Заключение.** В настоящее время во флоре г. Ульяновск и его окрестностей насчитывается 1271 вид (из них 67 видов считаются уже исчезнувшими) [24]. В результате флористических и фенологических наблюдений нами было выявлено 138 видов аллергенных растений, что составляет около 11 % от общего фито разнообразия городской среды. Наиболее опасные из них (высоко- и средне-аллергенные) – 68 видов. Многие, особенно древесно-кустарниковые формы, широко введены в культуру как декоративные растения.

Общий индекс аллергенности в регионе составил 256. Таким образом, как по числу аллергенных растений, так и индексу аллергенности ульяновский регион следует отнести к 6-й группе (самой опасной с точки зрения аллергической безопасности). Данное обстоятельство объясняется благоприятными факторами для распространения аллергенных растений и их пыльцы [5, 13]: большим фито разнообразием региона (лесная, степная, антропогенная флора), умеренно континентальным климатом с признаками аридности, лесостепным ландшафтом, высокой освоенностью территории. Для сравнения следует указать, что к 6-й группе опасности относят и территории наших ближайших соседей: Пензенской, Самарской, Саратовской областей и Республики

Мордовия [5].

Наиболее опасными пыльцевыми волнами можно считать вторую и третью, так как на них приходится пыление высокоаллергенных растений с высокой концентрацией пыльцы в воздухе. Менее опасная волна – первая, так как большинство древесных растений являются слабо- и среднеаллергенными (кроме ивы) и концентрация пыльцы в это время невелика [22].

Результаты исследований необходимо учитывать при планировании профилактических мер и лечении поллинозов. Так, исследования показали, что наибольшее количество пыльцевых зерен за весь период цветения аллергенных растений наблюдается в промышленной зоне. Поэтому следует особо тщательно пересмотреть видовой состав растений, используемых в озеленении территорий промышленных предприятий, и вовремя бороться с опасными сорняками. Известно, что заболеваемость аллергией выше там, где более высокие показатели загрязненности воздуха, воды и пищевых продуктов. Повышенная концентрация загрязнителей стимулирует у человека так называемую перекрестную аллергию [5], что делает организм более восприимчивым к воздействию пыльцы.

Следует ограничить пребывание аллергиков в рекреационной зоне в утренние часы, когда концентрация пыльцы в воздушной среде является наибольшей. Стоит обратить особое внимание также на селитебную зону (рис. 1), так как она является не менее опасной для проживания и работы (2881 шт./см<sup>2</sup>). Совершенно недопустимо пребывание аллергенных растений на территориях и в помещениях учебных и учебно-воспитательных учреждений, поскольку среди детей и подростков в настоящее время наблюдается значительный рост поллинозов. Многие даже слабоаллергенные растения у детей малолетнего возраста могут вызывать сенсibilизацию (например, все представители семейства розоцветных и береза) [25, 26]. В качестве профилактической меры необходимо планировать и проводить скашивание трав до начала их массового пыления (до второй декады июня), не допускать использования в озеленении территорий (особенно учебных, оздоровительных) не только средне- и высокоаллергенных растений (амаранты, овсяница, шиповники), но и слабоаллергенных (абрикос, миндальник, боярышник, облепиха, можжевельники, рябина, черемуха, васильки, астры, лилии, мальвы, золотарник и др.).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Минск: Вышэйш. школа; 1991. 177.
2. Адо А.Д. Методологические вопросы экологии человека. Вестник Академии медицинских наук СССР. 1976; 4: 68–70.
3. Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. Поллиноз – пыльцевая аллергия. Аллергология. 1998; 2: 34–40.
4. Хаитов Р.М., Ильина Н.И., ред. Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
5. Дикарева Т.В., Румянцев В.Ю. Картографический анализ распространения растений-аллергенов в России. Вестник Московского университета. География. 2005; 5: 34–40.
6. Ушаков С.А., Кац Я.Г., ред. Экологическое состояние территории России. М.; 2002.
7. Стрельцов А.Б. Региональная система биологического мониторинга. Калуга: Калужский ЦНТИ; 2003. 158.
8. Княжеская Н.П., Потапова М.О., Яковленко И.В. Поллиноз. Практическая пульмонология. 2005; 1: 2.
9. Sibbald B. Epidemiology of allergic rhinitis. Monographs in Allergy. 1993; 31: 61–79.
10. Маевский П.Ф. Флора средней полосы европейской части России. 10-е изд. М.: Товарищество научных изданий КМК; 2006. 600.
11. Шамгунова Б.А., Залякова Л.В. Аэропаллинологические аспекты поллинозов. Астраханский медицинский журнал. 2010; 1: 27–35.
12. Бэгзийн Сангидорж. Аллергенные растения Монголии: флористический состав, география, экология и медико-биологическое значение: дис. ... д-ра биол. наук. Улан-Батор; 2004. 350.

13. Головки В.В. Экологические аспекты аэропалеонтологии: аналитический обзор. Новосибирск; 2004. 107.
14. Мейер-Меликян Н.Р., Северова Е.Э., Гапочка Г.П. Принципы и методы аэропалеонтологических исследований. М.; 1999. 48.
15. Чигуряева А.А., Колоскова И.Г., Дайковский В.С. Учебное пособие по палеонтологии. Ч. I. Саратов: СГУ; 1975. 14.
16. Куприянова Л.А., Алешина Л.А. Пыльца и споры двудольных растений флоры европейской части СССР. Ленинград: Наука; 1978; 1. 174.
17. Куприянова Л.А., Алешина Л.А. Пыльца и споры растений флоры европейской части СССР. Ленинград: Наука; 1972; 1. 172.
18. Лукманова Ф.Ф. Пыльца растений как причина аллергических заболеваний. Растительные ресурсы. 1967; 3: 255–260.
19. Монозон М.Х. Рассеивание воздушным путем пыльцы маревых. Труды ин-та географии АН СССР. 1959; 77: 157–165.
20. Крем Г.О. Палеонтологическая энциклопедия. М.: Мир; 1967. 412.
21. Голоднова Д.А. Аллергенные растения г. Ульяновска: экология и распространение. Наука і сучасність: виклики глобалізації Київ: збірник статей (рівень стандарту, академічний рівень). Киев: Центр наукових публікацій; 2019: 15–16.
22. Голоднова Д.А. Систематизация данных по аллергенным растениям города Ульяновска. Научные вести. 2020; 10 (27): 131–134.
23. Голоднова Д.А. Основные периоды поллинии массовых аллергенных растений г. Ульяновска. В кн.: Природа Симбирского Поволжья. Ульяновск: Корпорация технологий продвижения; 2020: 55–57.
24. Раков Н.С. Флора города Ульяновска и его окрестностей. Ульяновск: Корпорация технологий продвижения; 2003: 27–52.
25. Мацуков И.И. Распространенность поллиноза среди детей дошкольного возраста. В кн.: Актуальные проблемы аллергии в педиатрии. М.; 1987: 59.
26. Мошквич В.С., Нурмуханбетова А.А. Современные методы лечения поллиноза: методические рекомендации. Алма-Ата; 2000. 14.

*Поступила в редакцию 19.01.2021; принята 15.02.2021.*

#### Авторский коллектив

**Голоднова Дарья Анатольевна** – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dashik\_73@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1382-3332>.

**Благовещенская Нина Васильевна** – доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биологической химии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: blago73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3808-4700>.

**Маркевич Марина Петровна** – кандидат фармацевтических наук, доцент, заместитель декана по фармации, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: marina.mp@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3721-6281>.

#### Образец цитирования

Голоднова Д.А., Благовещенская Н.В., Маркевич М.П. Аэропалеонтологические исследования аллергенных растений в целях прогнозирования и профилактики поллинозов в г. Ульяновск. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 1: 143–156. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-143-156.

## AEROPALINOLOGICAL STUDY OF ALLERGENIC PLANTS: POLLINOSIS PREDICTION AND PREVENTION IN ULYANOVSK

D.A. Golodnova, N.V. Blagoveshchenskaya, M.P. Markevich

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Pollinosis occupies a leading place among allergic diseases. However, allergenic plants and their palynological complexes are insufficiently studied not only in Russia, but worldwide. No one has ever carried out aeropalinological studies on the territory of the Ulyanovsk region.

The aim of the study is to identify allergenic plants in the Ulyanovsk region, and to study air pollen concentration in order to prevent pollinosis.

**Materials and Methods.** The objects of research were allergenic plants and their pollen complexes, which were examined for the first time in our region. The authors conducted floristic and phenological studies, calculated the pollen concentration of allergenic plants in the air (April–September). They used Post's method while working with pollen, examined it under the microscope (15×40 magnification), and determined allergenicity index.

**Results.** As a result of floristic and phenological observations, the authors identified 138 species of allergenic plants, including 68 high and medium allergenic plants. The allergenicity index was 259. Thus, Ulyanovsk can be considered as one of the most allergic regions.

It was found that the largest amount of pollen grains during the entire flowering period of allergenic plants was observed in the industrial area. Moreover, June and July are the most dangerous months for people allergic to Poaceae, Chenopodiaceae, and Asteraceae. The dynamics of pollen concentration during three pollen waves was presented. The most dangerous waves were the second and the third, while the first wave was the least dangerous one.

**Results.** The results obtained can help in planning preventive measures and treating pollinosis.

**Keywords:** allergenic plants, hay fever, pollination, pollen concentration, pollen wave.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Novikov D.K. *Klinicheskaya allergologiya* [Clinical allergology]. Minsk: Vysheysh. shkola; 1991. 177 (in Russian).
2. Ado A.D. Metodologicheskie voprosy ekologii cheloveka [Methodological issues of human ecology]. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR*. 1976; 4: 68–70 (in Russian).
3. Astaf'eva N.G., Goryachkina L.A. Pollinoz – pyl'tsevaya allergiya [Pollinosis is a pollen allergy]. *Allergologiya*. 1998; 2: 34–40 (in Russian).
4. Khaitov R.M., Il'ina N.I., red. *Allergologiya i immunologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Allergology and Immunology: National Guidelines.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
5. Dikareva T.V., Rumyantsev V.Yu. Kartograficheskiy analiz rasprostraneniya rasteniy-allergenov v Rossii [Cartographic analysis of the distribution of allergenic plants in Russia]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Geografiya*. 2005; 5: 34–40 (in Russian).
6. Ushakov S.A., Kats Ya.G. *Ekologicheskoe sostoyanie territorii Rossii* [The ecological state of the territory of Russia]. Moscow; 2002 (in Russian).
7. Strel'tsov A.B. *Regional'naya sistema biologicheskogo monitoring* [Regional biological monitoring system]. Kaluga: Kaluzhskiy TsNTI; 2003. 158 (in Russian).
8. Knyazhetskaya N.P., Potapova M.O., Yakovlenko I.V. Pollinoz [Pollinosis]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2005; 1: 2 (in Russian).
9. Sibbald B. *Epidemiology of allergic rhinitis. Monographs in Allergy*. 1993; 31: 61–79.
10. Maevskiy P.F. *Flora sredney polosy evropeyskoy chasti Rossii* [Flora of the European central part of Russia.]. 10-e izd. Moscow: Tovarishestvo nauchnykh izdaniy KMK; 2006. 600 (in Russian).
11. Shamgunova B.A., Zaklyakova L.V. Aeropalinologicheskie aspekty pollinozov [Aeropalinological aspects of pollinosis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 1: 27–35 (in Russian).
12. Begziyn Sangidorzh. *Allergennye rasteniya Mongolii: floristicheskiy sostav, geografiya, ekologiya i mediko-biologicheskoe znachenie* [Allergenic plants of Mongolia: floristic composition, geography, ecology and medico-biological significance]: dis. ... d-ra biol. nauk. Ulan-Bator; 2004. 350 (in Russian).
13. Golovko V.V. *Ekologicheskie aspekty aeropalinologii: analiticheskiy obzor* [Environmental aspects of aeropalinology: Analytical review]. Novosibirsk; 2004. 107 (in Russian).
14. Meyer-Melikyan N.R., Severova E.E., Gapochka G.P. *Printsipy i metody aeropalinologicheskikh issledovaniy* [Principles and methods of aeropalinological research]. Moscow; 1999. 48 (in Russian).
15. Chiguryaeva A.A., Koloskova I.G., Daykovskiy V.S. *Uchebnoe posobie po palinologii. Chast' I* [Palynology textbook. Part I]. Saratov: SGU; 1975. 14 (in Russian).

16. Kupriyanova L.A., Aleshina L.A. *Pyl'tsa i spory dvudol'nykh rasteniy flory evropeyskoy chasti SSSR* [Pollen and spores of dicotyledonous plants of the European part of the USSR]. Leningrad: Nauka; 1978; 1. 174 (in Russian).
17. Kupriyanova L.A., Aleshina L.A. *Pyl'tsa i spory rasteniy flory evropeyskoy chasti SSSR* [Pollen and plant spores of the European part of the USSR]. Leningrad: Nauka; 1972; 1. 172 (in Russian).
18. Lukmanova F.F. Pyl'tsa rasteniy kak prichina allergicheskikh zabolevaniy [Plant pollen as a cause of allergic diseases]. *Rastitel'nye resursy*. 1967; 3: 255–260 (in Russian).
19. Monozson M.Kh. Rasseivanie vozdushnym putem pyl'tsy marevykh [Airborne dispersal of haze pollen]. *Trudy in-ta geografii AN SSSR*. 1959; 77: 157–165 (in Russian).
20. Kremp G.O. *Palinologicheskaya entsiklopediya* [Palynological encyclopedia]. Moscow: Mir; 1967. 412 (in Russian).
21. Golodnova D.A. Allergennye rasteniya g. Ul'yanovska: ekologiya i rasprostranenie [Allergenic plants in Ulyanovsk: Ecology and distribution]. *Nauka i suchasnist': vikliki globalizatsii Kiiv: zbirnik statey (riven' standartu, akademichniy riven')*. Kiev: Tsentru naukovikh publikatsiy; 2019: 15–16 (in Russian).
22. Golodnova D.A. Sistematizatsiya dannykh po allergennym rasteniyam goroda Ul'yanovska [Systematization of data on allergenic plants in Ulyanovsk]. *Nauchnye vesti*. 2020; 10 (27): 131–134 (in Russian).
23. Golodnova D.A. Osnovnye periody pollinatsii massovykh allergennykh rasteniy g. Ul'yanovska [The main pollination periods of mass allergenic plants in Ulyanovsk]. V kn.: *Priroda Simbirskogo Povolzh'ya* [Ulyanovsk: Promotion Technologies Corporation]. Ul'yanovsk: Korporatsiya tekhnologiy prodvizheniya; 2020: 55–57 (in Russian).
24. Rakov N.S. *Flora goroda Ul'yanovska i ego okrestnostey* [Flora of Ulyanovsk and its environs]. Ul'yanovsk: Korporatsiya tekhnologiy prodvizheniya; 2003: 27–52 (in Russian).
25. Mashukov I.I. Rasprostranennost' pollinoza sredi detey doshkol'nogo vozrasta [Prevalence of hay fever among preschool children]. V kn.: *Aktual'nye problemy allergii v pediatrii* [Current problems of allergy in pediatrics]. Moscow; 1987: 59 (in Russian).
26. Moshkevich V.S., Nurmukhanbetova A.A. *Sovremennye metody lecheniya pollinoza: metodicheskie rekomendatsii* [Modern methods of pollinosis treatment: Guidelines]. Alma-Ata; 2000. 14 (in Russian).

Received 19 January 2021; accepted 15 January 2021.

#### Information about the authors

**Golodnova Dar'ya Anatol'evna**, Teaching Assistant, Chair General and Clinical Pharmacology with a course in microbiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dashik\_73@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1382-3332>.

**Blagoveshchenskaya Nina Vasil'evna**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Department of General and Biological Chemistry, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: blago73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3808-4700>.

**Markevich Marina Petrovna**, Candidate of Sciences (Pharmacology), Associate Professor, Deputy Dean for Pharmacy, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology with a course in microbiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: marina.mp@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3721-6281>.

#### For citation

Golodnova D.A., Blagoveshchenskaya N.V., Markevich M.P. Aeropalinologicheskie issledovaniya allergennykh rasteniy v tselyakh prognozirovaniya i profilaktiki pollinozov v g. Ul'yanovsk [Aeropalinological study of allergenic plants: pollinosis prediction and prevention in Ulyanovsk]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 1: 143–156. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-1-143-156 (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