

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)

АСТА BIOMEDICA SCIENTIFICA

Том 4

№ 1

2019

ИРКУТСК

Главный редактор

Колесников С.И., академик РАН (Россия, Иркутск – Москва)

Зам. главного редактора

Рычкова Л.В., д.м.н., профессор РАН (Россия, Иркутск)

Сороковиков В.А., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Щуко А.Г., д.м.н., профессор, (Россия, Иркутск)

Ответственный секретарь

Карпова Т.Г. (Россия, Иркутск)

Редакционная коллегия

Балахонов С.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Григорьев Е.Г., чл.-корр. РАН (Россия, Иркутск)

Колесникова Л.И., академик РАН (Россия, Иркутск)

Мадаева И.М., д.м.н. (Россия, Иркутск)

Малов И.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Муамар Аль-Джефут, доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)

Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания, Оксфорд)

Нямдаваа П., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)

Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио)

Шпрах В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Юрьева Т.Н., д.м.н. (Россия, Иркутск)

Янагихара Р. доктор наук, профессор (США, Гавайи)

Редакционный совет

Айзман Р.И., д.м.н. (Россия, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Белов А.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Белокрыницкая Т.Е., д.м.н., профессор (Россия, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (Россия, Томск); Данчинова Г.А., д.б.н. (Россия, Иркутск); Дзятковская Е.Н., д.б.н., профессор (Россия, Москва); Дубровина В.И., д.б.н. (Россия, Иркутск); Дыгай А.М. академик РАН (Россия, Томск); Колосов В.П., академик РАН (Россия, Благовещенск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (Россия, Иркутск); Кожевников В.В., д.м.н., профессор (Россия, Улан-Удэ); Мазуцава Т., доктор наук, профессор (Япония, Чита); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Манчук В.Т., член-корр. РАН (Россия, Красноярск); Огарков О.Б., д.м.н. (Россия, Иркутск); Осипова Е.В., д.б.н., профессор (Россия, Иркутск); Петрова А.Г., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Плеханов А.Н., д.м.н. (Россия, Улан-Удэ); Погодина А.В., д.м.н. (Россия, Иркутск); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Савченков М.Ф., академик РАН (Россия, Иркутск); Салаяев Р.К., член-корр. РАН (Россия, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Хохлов А.Л., член-корр. РАН (Россия, Ярославль); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (Россия, Москва).

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Тел. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru>

E-mail: journalirk@gmail.com

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС 77-69383 от 06 апреля 2017 г.

До апреля 2017 года журнал имел название «Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук».

Основан в 1993 году.

Учредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ФГБНУ ИНЦХТ) (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1), Федеральное государственное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59 А).

Журнал включен в Реферативный журнал и базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 2015 г. – 0,280.

Подписной индекс 24347.

ISSN 2541-9420 (Print)

ISSN 2587-9596 (Online)

Ключевое название: *Acta Biomedica Scientifica*

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 4

N 1

2019

IRKUTSK

Chief Editor

Kolesnikov S.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk – Moscow)

Deputy Chief Editor

Rychkova L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor of RAS (Russia, Irkutsk)

Sorokovikov V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Shchuko A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Executive secretary

Karpova T.G. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

Balakhonov S.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Grigoryev E.G., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Kolesnikova L.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk)

Madaeva I.M., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)

Malov I.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Moamar Al-Jefout, MD, Professor (Jordan, Karak)

Nikitenko L.L., Dr. Sc. (Biol.) (UK, Oxford)

Nyamdavaa P., Academician of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)

Savilov E.D., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo)

Shprakh V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Yurieva T.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)

Yanagihara R., MD, Professor (USA, Hawaii)

Editorial Council

Aizman R.I., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Novosibirsk); Atshabar B.B., Dr. Sc. (Med.), Professor (Kazakhstan, Almaty); Belov A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Belokrinitskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Chita); Bokhan N.A., Academician of RAS (Russia, Tomsk); Danchinova G.A., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dzyatkovskaya E.N., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Moscow); Dubrovina V.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dygai A.M., Academician of RAS (Russia, Tomsk); Kolosov V.P., Academician of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Kozhevnikov V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Ulan-Ude); Mazutsava T., MD, Professor (Japan, Chiba); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAS (Russia, Krasnoyarsk); Ogarkov O.B., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Osipova E.V., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Ulan-Ude); Pogodina A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Protopopova N.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Savchenkov M.F., Academician of RAS (Russia, Irkutsk); Salyajev R.K., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk); Suturina L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Sergelen O., Dr. Sc. (Med.), Professor (Mongolia, Ulaanbaatar); Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo); Uvarova E.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Khokhlov A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Yaroslavl); Epshtein O.I., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow).

The authors of the published articles account for choice and accuracy of presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

The opinion of the authors may not coincide with that of editorial board.

Address of editorial board: SC FHHRP. 16, Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003

Tel. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru>

E-mail: journallirk@gmail.com

Acta Biomedica Scientifica is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media. Certificate of Mass Media Registration – ПИ № ФС 77-69383 d.d. 06 April 2017.

Title before April 2017 – "Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences".

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

Founders – Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003), Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (1, Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russia, 664003), Interbranch Scientific and Technical Complex «Eye Microsurgery» named after Academician S.N. Fyodorov (59A, Beskudnikovskiy blvd., Moscow, 127486).

Acta Biomedica Scientifica is included in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about Acta Biomedica Scientifica is published in international question-answering system of periodicals and continued publications «Ulrich's Periodicals Directory».

Acta Biomedica Scientifica is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published»

Two-year impact factor by Russian Science Citation Index in 2015 – 0,280.

Subscription index 24347.

ISSN (Online) 2587-9596

Key title: Acta Biomedica Scientifica

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

БИОХИМИЯ

- Изменение параметров системы липопероксидации – антиоксидантной защиты у подростков с ожирением и жировым гепатозом. *Гаврилова О.А., Рычкова Л.В., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Кравцова О.В., Натяганова Л.В.* 9
- Оценка параметров перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин с патологическими вариантами спермограмм. *Курашова Н.А., Кудеярова Е.А., Кузнецова Е.О.* 14

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

- Питание и кишечная микробиота при ожирении: региональные и этнические аспекты (обзор литературы). *Новикова Е.А., Баирова Т.А.* 19

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

- Структура и особенности клинической картины клещевых инфекций у детей Иркутской области. *Казанцева Е.Д., Казанцев А.Ю., Петрова А.Г., Кириллова Т.А.* 26
- Особенности функционального состояния щитовидной железы и процессов ПОЛ–АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими формами парентеральных вирусных гепатитов. *Рашидова М.А., Шолохов Л.Ф., Даренская М.А., Колесникова Л.И.* 31

КАРДИОЛОГИЯ

- Взаимодействие лекарственных средств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Ковальская Г.Н., Жукова Д.Я., Михалевиц Е.Н.* 36

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

- Особенности серологической диагностики листериоза (обзор литературы). *Хаптанова Н.М., Андреевская Н.М., Лукьянова С.В., Коновалова Ж.А., Геван Н.Г., Остяк А.С., Токмакова Е.Г.* 43

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

- Влияние женского феромона на функциональное состояние молодых мужчин. *Литвинова Н.А., Бедарева А.В., Зубрикова К.Ю.* 50

ПЕДИАТРИЯ

- Современные тенденции развития детей младшего школьного возраста (обзор литературы). *Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Сидоров С.С., Попова О.И., Симонова О.И.* 59

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Качество жизни работников угольной промышленности Кузбасса. *Рудина С.Н., Семенухин В.А., Петров А.Г.* 66

BIOCHEMISTRY

- Change of Lipid Peroxidation System – Antioxidant Protection Parameters in Adolescents with Obesity and Fatty Hepatosis. *Gavrilova O.A., Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Kravtsova O.V., Natyaganova L.V.*
- Parameters of Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection in Men with Pathological Spermogram Variants. *Kurashova N.A., Kudayarova E.A., Kuznetsova E.O.*

INTERNAL DISEASES

- Obesity: Ethnic and Regional Differences in the Diet and Gut Microbiota (Review). *Novikova E.A., Bairova T.A.*

INFECTIOUS DISEASES

- Structure and Peculiarities of a Clinical Course of Tick-Borne Infections in Children of the Irkutsk Region. *Kazantseva E.D., Kazantsev A.Y., Petrova A.G., Kirillova T.A.*
- Functional State of the Thyroid Gland and Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection System in Women of Reproductive Age with Chronic Form of Parenteral Viral Hepatitis. *Rashidova M.A., Sholokhov L.F., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I.*

CARDIOLOGY

- Interaction of Drugs Used for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Kovalskaya G.N., Zhukova D.Y., Mikhalevich E.N.*

MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

- Aspects of Serological Diagnostics of Listeriosis (Literature Review). *Khaptanova N.M., Andreevskaya N.M., Lukyanova S.V., Konovalova Zh.A., Gefan N.G., Ostyak A.S., Tokmakova E.G.*

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

- The Effect of Female Pheromone on the Functional State of Young Men. *Litvinova N.A., Bedareva A.V., Zubrikova K.Yu.*

PEDIATRICS

- Modern Trends of the Development of Primary School-Aged Children (Literature Review). *Chanchayeva E.A., Aizman R.I., Sidorov S.S., Popova O.I., Simonova O.I.*

OCCUPATIONAL DISEASES

- Quality of Life of Kuzbass Coal Industry Workers. *Raudina S.N., Semenikhin V.A., Petrov A.G.*

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

- Препараты лития в психиатрии, наркологии и неврологии (к 70-летию открытия Джона Кейда). Часть I. Историческая. *Беккер Р.А., Быков Ю.В.* 72
- Структура психических расстройств и личностно-психологические особенности у больных кардиологического профиля. *Петрова Н.Н.* 81
- Эмоциональная дисрегуляция как фактор психосоматических нарушений при депрессии и кардиоваскулярной патологии (аналитический обзор иностранной литературы). *Собенников В.С., Винокуров Е.В., Рычкова Л.В., Собенникова В.В.* 87

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ

- Применение метода иммуноферментного анализа в исследовании сравнительной фармакокинетики препаратов инсулина гларгина. *Шитов Л.Н., Джурко Ю.А., Драй Р.В., Макаренко И.Е., Хохлов А.Л., Хозова Л.А., Афонкина О.В., Севастьянова Ю.А., Василенко Н.А., Абрамова А.А.* 93

ХИРУРГИЯ

- Хромогастродуоденоскопия в диагностике язвенного поражения у пациентов с сердечной-сосудистой патологией в сочетании с анемией. *Архипова А.А., Кузнецов А.В.* 102
- Результаты плановых релапаротомий и лапаротомии в лечении распространённого гнойного перитонита. *Лещинин Я.М., Мугатасимов И.Г., Баранов А.И., Потехин К.В., Ярошук С.А.* 107
- Опыт лечения гемангиом у детей. *Перловская В.В., Стальмахович В.Н., Кайгородова И.Н., Стальмахович Г.И.* 114
- Сравнительный анализ эндоскопических транспапиллярных вмешательств (обзор литературы) *Ринчинов В.Б., Плеханов А.Н.* 120

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Изучение биологических свойств и пробиотического потенциала кишечных лактобацилл. *Боровкова Е.А., Алиева Е.В., Фролова Т.В.* 124
- Метод хемилюминесценции в изучении процессов липопероксидации при артериальной гипертензии и стрессе. *Бричагина А.С., Долгих М.И., Колесникова Л.Р., Натяганова Л.В.* 133
- Влияние мезенхимальных стволовых клеток на показатели апоптоза в паренхиме почек на фоне экспериментального стресса. *Демьяненко Е.В., Глухов А.И., Грызунова Г.К.* 138
- Химерное антитело 14D5 защищает модельных животных от Дальневосточного, Сибирского и Европейского субтипов вируса клещевого энцефалита. *Матвеев А.Л., Козлова И.В., Дорощенко Е.К., Стронин О.В., Лисак О.В., Сунцова О.В., Савинова Ю.С., Емельянова Л.А., Байков И.К., Тикунова Н.В.* 143
- Исследование ноотропного и адаптогенного действий комплексного применения кортексина с концентратом полиненасыщенных жирных кислот в условиях экспериментальной дислипидемии. *Сангадиева Т.И., Ламажапова Г.П., Сынгеева Э.В.* 150

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

- Lithium Preparations in Psychiatry, Addiction Medicine and Neurology (To the 70th Anniversary of John Cade's Discovery). Part I. History. *Bekker R.A., Bykov Yu.V.*
- Mental Disorders and Personal Psychological Characteristics in Patients with Cardiovascular Diseases. *Petrova N.N.*
- Emotional Dysregulation as a Factor of Psychosomatic Disturbances in Depression and Cardiovascular Pathology (Analytical Review of Foreign Literature). *Sobennikov V.S., Vinokurov E.V., Rychkova L.V., Sobennikova V.V.*

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

- Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Method Application in the Study of Comparative Pharmacokinetics of Insulin Glargin Preparations. *Shitov L.N., Dzhurko Yu.A., Drai R.V., Makarenko I.E., Khokhlov A.L., Khozova L.A., Afonkina O.V., Sevastyanova Yu.A., Vasilenko N.A., Abramova A.A.*

SURGERY

- Chromogastroduodenoscopy in Diagnostics of Ulcerative Lesions in Patients with Cardiovascular Pathology in Anemia. *Arkhipova A.A., Kuznetsov A.V.*
- The Results of the Planned Relaparotomy and Laparotomy in Treatment of Generalized Purulent Peritonitis. *Leshchishin Ya.M., Mugatasimov I.G., Baranov A.I., Potekhin K.V., Yaroshchuk S.A.*
- Experience in the Treatment of Hemangioma in Children. *Perlovskaya V.V., Stalmakhovich V.N., Kaygorodova I.N., Stalmakhovich G.I.*
- The Comparative Analysis of the Effectiveness of Endoscopic Transpapillary Interventions (Literature Review). *Rinchinov V.B., Plekhanov A.N.*

EXPERIMENTAL RESEARCHES

- Biological Properties and Probiotic Potential of Intestinal Lactobacilli. *Borovkova E.A., Alieva E.V., Frolova T.V.*
- Chemiluminescence Studies of Lipoperoxidation Processes in Arterial Hypertension and Stress. *Brichagina A.S., Dolgikh M.I., Kolesnikova L.R., Natyaganova L.V.*
- Effect of Mesenchymal Stem Cells on Apoptosis Indices in Renal Parenchyma during Experimental Stress. *Demiyanenko E.V., Glukhov A.I., Gryzunova G.K.*
- Chimeric Antibody 14D5 Protects Mice against the Far-Eastern, Siberian, and European Tick-borne Encephalitis Virus. *Matveev A.L., Kozlova I.V., Doroshchenko E.K., Stronin O.V., Lisak O.V., Suntsova O.V., Savinova Yu.S., Emelyanova L.A., Baykov I.K., Tikunova N.V.*
- Nootropic and Adaptogenic Effect of Combined Use of Cortexin with Polyunsaturated Fatty Acids Concentrate under Experimental Dislipidemia. *Sangadieva T.I., Lamazhapova G.P., Syngееva E.V.*

Морфологические особенности костного регенерата при применении нового устройства для погружного остеосинтеза в эксперименте. Сучков Д.И., Павлов А.В., Виноградов А.А., Жеребятнева С.Р., Тимофеев В.Е., Лазутина Г.С., Овчинникова Н.В., Тарасова В.Н.

155

Bone Regeneration in the Application of a New Device for Osteosynthesis in the Experiment. *Suchkov D.I., Pavlov A.V., Vinogradov A.A., Zherebyatneva S.R., Timofeyev V.E., Lazutina G.S., Ovchinnikova N.V., Tarasova V.N.*

Применение фиброзного аутотрансплантата в посттравматической костной регенерации нижней челюсти. Усачев В.А., Арташян О.С., Котомцев В.В., Сенькин Г.С., Солосина Д.А.

162

Application of the Fibrous Autograft in Posttraumatic Bone Regeneration of the Lower Jaw. *Usachev V.A., Artashyan O.S., Kotomtsev V.V., Senkin G.S., Solosina D.A.*

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ

Ильина Светлана Владимировна (1962–2019)

HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

166 Ilyina Svetlana Vladimirovna (1962–2019)

БИОХИМИЯ BIOCHEMISTRY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.1

Изменение параметров системы липопероксидации – антиоксидантной защиты у подростков с ожирением и жировым гепатозом

Гаврилова О.А., Рычкова Л.В., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Кравцова О.В., Натяганова Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Гаврилова Оксана Александровна, e-mail: oksana.gavrilova.91@mail.ru

Резюме

Обоснование. Сегодня рост детского ожирения связывают с социально-экономическими условиями жизни современного общества, следствием которых являются нарушения пищевых предпочтений и крайне низкий уровень физической активности детей. Жировой гепатоз рассматривают как печёночное проявление метаболического синдрома, что связано с ростом ожирения среди населения. Характерными признаками указанного заболевания являются развивающиеся метаболические нарушения печени с чрезмерным накоплением липидов в гепатоцитах. В настоящее время имеются данные о взаимосвязи метаболических расстройств с развитием реакций окислительного стресса. В связи с этим представляется интересным исследование изменений в системе перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ–АОЗ) у пациентов с ожирением и жировым гепатозом с последующей разработкой рекомендаций по коррекции обнаруженного дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе.

Цель исследования: изучить особенности процессов ПОЛ–АОЗ у подростков с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени.

Методы. Всего обследовано 15 подростков с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени, 20 подростков с экзогенно-конституциональным ожирением без изменений в структуре печени и 20 практически здоровых подростков, составляющих контрольную группу. Использованы спектрофотометрические и флуорометрические методы исследования.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о наличии определенных изменений параметров системы антиоксидантной защиты в виде снижения ряда компонентов антиоксидантного статуса у подростков с ожирением и жировым гепатозом, как в сравнении с данными подростков без гепатоза, так и в сравнении с данными контрольной группы. Таким образом, у пациентов данной группы можно рекомендовать в дополнение к основной метаболической терапии использовать препараты антиоксидантного действия.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, подростки, ожирение, жировой гепатоз

Для цитирования: Гаврилова О.А., Рычкова Л.В., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Кравцова О.В., Натяганова Л.В. Изменение параметров системы липопероксидации – антиоксидантной защиты у подростков с ожирением и жировым гепатозом. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 9-13. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.1.

Change of Lipid Peroxidation System – Antioxidant Protection Parameters in Adolescents with Obesity and Fatty Hepatosis

Gavrilova O.A., Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Kravtsova O.V., Natiyaganova L.V.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Oksana A. Gavrilova, e-mail: oksana.gavrilova.91@mail.ru

Abstract

Background. Spread of childhood obesity is associated with social and economic factors of modern lifestyle that alter food preferences and lead to sedentary life. Nowadays fatty hepatosis is considered a hepatic manifestation of the metabolic syndrome, which is linked to the rising prevalence of obesity among the population. There is evidence of a correlation between metabolic disorders and oxidative stress reactions.

Aims. To study characteristics of lipid peroxidation system and antioxidant defense processes in adolescents with fatty hepatosis.

Materials and methods. We examined 15 adolescents with obesity and fatty hepatosis, 20 adolescents with obesity and without fatty hepatosis, and 20 apparently healthy adolescents, who formed the control group. Spectrophotometric and fluorometric methods were used in the research.

Results. We found that some components of antioxidant status of adolescents with obesity and fatty hepatosis were decreased, both in comparison with the group with obesity without hepatosis and control group.

Conclusions. It is recommended that patients with obesity and fatty hepatosis take antioxidants in addition to metabolic therapy.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant protection, adolescents, obesity, fatty hepatosis

For citation: Gavrilova O.A., Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Kravtsova O.V., Natyaganova L.V. Change of lipid peroxidation system – antioxidant protection parameters in adolescents with obesity and fatty hepatosis. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 9-13. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.1.

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о возрастании заболеваемости экзогенно-конституциональным ожирением в подростковом возрасте [1, 2]. В настоящее время неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), или жировой гепатоз, относят к печёночному проявлению метаболического синдрома, в связи с чем её распространённость напрямую связывают с ростом ожирения [3, 4]. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация, жировое перерождение печени) – это состояние, при котором более 5 % массы печени составляет жир, преимущественно триглицериды [5, 6]. В условиях, когда накопление жиров носит избыточный характер, говорят об активном воспалительном процессе и прогрессировании заболевания – неалкогольном стеатогепатите, который в свою очередь значительно усиливает риск развития цирроза печени и в дальнейшем гепатоцеллюлярной карциномы [4, 7, 8]. С целью снижения действия ведущего патогенетического фактора (инсулинорезистентности) при жировом гепатозе повсеместно введены различные коррекционные методики ожирения, в том числе с помощью липотропных компонентов и препаратов-антиоксидантов [2, 9]. Известно, что недостаток антиоксидантов в различных компартментах клеток, действие внешних прооксидантов приводят к напряжению механизмов антиоксидантной защиты (АОЗ) и развитию *окислительного стресса*, который имеет проявления на клеточном, тканевом и организменном уровнях [1, 7, 10, 11, 12, 13]. Вследствие этого для данной категории больных представляется целесообразным не только исследование изменений в системе липопероксидация – антиоксидантная защита (ПОЛ–АОЗ), но и разработка рекомендаций по применению комплекса антиоксидантов, подобранных строго индивидуально, с учётом характера обнаруженного дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе.

Соответственно, цель исследования – изучить особенности процессов ПОЛ–АОЗ у подростков с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 35 подростков (13–17 лет; средний возраст $13,81 \pm 2,23$ года), из них 20 человек страдали экзогенно-конституциональным ожирением I степени и 15 – жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени. Все подростки были мужского пола. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых подростков. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу. Проводился сбор данных анамнеза, анализ антропометрических данных (измерение массы тела, роста, окружности талии и бёдер, определение индекса массы тела (ИМТ) по стандартной формуле), УЗИ брюшной полости, оценка нутритивного статуса. Использовали классификацию ожирения детей и подростков, предложенную В.А. Петерковой и О.В. Васюковой (2013). К критериям диагностики жирового гепатоза были отнесены следующие факторы: экзогенно-конституциональное ожирение, диффузные изменения печени по данным ультразву-

кового обследования и компьютерной томографии органов брюшной полости, отсутствие цитолиза (АлТ и АсТ не увеличены), а также исключение инфекционной этиологии гепатита. Обследованные не принимали витамины на момент забора крови. Кровь забирали в соответствии с существующими требованиями утром натощак из локтевой вены. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2013 ред.)). Материалом исследования служили плазма и гемолизат крови. Забор крови проводили из локтевой вены в соответствии с общепринятыми требованиями. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию первичных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) и вторичных – кетодиенов и сопряжённых триенов (КД и СТ) по методу И.А. Волчегорского (1989). Содержание конечных ТБК-активных продуктов определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой флуориметрическим методом В.Б. Гаврилова с соавт. (1987). Оценку общей антиокислительной активности (АОА) проводили по методу Г.И. Клебанова с соавт. (1988). Определение концентраций α -токоферола и ретинола проводили по методу Р.Ч. Черняускене с соавт. (1984). Содержание восстановленного (GSH) и окисленного глутатиона (GSSG) определяли по P.Y. Hissin, R. Hilf (1976), измерение активности супероксиддисмутазы (СОД) проводили методом Н.Р. Misra, I. Fridovich (1972). Измерения проводили на спектрофлуорофотометре «Shimadzu RF-1501» (Япония), состоящего из двух блоков: спектрофотометра UV-1650PC и спектрофлуориметра RF-1501. Статистическую обработку полученных результатов, распределение показателей, определение границ нормального распределения проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc, США; правообладатель лицензии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ). Для проверки статистической гипотезы разности средних значений использован критерий Манна – Уитни. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведённого исследования было установлено, что у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением I степени значимо увеличивается концентрация вторичных продуктов ПОЛ – КД и СТ (в 1,97 раза; $p = 0,0213$) относительно контрольной группы при отсутствии статистически значимых изменений содержания первичных продуктов ПОЛ и конечных ТБК-активных продуктов. В группе мальчиков-подростков с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени относительно контрольной группы мы не наблюдали статистически значимых изменений содержания продуктов ПОЛ ($p > 0,05$). При сравнительном анализе данных продуктов ПОЛ между группой детей с экзогенно-конституциональным ожирением и группой подростков с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени также не было отмечено статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1
Уровень продуктов липопероксидации у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением I степени и у подростков с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени

Table 1
Lipid peroxidation products in adolescent boys with 1st degree obesity and in adolescents with fatty hepatosis and 1st degree obesity

Показатели	Группы		
	Контрольная группа (n = 20)	Подростки с экзогенно-конституциональным ожирением I степени (n = 20)	Подростки с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени (n = 15)
ДК, мкмоль/л	1,56 ± 0,92	1,80 ± 0,81	1,85 ± 0,88
КД и СТ, усл. ед.	0,32 ± 0,42	0,62 ± 0,39*	0,53 ± 0,23
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	1,14 ± 0,50	1,18 ± 0,38	0,95 ± 0,42

Примечание. * – статистически значимые различия в группах подростков с экзогенно-конституциональным ожирением I степени в сравнении с контролем; ** – статистически значимые различия в группах подростков с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени в сравнении с контролем.

Таблица 2
Активность системы антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением I степени и у подростков с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени

Table 2
Activity of the antioxidant defense system in adolescent boys with 1st degree obesity and in adolescents with fatty hepatosis with 1st degree obesity

Показатели	Группы		
	Контрольная группа (n = 20)	Подростки с экзогенно-конституциональным ожирением I степени (n = 20)	Подростки с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени (n = 15)
Общая АОА, усл. ед.	16,56 ± 4,49	10,24 ± 3,84*	13,28 ± 4,81**
α-токоферол, мкмоль/л	6,98 ± 2,69	5,29 ± 2,67*	3,69 ± 2,88**
Ретинол, мкмоль/л	2,22 ± 0,49	0,50 ± 0,19*	1,30 ± 1,45**
Активность СОД, усл. ед.	1,07 ± 0,61	1,54 ± 0,24*	1,59 ± 0,33**
GSH, ммоль/л	1,69 ± 0,23	2,18 ± 0,71*	2,20 ± 0,55**
GSSG, ммоль/л	5,26 ± 2,87	2,20 ± 0,52*	1,89 ± 0,44

Примечание. * – статистически значимые различия в группах подростков с экзогенно-конституциональным ожирением I степени в сравнении с контролем; ** – статистически значимые различия в группах подростков с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени в сравнении с контролем.

Наши данные согласуются с результатами ряда исследований, согласно которым установлено, что в условиях ожирения отмечается повышенная активность процессов липопероксидации, а развивающийся при этом окислительный стресс выступает в качестве важного патогенетического механизма дисрегуляторных изменений со стороны обмена веществ [2, 5, 7]. Изменениям в системе ПОЛ–АОЗ в условиях наличия жирового гепатоза также могут способствовать прогрессирующие метаболические нарушения печени с избыточным накоплением липидов в клетках – гепатоцитах [11]. Соответствующее свободнорадикальное окисление печёночных липидов ведёт к увеличению уровня свободных жирных кислот, триглицеридов, холестерина и т. д. [14]. Известно также, что продукты, образующиеся на промежуточных этапах перекисного каскада, в частности, кетодиены и сопряжённые триены, имеют более высокую термодинамическую стабильность, вследствие чего являются инициаторами многочисленных повреждающих эффектов на уровне биомембран [1, 14, 15, 16]. Можно предположить, что установленное нами избыточное накопление токсичных продуктов липопероксидации в дальнейшем может усугубить уже имеющиеся повреждения, предшествуя появлению более серьёзных сдвигов метаболизма.

Общий антиоксидантный статус организма является лимитирующим фактором повышенной интенсивности процессов ПОЛ [6, 17, 18]. В исследовании нами было отмечено увеличение содержания α-токоферола (в 1,58 раза;

$p = 0,0108$), восстановленного глутатиона (в 1,28 раза; $p = 0,0091$) и активности супероксиддисмутазы (в 1,44 раза; $p = 0,0029$) и снижение содержания общей АОА (в 1,62 раза; $p < 0,0001$), ретинола (в 4,43 раза; $p = 0,0000$) и окисленного глутатиона (в 2,39 раза; $p < 0,0001$) у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением I степени, в сравнении с контрольными значениями. Однако в группе мальчиков-подростков с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени наблюдалось увеличение концентрации восстановленного глутатиона (в 1,29 раза; $p = 0,0014$) и активности супероксиддисмутазы (в 1,49 раза; $p = 0,0058$) и снижение содержания общей АОА (в 1,25 раза; $p = 0,0486$), ретинола (в 1,70 раза; $p = 0,0138$). При этом статистически значимых различий в отношении остальных показателей системы АОЗ – содержания α-токоферола, и окисленного глутатиона – выявлено не было ($p > 0,05$). При сравнительном анализе у группы детей с экзогенно-конституциональным ожирением I степени и у группы детей с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени мы выявили увеличение содержания общей АОА крови (в 1,30 раза; $p = 0,0448$) и ретинола (в 2,60 раза; $p = 0,0233$), а также снижение содержания α-токоферола (в 1,70 раза; $p = 0,0159$) по отношению к группе подростков с экзогенно-конституциональным ожирением I степени. При этом статистически значимых различий не выявлено в системе глутатионового ряда и активности супероксиддисмутазы ($p > 0,05$) (табл. 2).

Возрастание уровня интегрального показателя общей АОА у подростков с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени может свидетельствовать об активации компенсаторных реакций в данной группе пациентов, что также подтверждается повышенной активностью антиоксидантного фермента – СОД – в данной группе. В то же время у пациентов исследуемой группы наблюдается выраженный дефицит жирорастворимых витаминов – α -токоферола и ретинола. Известно, что жирорастворимые витамины (α -токоферол и ретинол) проявляют мембранозащитную и антимутагенную активность, являются важнейшими регуляторами окислительного гомеостаза [1, 7]. Снижение данных компонентов у мальчиков-подростков с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени, в сравнении с контролем и группой с экзогенно-конституциональным ожирением I степени, может считаться негативным фактором течения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии определённых изменений параметров системы ПОЛ–АОЗ у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением I степени и у подростков с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения I степени в сторону активации липопероксидных процессов на промежуточных этапах и снижения ряда компонентов антиоксидантного статуса. Выявленные нарушения позволяют рекомендовать проведение комплексной терапии, включающей назначение антиоксидантов и препаратов, направленных на нормализацию антиоксидантного статуса у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекезин В.В. Окислительный стресс на фоне ожирения – ранний маркер метаболического синдрома у детей и подростков (обзорная статья). *Смоленский медицинский альманах*. 2016; (3): 6-13.
2. Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Даренская М.А., Гаврилова О.А., Кравцова О.В., и др. Оценка системы липопероксидации и антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением с использованием коэффициента окислительного стресса. *Вопросы питания*. 2018; 87(1): 28-34. doi: 10.24411/0042-88332018-10003
3. Колосов Ю.А., Колесников С.И., Анищенко А.П., Бурдюкова Е.В., Гуревич К.Г. Избыточная масса тела и ожирение у детей, подростков и взрослых: причины развития и факторы риска. *Патогенез*. 2016; 14(4): 9-14.
4. Савилов Е.Д., Выборова С.А. Состояния адаптации как показатель здоровья. *Гигиена и санитария*. 2006; (3): 7-8.
5. Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему. *Ожирение и метаболизм*. 2016; 13(1): 3-8. doi: 10.14341/omet201613-8
6. Тутельян В.А., Батулин А.К., Конь И.Я., Мартинчик А.Н., Углицких А.К., Коростелева М.М., и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. *Педиатрия*. 2014; 93(5): 28-31.
7. Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Захарова Н.Б., Зотова Ю.А., Никитина В.В., Степанова Т.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с ожирением. *Педиатрия*. 2006; 85(4): 11-15.
8. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор). *Бюллетень СО РАМН*. 2012; 32(1): 58-66.

9. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Рычкова Л.В., Ефимова Н.В., Погодина А.В., Мандзяк Т.В., и др. Особенности формирования здоровья детей, проживающих в промышленных центрах. *Бюллетень СО РАМН*. 2008; (4): 72-76.
10. Ershova OA, Bairova TA, Kolesnikov SI, Kalyuzhnaya OV, Darenkaya MA, Kolesnikova LI. Oxidative stress and catalase gene. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 161(3): 400-403. doi: 10.1007/s10517-016-3424-0
11. Kolesnikova LI, Grebenkina LA, Vlasov BY, Darenkaya MA, Labygina AV, Dolgikh MI. Metabolic role of lipid peroxidation processes and antioxidant defense system in the pathogenesis of hypothalamic syndrome. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 156(3): 303-305. doi: 10.1007/s10517-014-2335-1
12. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenkaya MA, Grebenkina LA, Nikitina OA, Lazareva LM, et al. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 162(3): 320-322. doi: 10.1007/s10517-017-3605-5
13. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenkaya MA, Grebenkina LA, Semenova NV, Osipova EV, et al. Lipid status and predisposing genes in patients with diabetes mellitus type 1 from various ethnic groups. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 160 (2): 278-280. doi: 10.1007/s10517-015-3149-5
14. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30: 400-418. doi: 10.1038/sj.ijo.0803177
15. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med*. 1991; 11(1): 81-128. doi: 10.1016/0891-5849(91)90192-6
16. Halliwell B, Long LH, Yee TP, Lim S, Kelly R. Establishing biomarkers of oxidative stress: the measurement of hydrogen peroxide in human urine. *Curr Med Chem*. 2004; 11(9): 1085-1092.
17. Дадали В.А., Тутельян В.А., Дадали Ю.В., Кравченко Л.В. Каротиноиды. Биологическая активность. *Вопросы питания*. 2011; (4): 4-18.
18. Bairova TA, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI, Pervushina OA, Darenkaya MA, Grebenkina LA. Lipid peroxidation and mitochondrial superoxide dismutase-2 gene in adolescents with essential hypertension. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 158(2): 181-184. doi: 10.1007/s10517-014-2717-4

REFERENCES

1. Bekezin VV. Oxidative stress associated with obesity, an early marker of metabolic syndrome in children and adolescents (review). *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh*. 2016; (3): 6-13. (In Russ.)
2. Kolesnikova LI, Rychkova LV, Kolesnikov SI, Darenkaya MA, Gavrilova OA, Kravtsova OV, et al. The evaluation of the lipid peroxidation and antioxidant defense system in adolescent boys with exogenous constitutive obesity using the oxidative stress coefficient. *Voprosy pitaniya*. 2018; 87(1): 28-34. doi: 10.24411/0042-88332018-10003 (In Russ.)
3. Kolosov YuA, Kolesnikov SI, Anishchenko AP, Burdyukova EV, Gurevich KG. Overweight and obesity in children, adolescents and adults: causes and risk factors. *Patogenez*. 2016; 14(4): 9-14. (In Russ.)
4. Savilov ED, Vyborova SA. Stage of adaptation as a health indicator. *Gigiena i sanitariya*. 2006; (3): 7-8. (In Russ.)
5. Razina AO, Achkasov EE, Runenko SD. Obesity: the modern view of the problem. *Ozhirenie i metabolism*, 2016; 13(1): 3-8. doi: 10.14341/omet201613-8 (In Russ.)
6. Tutelyan VA, Baturin AK, Kon IYa, Martinchik AN, Uglicskikh AK, Korosteleva MM, et al. Prevalence of overweight and obesity among Russian children: multicentre study. *Pediatrya*. 2014; 93(5): 28-31. (In Russ.)
7. Bolotova NV, Averyanov AP, Zakharova NB, Zotova YuA, Nikitina VV, Stepanova TV. The state of lipid peroxidation and antioxidant defense in obese children. *Pediatrya*. 2006; 85(4): 11-15. (In Russ.)
8. Kolesnikova LI, Grebenkina LA, Darenkaya MA, Vlasov BYa. Oxidative stress as nonspecific pathogenetic link of reproductive

disorders (systematic review). *Byulleten' SO RAMN.* 2012; 32(1): 58-66. (In Russ.)

9. Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Rychkova LV, Efimova NV, Pogodina AV, Mandzyak TV, et al. Features of physical health of children in industrial cities. *Byulleten' SO RAMN.* 2008; (4): 72-76. (In Russ.)

10. Ershova OA, Bairova TA, Kolesnikov SI, Kalyuzhnaya OV, Darenskaya MA, Kolesnikova LI. Oxidative stress and catalase gene. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2016; 161(3): 400-403. doi: 10.1007/s10517-016-3424-0

11. Kolesnikova LI, Grebenkina LA, Vlasov BY, Darenskaya MA, Labygina AV, Dolgikh MI. Metabolic role of lipid peroxidation processes and antioxidant defense system in the pathogenesis of hypothalamic syndrome. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2014; 156(3): 303-305. doi: 10.1007/s10517-014-2335-1

12. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Nikitina OA, Lazareva LM, et al. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017; 162(3): 320-322. doi: 10.1007/s10517-017-3605-5

13. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Semenova NV, Osipova EV, et al. Lipid status

and predisposing genes in patients with diabetes mellitus type 1 from various ethnic groups. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2015; 160 (2): 278-280. doi: 10.1007/s10517-015-3149-5

14. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30: 400-418. doi: 10.1038/sj.ijo.0803177

15. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med.* 1991; 11(1): 81-128. doi: 10.1016/0891-5849(91)90192-6

16. Halliwell B, Long LH, Yee TP, Lim S, Kelly R. Establishing biomarkers of oxidative stress: the measurement of hydrogen peroxide in human urine. *Curr Med Chem.* 2004; 11(9): 1085-1092.

17. Dadali VA, Tutelyan VA, Dadali YuV. Carotenoids. Biological activity. *Voprosy pitaniya.* 2011; (4): 4-18. (In Russ.)

18. Bairova TA, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI, Pervushina OA, Darenskaya MA, Grebenkina LA. Lipid peroxidation and mitochondrial superoxide dismutase-2 gene in adolescents with essential hypertension. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2015; 158(2): 181-184. doi: 10.1007/s10517-014-2717-4

Сведения об авторах

Гаврилова Оксана Александровна – аспирант лаборатории патофизиологии, врач клинической лабораторной диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: oksana.gavrilova.91@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-0014-8374>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru <http://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» <http://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Гребенкина Людмила Анатольевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» <http://orcid.org/0000-0002-1263-5527>

Кравцова Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии, врач-эндокринолог, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» <http://orcid.org/0000-0002-7380-5278>

Натяганова Лариса Викторовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» <http://orcid.org/0000-0002-9315-2307>

Information about the authors

Oksana A. Gavrilova – Postgraduate at the Laboratory of Pathophysiology, Clinical Laboratory Diagnostician, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: oksana.gavrilova.91@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-0014-8374>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor of RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru <http://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Marina A. Darenskaya – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems <http://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Lyudmila A. Grebenkina – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems <http://orcid.org/0000-0002-1263-5527>

Olga V. Kravtsova – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, Endocrinologist, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems <http://orcid.org/0000-0002-7380-5278>

Larisa V. Natiyaganova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems <http://orcid.org/0000-0002-9315-2307>

Информация о вкладе авторов

Гаврилова О.А. – набор материала, проведение биохимических анализов, статистическая обработка данных, написание и перевод статьи.

Рычкова Л.В. – общее руководство.

Даренская М.А. – обсуждение результатов, написание статьи.

Гребенкина Л.А. – дизайн статьи.

Кравцова О.В. – осмотр пациентов, постановка диагноза, составление клинических групп.

Натяганова Л.В. – обработка материала.

Оценка параметров перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин с патологическими вариантами спермограмм

Курашова Н.А.¹, Кудеярова Е.А.², Кузнецова Е.О.³

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² Педагогический институт ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664011, г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 5, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Кузнецова Екатерина Олеговна, e-mail: katya-i-95@mail.ru

Резюме

Обоснование. Одной из причин нарушений мужской фертильности является окислительный стресс. В статье представлен сравнительный анализ параметров процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты у мужчин с бесплодием и патологическими вариантами спермограмм.

Цель исследования: выявить особенности показателей интенсивности процессов липопероксидации и антиоксидантного статуса в эякуляте мужчин с патологическими вариантами спермограмм.

Методы. В качестве материала для биохимических исследований использовали эякулят. Применялись современные спектрофотометрические, флуориметрические и статистические методы.

Результаты. У мужчин с бесплодием и астенозооспермией установлено снижение общей антиокислительной активности спермы на 50 % и снижение α -токоферола на 52 %. У мужчин с бесплодием и олигозооспермией установлено увеличение концентрации первичных продуктов процесса липопероксидации диеновых конъюгатов на 28 %, уменьшение концентрации конечных продуктов на 26 %, снижение общей антиокислительной активности спермы на 47 % и снижение α -токоферола на 41 %. Низкий уровень общей антиокислительной активности и содержание концентрации токоферола в данных группах свидетельствуют об активации процесса перекисного окисления липидов, поскольку отсутствие достаточного количества антиоксидантов не позволяет антиокислительной системе реализовать свои защитные функции. Срыв антиоксидантной защиты характеризуется развитием синдрома липопероксидации разных компонентов клеток и тканей и может привести к повреждению мембран, инактивации или трансформации ферментов, подавлению деления клеток, накоплению в клетке инертных продуктов полимеризации.

Заключение. Таким образом, в зависимости от варианта патологического состояния эякулята у мужчин репродуктивного возраста процессы липопероксидации имеют свои особенности, в частности у мужчин с олигозооспермией процессы перекисного окисления протекают более интенсивно. В связи с тем, что тонкий баланс антиоксидантной системы организма легко нарушить, антиоксидантная терапия может быть частью лечения при нарушениях сперматогенеза в пределах адекватного уровня суточного потребления.

Ключевые слова: мужчины, сперма, перекисное окисление липидов, антиоксиданты

Для цитирования: Курашова Н.А., Кудеярова Е.А., Кузнецова Е.О. Оценка параметров перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин с патологическими вариантами спермограмм. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 14-18. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.2.

Parameters of Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection in Men with Pathological Spermogram Variants

Kurashova N.A.¹, Kudayarova E.A.², Kuznetsova E.O.³

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (ul. Timiryazeva 16, 664003 Irkutsk, Russian Federation)

² Teaching Institute, Irkutsk State University (ul. Sukhe-Batora 5, 664011 Irkutsk, Russian Federation)

³ Irkutsk State University (ul. Karla Marksa 1, 664003 Irkutsk, Russian Federation)

Corresponding author: Ekaterina O. Kuznetsova, e-mail: katya-i-95@mail.ru

Abstract

Background. Today infertile marriage is not only a serious medical, but also a socio-demographic and economic problem. Male factor contributes averagely to half of the cases of the disease in couples. Such factors as high levels of reactive oxygen species and oxidative stress have been reported to compromise the process of spermatogenesis and sperm function in men. Oxidative stress is a significant risk factor for male infertility. A pro-oxidant testicular environment may alter the expression profile of functional sperm proteins and result in poor sperm quality.

Aims. To study the characteristics of the intensity of the processes of lipoperoxidation and antioxidant status in the ejaculate of men with different variants of spermograms.

Materials and methods. We examined 69 men with primary infertility and 155 fertile men. The content of lipid peroxidation components and antioxidant protection was determined by spectrophotometric method.

Results. The results of the study in men with infertility and asthenozoospermia showed decreased total antioxidant activity of sperm by 50 % and α -tocopherol by 52 %, and in men with infertility and oligozoospermia, decreased total antioxidant activity of sperm by 47 % and α -tocopherol by 41 %.

Conclusions. The analysis indicates a change in the parameters of the system of lipid peroxidation – antioxidant defense system and confirms the development of oxidative stress in them. Depending on the pathological state of the ejaculate

in men of reproductive age, lipid peroxidation processes have their own characteristics. In men with oligozoospermia, peroxidation processes occur more intensively. Activation of lipid peroxidation – antioxidant defense system processes can be both a consequence and a cause of various metabolic changes in the human body.

Key words: male, sperm, lipid peroxidation, antioxidants

For citation: Kurashova N.A., Kudayarova E.A., Kuznetsova E.O. Parameters of lipid peroxidation and antioxidant protection in men with pathological spermogram variants. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 14-18. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.2.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день бесплодный брак представляет собой очень сложную и серьёзную медико-социальную проблему [1, 2, 3, 4]. Несмотря на совершенствование клинико-лабораторных обследований и методов и внедрение в широкую клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий, частота бесплодия в браке колеблется в широких пределах (7–28 %) и не имеет тенденции к снижению как в России, так и за рубежом [5]. В 40–60 % случаев причиной отсутствия детей в семье является мужской фактор [4, 6, 7]. Установлено, что оксидативный стресс (ОС) играет негативную роль в функционировании мужских половых клеток. Активные формы кислорода (АФК) необходимы при нормальных физиологических условиях: они способствуют реакции капацитации, регуляции созревания сперматозоидов и развитию клеточных сигнальных путей. Более высокие уровни АФК индуцируют процесс липопероксидации, повреждение ДНК спермиев и апоптоз [8]. Для преодоления этих нежелательных последствий АФК естественным образом стабилизируются компонентами антиоксидантной защиты организма. Однако в случаях, когда наблюдается избыточное количество АФК и система антиоксидантной защиты не справляется, развивается состояние ОС [1, 9, 10]. Сперматозоиды особенно уязвимы для ОС, поскольку не обладают необходимыми цитоплазматическими антиоксидантными системами восстановления. 20–40 % инфертильных мужчин имеют более высокий уровень АФК в сперме, нежели здоровые [11].

Липидный состав клеточных мембран сперматозоидов влияет на их функциональные характеристики [12]. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты в высокой концентрации присутствуют в мужских половых клетках. Их количество по отношению к насыщенным жирным кислотам и холестерину тесно связано с текучестью мембран сперматозоидов [13]. Благодаря значительному количеству двойных связей, полиненасыщенные жирные кислоты в мембранах спермиев особо восприимчивы к перекисному окислению липидов, когда наблюдается увеличение общего количества образовавшихся активных соединений кислорода и нарушение баланса компонентов антиоксидантной системы. Между генерацией АФК, антиоксидантной активностью сперматозоидов и сочетанием нарушения данных показателей с мужским бесплодием установлена корреляция [2, 14].

Исходя из вышеизложенного **целью** исследования явилось выявление особенностей показателей интенсивности процессов липопероксидации и антиоксидативного статуса в эякуляте мужчин с различными вариантами спермограмм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ ретроспективно проведён анализ результатов обследования мужчин с различными нарушениями эякулята (24 мужчины с олигозооспермией, 45 мужчин с астенозооспермией; средний возраст

31,9 ± 7,5 и 30,2 ± 3,6 года соответственно) из бесплодных семейных пар г. Иркутска. Сформирована контрольная группа из 155 практически здоровых мужчин с нормозооспермией и реализованной репродуктивной функцией (средний возраст 31,6 ± 5,9 года). Критериями исключения как для основной, так и для контрольной группы служили: ожирение; сахарный диабет 1-го и 2-го типов; артериальная гипертензия 1-й и 2-й степени; эндокринное бесплодие; воспалительные заболевания урогенитального тракта, в том числе инфекции, передающиеся половым путём.

Методы стандартного клинического обследования фертильных и инфертильных мужчин включали: УЗИ органов мошонки и предстательной железы; макро- и микроскопическую оценку эякулята; биохимический анализ. Исследования эякулята проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2010). В работе с обследуемыми мужчинами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, пересмотр октябрь 2013)). Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в семенной жидкости мужчин оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК), используя метод В.Б. Гаврилова с соавт. (1983), и активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП), которые определяли флуориметрическим методом В.Б. Гаврилова с соавт. (1987). Систему антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по уровню общей антиокислительной активности (АОА) крови по методу Г.И. Клебанова с соавт. (1988) и по содержанию её неферментативных компонентов – α-токоферола и ретинола – методом Р.Ч. Черняускене с соавт. (1984). Измерения проводили на спектрофлуорофотометре «Shimadzu RF-1501» (Япония).

Статистический анализ данных проводили с применением программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США; правообладатель лицензии – ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»). Данные представлены в виде среднegrupповых значений показателей и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение). Для оценки статистически значимых различий полученных данных использовали критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оксидативный стресс – распространённый вариант патологии, сопровождающий или являющийся одним из ключевых механизмов в развитии репродуктивных нарушений у мужчин. Показано, что в 30–80 % случаев мужского бесплодия патозооспермии обусловлены высоким уровнем АФК в семенной плазме [2, 11, 12].

При сравнении показателей системы ПОЛ–АОЗ у практически здоровых мужчин и у мужчин с астенозооспермией (табл. 1) было установлено, что антиоксидантная система защиты у пациентов с астенозоо-

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей системы ПОЛ–АОЗ у практически здоровых мужчин и у мужчин с астенозооспермией ($M \pm \sigma$)

Table 1

Comparison of lipid peroxidation – antioxidant protection parameters between healthy men and men with asthenozoospermia ($M \pm \sigma$)

Показатели	Нормозооспермия ($n = 155$)	Астенозооспермия ($n = 45$)	p
ДК, мкМ/л	$1,27 \pm 0,81$	$1,31 \pm 0,94$	0,791
ТБК-АП, мкМ/л	$1,06 \pm 0,61$	$0,89 \pm 0,46$	0,091
АОА, усл. ед.	$3,86 \pm 2,26$	$1,94 \pm 1,41^*$	0,000
VIT_E, мкМ/л	$5,27 \pm 2,99$	$2,53 \pm 1,90^*$	0,000

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

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей системы ПОЛ–АОЗ у практически здоровых мужчин и у мужчин с олигозооспермией ($M \pm \sigma$)

Table 2

Comparison of lipid peroxidation – antioxidant protection parameters between healthy men and men with asthenozoospermia ($M \pm \sigma$)

Показатели	Нормозооспермия ($n = 155$)	Астенозооспермия ($n = 45$)	p
ДК, мкМ/л	$1,27 \pm 0,81$	$1,77 \pm 0,73^*$	0,005
ТБК-АП, мкМ/л	$1,06 \pm 0,61$	$0,78 \pm 0,29^*$	0,031
АОА, усл. ед.	$3,86 \pm 2,26$	$2,44 \pm 1,61^*$	0,003
VIT_E, мкМ/л	$5,27 \pm 2,99$	$3,14 \pm 2,10^*$	0,001

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

спермией характеризуется снижением уровня общей антиокислительной активности (АОА) спермы на 50 % и концентрации α -токоферола на 52 %. Как известно, развитие оксидативного стресса сопровождается снижением концентрации α -токоферола, нивелирующего действия свободных радикалов, в том числе стабилизацией биомембран, и, как следствие, создаются условия для повышения окислительной деструкции белков и липидов. α -токоферол защищает компоненты мембран сперматозоидов от повреждения ОС. Установлена прямая связь между уровнями α -токоферола в семенной плазме и процентом подвижных сперматозоидов в сперме. Кроме того, более низкие уровни α -токоферола наблюдались в сперме бесплодных мужчин [15]. Ряд исследований подтвердили положительный эффект антиоксидантов в отношении нарушений сперматогенеза, вызванных ОС [17, 18].

При сравнении показателей системы ПОЛ–АОЗ у мужчин с нормозооспермией с таковыми у мужчин с олигозооспермией (табл. 2) было установлено увеличение концентрации первичных продуктов процесса липопероксидации (ДК) на 28 %, уменьшение концентрации ТБК-АП на 26 % при одновременном снижении уровня общей антиокислительной активности спермы на 47 % и концентрации α -токоферола на 41 % у пациентов с олигозооспермией. Возрастание диеновых конъюгатов указывает на вовлечение процессов ПОЛ в патогенетические механизмы развивающихся структурно-функциональных нарушений в мужских половых клетках. Первичные продукты процесса ПОЛ, как правило, являются очень неустойчивыми веществами и легко подвергаются дальнейшим превращениям с образованием более стабильных компонентов окисления: альдегидов, кетонов, низкомолекулярных кислот, – вследствие чего отмечается широкий диапазон их изменений. Снижение значений ТБК-АП у мужчин с олигозооспермией может свидетельствовать об активации ферментативного

звена антиоксидантной защиты, в частности ферментов супероксиддисмутазы, окисленного и восстановленного глутатиона [1, 17, 19].

Таким образом, низкий уровень общей АОА и концентрации α -токоферола в группах мужчин как с олигозооспермией, так и с астенозооспермией (табл. 1, 2) свидетельствуют об активации процесса ПОЛ, поскольку отсутствие достаточного количества антиоксидантов не позволяет антиокислительной системе реализовать свои защитные функции. Срыв антиоксидантной защиты характеризуется развитием синдрома липопероксидации разных компонентов клеток и тканей и может привести к следующим изменениям: повреждению мембран, инактивации или трансформации ферментов, подавлению деления клеток, накоплению в клетке инертных продуктов полимеризации [3]. Нарушение подвижности сперматозоидов (астенозооспермия) и их концентрации (олигозооспермия) является значимой причиной недостаточности репродуктивной функции мужчин. Их происхождение разнообразно и в ряде случаев не может быть установлено. Снижение подвижности сперматозоидов часто может быть связано с ультраструктурными нарушениями жгутика, что является следствием генетического характера, а также результатом воздействия внешних факторов – неблагоприятная окружающая среда, табакокурение, алкоголь, скудная и обеднённая микроэлементами диета, малоподвижный образ жизни и многое другое. Оксидативный стресс на ранних стадиях сперматогенеза вызывает мейотический арест и усиление апоптоза, приводящее к олигозооспермии [21]. Повышенный уровень АФК приводит к развитию мутаций ДНК и повреждению клеточных структур с развитием тератозооспермии [12]. Врачи-андрологи рекомендуют мужчинам принимать антиоксиданты при планировании беременности. Перспективным в отношении предотвращения оксидативного стресса и снижения его негативного влияния на сперматогенез является

одновременное применение жирорастворимых витаминов [8]. В экспериментах по изучению эффектов α -токоферола установлено повышение подвижности, функционирования сперматозоидов и частоты оплодотворения [22, 23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом анализ полученных данных обследования мужчин с различными вариантами спермограмм свидетельствует об изменении показателей системы ПОЛ–АОЗ и подтверждает развитие у них оксидативного стресса. Таким образом, можно отметить, что в зависимости от патологического состояния эякулята у мужчин репродуктивного возраста липоперекисные процессы имеют свои особенности, у мужчин с олигозооспермией процессы перекисного окисления протекают более интенсивно. Активация процессов ПОЛ–АОЗ может являться как следствием, так и причиной различных метаболических изменений в организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kolesnikova LI, Kurashova NA, Bairova TA, Dolgikh MI, Ershova OA, Korytov LI, et al. Role of glutathione-s-transferase family genes in male infertility. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 163(5): 643-645. doi: 10.1007/s10517-017-3869-9
2. Николаев А.А., Логинов П.В., Ветошкин Р.В. Участие свободных радикалов в функции сперматозоидов. *Астраханский медицинский журнал*. 2014; 9(1): 23-29.
3. Galimov SN, Akhmetov RM, Galimova EF, Bairamgulov FM, Bikkulova LR. Molecular aspects of the impact of the Speroton complex on the male fertility in idiopathic infertility. *Urologiia*. 2017; (2): 88-92.
4. Шантанова Л.Н., Осадчук Л.В., Дашиев Б.Г., Клещев М.А., Гуторова Н.В., Осадчук А.В., и др. Оценка репродуктивного здоровья у молодых мужчин Республики Бурятия. *Acta biomedica scientifica*. 2012; 6(88): 44-46.
5. Артифексова М.С., Бородачева И.В., Сергеев М.Ю., Артифексов С.Б., Жабин С.Г. Показатели качества жизни мужчин, состоящих в бесплодном браке. *Проблемы репродукции*. 2015; 21(5): 84-88.
6. Moretti E, Collodel G, Fiaschi AI, Micheli L, Iacoponi F, Cerretani D. Nitric oxide, malondialdehyde and non-enzymatic antioxidants assessed in viable spermatozoa from selected infertile men. *Reprod Biol*. 2017; 17(4): 370-375. doi: 10.1016/j.repbio.2017.10.003.
7. Dorostghoal M, Kazeminejad SR, Shahbazian N, Pourmehdi M, Jabbari A. Oxidative stress status and sperm DNA fragmentation in fertile and infertile men. *Andrologia*. 2017; 49(10): e12762. doi: 10.1111/and.12762.
8. Ходос М.Я., Казаков Я.Е., Видревич М.Б., Брайнина Х.З. Окислительный стресс и его роль в патогенезе. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2017; 14(4): 381-398. doi: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-381-398.
9. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16(4): 16-29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
10. Darenkaya MA, Kolesnikov SI, Rychkova LV, Grebenkina LA, Kolesnikova LI. Oxidative stress and antioxidant defense parameters in different diseases: ethnic aspects *Free Radic Biol Med*. 2018; 120(S1): S60. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.199
11. Ломтева С.В., Савикина К.Г., Шестель А.Н., Сагамонова К.Ю., Шкурат Т.П. Окислительный стресс и мужская репродуктивная система. *Валеология*. 2015; (1): 59-67.
12. Плосконос М.В. Биохимические изменения в мембране сперматозоидов фертильных мужчин под воздействием индуктора оксидативного стресса и коррекция этих изменений. *Проблемы репродукции*. 2015; 21(5): 102-108.

13. Руднева С.А., Брагина Е.Е., Арифулин Е.А., Сорокина Т.М., Шилейко Л.В., Ермолаева С.А., и др. Фрагментация ДНК в сперматозоидах и ее взаимосвязь с нарушением сперматогенеза. *Андрология и генитальная хирургия*. 2014; (4): 26-33.
14. Kurashova NA, Dolgikh MI, Ershova OA, Gavrilova OA, Osipova EV, Dashiev BG, et al. Associations of polymorphic variants of the biotransformation genes with the components of the glutathione system in men with infertility. *Int J Biomed*. 2017; 7(3): 226-230. doi: 10.21103/Article7(3)_OA13
15. Kolesnikova LI, Darenkaya MA, Rychkova LV, Grebenkina LA, Dolgikh MI, Gavrilova OA. Ethnic peculiarities of the lipid profile in adolescent representatives of some indigenous ethnic groups of Siberia. *J Evol Biochem Physiol*. 2018; 54(5): 356-362. doi: 10.1134/S0022093018050034
16. Kulchenko NG. Principal antioxidant therapy patospermia. *Bulletin Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health*. 2018; 31(1): 41-48.
17. Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. *Int J Reprod Biomed*. 2016; 14(12): 729-736.
18. Kolesnikova LI, Kurashova NA, Bairova TA, Osipova EV. Activity of components of lipid peroxidation system and antioxidant protection in men with infertility, carriers of non-functional genotypes GSTT1 and GSTM1, *Free Radic Biol Med*. 2018; 120(1): 72-73. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.240
19. Kao SH, Chao HT, Chen HW, Huang Y-S, Liao TL, Wei YH. Increase of oxidative stress in human sperm with lower motility. *Fertil Steril*. 2008; 89(5): 1183-1190. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.029
20. Madaeva IM, Berdina ON., Semenova NV., Madaev VV., Kolesnikova LI. Erectile dysfunction and sleep apnea syndrome are risk factors of cardiovascular diseases. *Eur J Prevent Cardiol*. 2017; 24(S1): S288.
21. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczek J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Central Eur J Urol*. 2013; 66(1): 60-67. doi: 10.5173/cej.2013.01.art19
22. Belenkaia LV, Sholohov LF, Kolesnikova LI. Levels of essential elements in pubic hair of men with type 1 diabetes. *Endocrine Rev*. 2017; 38(S3): 169-170.
23. Ammar O, Haouas Z, Hamouda B, Hamdi H, Hellara I, Jlali A, et al. Relationship between sperm DNA damage with sperm parameters, oxidative markers in teratozoospermic men. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 233: 70-75. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.12.003.
24. Intasqui P, Antoniassi MP, Camargo M, Nichi M, Carvalho VM, Cardozo KH, et al. Differences in the seminal plasma proteome are associated with oxidative stress levels in men with normal semen parameters. *Fertil Steril*. 2015; 104(2): 292-301. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.037

REFERENCES

1. Kolesnikova LI, Kurashova NA, Bairova TA, Dolgikh MI, Ershova OA, Korytov LI, et al. Role of glutathione-s-transferase family genes in male infertility. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 163(5): 643-645. doi: 10.1007/s10517-017-3869-9
2. Nikolaev AA, Loginov PV, Vetoshkin RV. Free radicals in spermatozoa function. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 9(1): 23-29. (In Russ.)
3. Galimov SN, Akhmetov RM, Galimova EF, Bairamgulov FM, Bikkulova LR. Molecular aspects of the impact of the Speroton complex on the male fertility in idiopathic infertility. *Urologiia*. 2017; (2): 88-92.
4. Shantanova LN, Osadchuk LV, Dashiev BG, Kleshchev MA, Gutorova NV, Osadchuk AV, et al. Assessment of reproductive health in young men of the Buryat Republic. *Acta biomedica scientifica*. 2012; 6(88): 44-46. (In Russ.)
5. Artifeksova MS, Borodacheva IV, Sergeev My, Artifeksov SB, Shabin SG. Indices of life quality of men from infertile couples. *Problemy reproduksii*. 2015; 21(5): 84-88. (In Russ.)

6. Moretti E, Collodel G, Fiaschi AI, Micheli L, Iacoponi F, Cerretani D. Nitric oxide, malondialdehyde and non-enzymatic antioxidants assessed in viable spermatozoa from selected infertile men. *Reprod Biol.* 2017; 17(4): 370-375. doi: 10.1016/j.repbio.2017.10.003.
7. Dorostghoal M, Kazeminejad SR, Shahbazian N, Pourmehdi M, Jabbari A. Oxidative stress status and sperm DNA fragmentation in fertile and infertile men. *Andrologia.* 2017; 49(10): e12762. doi: 10.1111/and.12762.
8. Khodos MYa, Kazakov YaE, Vidrevich MB, Braynina KhZ. Oxidative stress and its role in pathogenesis. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2017; 14(4): 381-398. doi: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-381-398. (In Russ.)
9. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free-radical oxidation: pathophysiological opinion. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2017; 16(4): 16-29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29. (In Russ.)
10. Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Rychkova LV, Grebenkina LA, Kolesnikova LI. Oxidative stress and antioxidant defense parameters in different diseases: ethnic aspects *Free Radic Biol Med.* 2018; 120(S1): S60. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.199
11. Lomteva SV, Savikina KG, Shestel AN, Sagamonova KYu, Shkurat TP. Oxidative stress and male reproductive system. *Valeologiya.* 2015; (1): 59-67. (In Russ.)
12. Ploskonos MV. Biochemical changes in spermatozoa membranes of fertile men under the influence of oxidative stress inductor, and the correction of these changes. *Problemy reproduktiv. 2015; 21(5): 102-108. (In Russ.)*
13. Rudneva SA, Bragina EE, Arifulin EA, Sorokina TM, Shileyko LV, Ermolayeva SA, et al. DNA fragmentation in spermatozoa and its relationship with spermatogenesis disorder. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya.* 2014; (4): 26-33. (In Russ.)
14. Kurashova NA, Dolgikh MI, Ershova OA, Gavrilova OA, Osipova EV, Dashiev BG, et al. Associations of polymorphic variants of the biotransformation genes with the components of the glutathione system in men with infertility. *Int J Biomed.* 2017; 7(3): 226-230. doi: 10.21103/Article7(3)_OA13
15. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Rychkova LV, Grebenkina LA, Dolgikh MI, Gavrilova OA. Ethnic peculiarities of

the lipid profile in adolescent representatives of some indigenous ethnic groups of Siberia. *J Evol Biochem Physiol.* 2018; 54(5): 356-362. doi: 10.1134/S0022093018050034

16. Kulchenko NG. Principal antioxidant therapy patospermia. *Bulletin Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2018; 31(1): 41-48.

17. Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. *Int J Reprod Biomed.* 2016; 14(12): 729-736.

18. Kolesnikova LI, Kurashova NA, Bairova TA, Osipova EV. Activity of components of lipid peroxidation system and antioxidant protection in men with infertility, carriers of non-functional genotypes GSTT1 and GSTM1, *Free Radic Biol Med.* 2018; 120(1): 72-73. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.240

19. Kao SH, Chao HT, Chen HW, Huang Y-S, Liao TL, Wei YH. Increase of oxidative stress in human sperm with lower motility. *Fertil Steril.* 2008; 89(5): 1183-1190. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.029

20. Madaeva IM, Berdina ON., Semenova NV., Madaev VV., Kolesnikova LI. Erectile dysfunction and sleep apnea syndrome are risk factors of cardiovascular diseases. *Eur J Prevent Cardiol.* 2017; 24(S1): S288.

21. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczek J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Central Eur J Urol.* 2013; 66(1): 60-67. doi: 10.5173/ceju.2013.01.art19

22. Belenkaia LV, Sholohov LF, Kolesnikova LI. Levels of essential elements in pubic hair of men with type 1 diabetes. *Endocrine Rev.* 2017; 38(S3): 169-170.

23. Ammar O, Haouas Z, Hamouda B, Hamdi H, Hellara I, Jlali A, et al. Relationship between sperm DNA damage with sperm parameters, oxidative markers in teratozoospermic men. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 233: 70-75. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.12.003.

24. Intasqui P, Antoniassi MP, Camargo M, Nichi M, Carvalho VM, Cardozo KH, et al. Differences in the seminal plasma proteome are associated with oxidative stress levels in men with normal semen parameters. *Fertil Steril.* 2015; 104(2): 292-301. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.037

Сведения об авторах

Курашова Надежда Александровна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: nakurashova@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0001-8591-8619>

Кудеярова Екатерина Александровна – студентка, Педагогический институт ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», e-mail: ekaterina.kudeyarova2015@yandex.ru

Кузнецова Екатерина Олеговна – магистрант кафедры физиологии и психофизиологии биолого-почвенного факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», e-mail: katya-i-95@mail.ru

Information about the authors

Nadezhda A. Kurashova – Dr. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Reproductive Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nakurashova@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0001-8591-8619>

Ekaterina A. Kudeyarova – Student, Teaching Institute, Irkutsk State University, e-mail: ekaterina.kudeyarova2015@yandex.ru

Ekaterina O. Kuznetsova – Master's Degree Student at the Department of Physiology and Psychophysiology of the Faculty of Biology and Soil Science, Irkutsk State University, e-mail: katya-i-95@mail.ru

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.3

Питание и кишечная микробиота при ожирении: региональные и этнические аспекты (обзор литературы)

Новикова Е.А., Баирова Т.А.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Новикова Евгения Анатольевна, e-mail: europe411@mail.ru

Резюме

В статье представлены современные данные о роли питания в изменении микробного биоразнообразия кишечника и развитии ожирения. В современных экономических условиях происходят изменения социо-экономического и социокультурного статусов населения планеты, определяя изменение традиционного стереотипа питания с доминированием «западного» типа питания, характеризующегося потреблением продуктов с высокой калорийностью, высоким содержанием добавленных сахаров, насыщенных жиров, соли и более predisposing к развитию избыточной массы тела и ожирения. Это подтверждают результаты анализа межэтнических и внутриэтнических различий питания в распространённости ожирения среди разных популяций мира. Исторически сложившийся стереотип питания разных народов, в том числе малых этнических групп, определяет специфический спектр кишечной микробиоты и микробиома. В условиях глобализации, миграции и урбанизации населения происходит изменение рациона питания без должной адаптации микробиома кишечника. Изменённая дисбиотическая кишечная микробиота влечёт за собой метаболические нарушения, в том числе развитие ожирения. В статье представлена динамика распространённости ожирения среди взрослого населения разных стран, показаны этнические особенности частоты встречаемости ожирения, представлены данные о составе микробиоты в зависимости от типа питания, национальности и расовой принадлежности, указана среднесуточная калорийность питания для представителей разных стран.

Ключевые слова: ожирение, питание, микробиота, микробиом

Для цитирования: Новикова Е.А., Баирова Т.А. Питание и кишечная микробиота при ожирении: региональные и этнические аспекты (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 19-25. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.3.

Obesity: Ethnic and Regional Differences in the Diet and Gut Microbiota (Review)

Novikova E.A., Bairova T.A.

Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems (ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Evgeniya A. Novikova, e-mail: europe411@mail.ru

Abstract

Problems of obesity, nutrition and microbiota are discussed in this review. In a world of constant economic and cultural changes traditional diet is being replaced by western diet, rich in free sugars, saturated fats, salt, and characterized by increased average daily dietary energy consumption intake. Such «western-style» diet is associated with high weight gain, leading to metabolic disorders, namely diet-related obesity, which is rapidly increasing globally. The impact of ethnicity to the development of obesity as inter-ethnic and intra-ethnic differences in dietary habits is showed. Dietary habits of different countries, including ethnic minorities, provide a specific pattern of gut microbiota and microbiome. In the context of globalization, international migration and rapid urbanization, changes in dietary habits occurred without proper adaptation of gut microbiota. Gut microbiota plays the fundamental role in regulation and pathogenesis of metabolic disorders due to making metabolites for normal human development, therefore gut microbiota dysbiosis may lead to metabolic dysfunction, including obesity. The review shows actual worldwide data of evolution of adult obesity over time, dietary energy consumption in different country and different climatic regions. It analyzes changes in gut microbiota composition depending on traditional or western diet, and on nationality and race.

Key words: obesity, diet, western diet, obesogenic diet, microbiome, microbiota

For citation: Novikova E.A., Bairova T.A. Obesity: ethnic and regional differences in the diet and gut microbiota (review). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 19-25. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.3.

**ПИТАНИЕ И ОЖИРЕНИЕ:
РЕГИОНАЛЬНЫЕ И ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

Ожирение – это гетерогенная группа наследственных и приобретённых заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [1]. Ожирение диагностируется у взрослых старше 20 лет при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²; у детей до 5 лет – при стандартном отклонении (SDS, standard deviation score) ИМТ $\geq 3,0$; у детей и подростков от 5 до 19 лет – при SDS ИМТ $\geq 2,0$ [1, 3]. Избыточная масса тела – состояние, при котором имеется избыточное накопление жировой ткани в организме человека: у лиц старше 20 лет ИМТ ≥ 25 кг/м²; у детей до 5 лет SDS ИМТ $\geq 2,0$; у детей и подростков от 5 до 19 лет SDS ИМТ $\geq 1,0$ [1, 3].

Высокая распространённость, быстрые темпы роста, тяжёлые осложнения, ведущие к ухудшению качества жизни, делают ожирение одной из самых серьёзных проблем здравоохранения начала XXI века [4, 5, 6, 7]. По данным ВОЗ, в 2016 г. 39 % взрослых старше 18 лет имели избыточный вес (39 % мужчин и 40 % женщин) и около 13 % страдали ожирением (11 % мужчин и 15 % женщин) [1]. Данные о распространённости избыточной массы тела и ожирения в разных странах широко варьируют. Так, по данным Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), в 2015 г. наибольшие показатели распространённости ожирения зарегистрированы в США (38,2 %), Мексике (32,4 %), Новой Зеландии (30,7 %); минимальные – в Японии (3,7 %) и Корее (5,3 %) [8]. При минимальных показателях распространённости ожирения в Японии и Корее, тем не менее, и в этих странах распространённость ожирения неуклонно растёт. В Японии за период с 1975 по 2016 гг. доля взрослого населения с ожирением выросла с 1,5 % до 3,9 %, в Южной Корее – с 0,8 % до 5,0 % (табл. 1).

Таблица 1
Динамика распространённости ожирения среди взрослого населения старше 20 лет (NCD RisC, 2016) [9]

Table 1
Evolution of adult obesity over time: worldwide data (NCD RisC, 2016) [9]

Страна	Годы	
	1975	2016
Япония	1,5 %	3,9 %
Южная Корея	0,8 %	5,0 %
Китай	0,8 %	6,8 %
Дания	8,3 %	17,7 %
Швеция	9,2 %	18,8 %
Австрия	8,1 %	19,1 %
Италия	10,6 %	20,4 %
Франция	11,1 %	22,0 %
Испания	12,0 %	23,8 %
Перу	9,7 %	25,1 %
Венгрия	15,7 %	25,6 %
Российская Федерация	20,6 %	28,1 %
Венесуэла	13,7 %	29,8 %
Новая Зеландия	12,8 %	32,6 %
Мексика	13,5 %	34,0 %
США	13,8 %	38,2 %

Основной причиной развития ожирения и избыточного веса является нарушение энергетического баланса между поступающей и расходуемой энергией, при котором калорийность рациона превышает энергетические потребности организма (энергезатраты), а соотношение макронутриентов – белков, жиров, углеводов – отклоняется от оптимального соотношения 1:1:4 за счёт увеличения в пищевом рационе жиров и углеводов [10, 11]. Действительно, эксперты ВОЗ констатируют мировой тренд изменения рациона питания в сторону употребления продуктов с высокой калорийностью и высоким содержанием жиров и сахаров [1]. Это так называемый «западный» тип питания или «western diet». По данным Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединённых Наций (The Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO), ежедневное количество потребляемых в 2016 году килокалорий на одного человека составило 2874 ккал [12]. При этом средняя калорийность питания в сутки в разных странах варьирует от 3688 ккал в США, 3627 ккал – в Италии, 3531 ккал – во Франции до 2723 ккал в Японии, 2106 ккал – в Таджикистане, 2097 ккал – в Эфиопии [13]. В ходе мониторинга калорийности рациона россиян Федеральная служба государственной статистики (Росстат) констатирует: в 2016 г. калорийность достигла максимума, составив 2675 ккал/сутки [14]. При этом, по мнению сотрудников Института народнохозяйственного прогнозирования РАН (ИНП РАН), калорийность суточного рациона в разных регионах России различается в 1,8 раза, варьируя от 1776,6 до 3186,6 ккал, что, по мнению авторов, связано с ошибкой расчётов, недоучётом каких-то компонентов продуктовой корзины, различной потребностью в калориях в зависимости от региона [15].

Территория России лежит в пяти климатических зонах, включая в себя зоны с суровым северным климатом (полярная и «особая» климатические зоны), в состав которых включены районы Крайнего Севера и территория за Полярным кругом с экстремальными климатическими условиями, требующими компенсации энергетических потерь [16]. У человека, проживающего в экстремальных климатических условиях, формируется так называемый полярный метаболический тип с повышением энергетической значимости белков и жиров, в сравнении с углеводами [17]. Следует принять во внимание вариативность энергетической ценности различных видов пищевых продуктов. Традиционно, при распаде 1 г белка и 1 г углеводов организм аккумулирует 4 ккал энергии, при распаде 1 г жира – 9 ккал (1 ккал эквивалентна 4,18 кДж энергии). ИНП РАН полагает, что при подсчёте калорийности рационов питания необходимо приводить пищевые макронутриенты к одному знаменателю – к растительным калориям, так как энергия, получаемая от растительной пищи, неэквивалентна энергии животной пищи: в среднем на получение 1 калории животной пищи расходуется 7 растительных калорий. В таком случае, если учитывать структуру питания, то разрыв в калорийности продуктов питания между разными странами и разными климатическими регионами выглядит гораздо весомее, чем это наблюдается в действительности [15].

**ПИТАНИЕ И МИКРОБИОТА:
РЕГИОНАЛЬНЫЕ И ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

Микробиота – совокупность микроорганизмов в определённой среде обитания [18]. Микробиом – сово-

купность всех геномов всех микроорганизмов (микробиоты) в определённой отдельно взятой экосистеме, к примеру, микробиом кишечника [19].

Важнейшую роль в адаптации популяций человека к условиям обитания имеют традиции питания, которые зависят от доступности пищевых ресурсов, культурных традиций, технологических достижений и определяют способность усваивать те или иные продукты питания, либо, наоборот, непереносимость определённых компонентов пищи. В свою очередь тип питания, ставший традиционным, мог действовать как фактор отбора и способствовать распространению в популяциях наиболее адаптивного спектра микробиоты желудочно-кишечного тракта [20, 21, 22, 23, 24, 25].

Разные пищевые стандарты и паттерны питания разных этнических групп, проживающих в разных географических локациях, могут приводить к появлению географических или этнических особенностей кишечной микробиоты, однако эти особенности пока не подтверждены. Исследования в странах Европы, США, Японии показывают отсутствие статистически значимой связи между составом микробиоты и полом, возрастом, регионом проживания, этнической принадлежностью [26, 27]. Но существуют и обратные данные. M. Liao et al. в 2018 г. продемонстрировали, что сельская популяция Хан (Han) имеет высокое количество бактерий рода *Megamonas*, по сравнению с малым китайским народом Яо (Yao), живущим изолированно в высоких горах Гуанси и имеющим низкое количество бактерий рода *Megamonas*, но высокое – бактерий рода *Succinivibrio*, что, по мнению авторов, может быть связано с наличием бобов в рационе [28].

Результаты исследования S. Nishijima et al. из Университета Токио подтверждают положение о связи разнообразия кишечной микробиоты с этнической принадлежностью. Сравнительный анализ питания и микробного разнообразия жителей Японии и представителей 11 стран (Дания, Испания, США, Китай, Швеция, Россия, Венесуэла, Малави, Австрия, Франция, Перу) показал, что жители Японии имеют преобладание бактерий типа *Actinobacteria*, в основном за счёт рода *Bifidobacterium*, также в большом количестве обнаружены *Blautia*, *Collinsella*, *Streptococcus* и неклассифицированные *Clostridiales*. Микроорганизмы типов *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* в микробиоме японцев встречались реже, чем у других популяций [29]. J.H. Hehemann et al. (2010) методом метагеномного анализа кишечной флоры 13 японских и 18 североамериканских добровольцев идентифицировали комплекс генов, необходимых для расщепления в кишечнике порфирина из багряных водорослей, в том числе ген порфириназы у кишечной бактерии *Bacteroides plebeius*, являющийся гомологом гена бактерии *Zobellia galactanivorans*, расщепляющей порфирин водорослей в естественных условиях обитания. За счёт существующей в Японии традиции употреблять в пищу свежие термически необработанные водоросли ген порфириназы, вероятно, был транслоцирован в кишечные бактерии *Bacteroides plebeius*, а затем стал передаваться с микроорганизмами кишечника другим поколениям японцев. Авторы подчёркивают, что ген порфириназы у кишечной бактерии *Bacteroides plebeius* обнаружен только у японцев, у американцев данный ген не обнаружен [30].

J.C. Stearns и коллеги из Канады (2017) в ходе сравнительной оценки кишечной микробиоты у детей европео-

идной и южноазиатской рас в возрасте 1 года выделили факторы, влияющие на состав микробиоты: приём антибиотиков матерью во время беременности и родов; гестационный сахарный диабет; вегетарианство; вес ребёнка при рождении и в первый год жизни; продолжительность грудного вскармливания в течение первого года жизни; время введения твёрдой пищи; этническая принадлежность. Имелись и этнические различия между расами: дети южноазиатской расы имели высокое количество молочнокислых бактерий, у детей европеоидной расы преобладали клостридии. Авторы предположили, что в основе этнических различий кишечной микробиоты лежит разный метаболизм двух этносов, что, возможно, определяется разным питанием: если в рационе представителей южноазиатской расы преобладают углеводы, то рацион европеоидов богат животными белками, имеет высокое содержание жиров [31].

Ключевые направления развития мировой экономики характеризуются прогрессирующей глобализацией, аккультурацией мигрантов с принятием ими иной культуры питания, в частности «западного» типа питания, характеризующегося чрезмерным потреблением рафинированных сахаров, соли, насыщенных жиров, омега-6 жирных кислот и низким – омега-3 жирных кислот [32]. S. Pretorius (2013) указывает на изменение рациона африканцев в городах по «западному» типу с увеличением содержания соли, жиров, пищевых продуктов с высокой степенью обработки и уменьшением углеводов и клетчатки [33].

Z.J. Mchiza et al. (2015) по результатам сравнительного анализа питания сельских и городских жителей Южной Африки за период 2000–2015 гг. выявили у жителей сельских поселений низкую энергетическую ценность питания, в отличие от жителей городских центров, где потребляемая калорийность оказалась избыточной [34].

На аналогичную закономерность указывают Y. Yang et al. (2016) на основании сравнительного анализа питания подростков Китая, проживающих в городе и селе. Масса тела и частота абдоминального ожирения у городских подростков, предпочитающих «западный» стереотип питания, выше массы тела и частоты указанного варианта ожирения у сельских подростков, находящихся на традиционном рационе [35].

По данным Национальной программы проверки здоровья и питания жителей США (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) за 2003–2006 гг., пришлое население обоих полов негроидной расы имеет самую низкую распространённость ожирения, по сравнению с пришлым населением европеоидной и латиноамериканской рас. При этом распространённость ожирения у негроидов, рождённых в США, выше распространённости ожирения среди европеоидов и латиноамериканцев, также рождённых в США. Авторы предположили, что принятие мигрантами американского образа жизни и американской культуры питания более предрасполагает к ожирению, чем образ жизни и традиции питания мигрантов. Вместе с тем авторы не объясняют различий распространённости ожирения у мигрантов разных рас первого поколения [36].

Схожие данные получены учёными из Университета Пенсильвании (США), проанализировавшими распространённость ожирения у большой группы этнических меньшинств США, в которую вошли афроамериканцы,

испаноязычные американцы, американцы с Американского и Тихоокеанских островов, американские индейцы и коренные жители Аляски, коренные гавайцы. Распространённость ожирения и его осложнений в группах этнических меньшинств США выше, по сравнению таковой у американцев-европеоидов, что, вероятно, обусловлено бедностью и низким уровнем образованности среди этнических меньшинств [37]. Аналогичные тенденции продемонстрированы в многонациональной Великобритании, регистрирующей рост этнических меньшинств с 6 % в 1991 г. до 14 % в 2011 г. [38]. По результатам проекта «Health Survey» (1999–2004 гг.), распространённость ожирения среди этнических меньшинств (карибы, африканцы, пакистанцы) выше, чем среди европеоидов Великобритании [39].

В отличие от предыдущих исследований межэтнических различий питания и ожирения в США и Великобритании, сотрудниками университетов Vrije Universiteit Amsterdam и Universiteit van Amsterdam из Нидерландов проведено исследование внутриэтнических различий питания, ожирения и других ассоциированных с питанием заболеваний среди мигрантов из Суринама азиатской расы: южноазиатских суринамцев, мигрировавших в Нидерланды из Северной Индии (регион Южной Азии), и яванских суринамцев, которые мигрировали в Нидерланды из Индонезии (о. Ява). Заболеваемость ожирением в изучаемых выборках не различается. Однако абдоминальное ожирение чаще встречается у южноазиатских суринамцев, которые употребляют больше молочных продуктов, меньше красного мяса и овощей, по сравнению с яванскими суринамцами. Авторы отмечают ограничение исследования, связанное с малой выборкой яванских суринамцев ($n = 197$), что не позволяет перенести эти результаты на всю популяцию яванских суринамцев, проживающих в Нидерландах, а значит не позволяет сделать окончательные и однозначные выводы [40].

МИКРОБИОТА И ОЖИРЕНИЕ: РЕГИОНАЛЬНЫЕ И ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Одним из факторов риска развития ожирения является изменение микробиоценоза человека. Многочисленные исследования подтверждают факт того, что дисбиотичная кишечная микробиота (dysbiotic gut microbiota) может вносить вклад в ожирение, связанное с нарушением рациона питания (diet-related obesity) [21, 41]. По мнению Y.P. Hou et al., у здоровых людей с нормальной массой преобладает тип *Bacteroides*, у людей с ожирением – тип *Firmicutes* [42]. У детей с избыточным весом и большими прибавками в весе на первом году жизни регистрируется большая концентрация клостридий на фоне относительного снижения бифидобактерий [43].

P.J. Turnbaugh et al. в эксперименте на мышах подтвердили это положение, показав, что мыши, питавшиеся по западной диете с высоким содержанием жиров и углеводов, и мыши, имеющие ожирение, спровоцированное нарушением питания (DIO, diet-induced obesity), имели изменения в дистальной кишечной микробиоте с преобладанием класса *Mollicutes* типа *Firmicutes*. После коррекции питания снижался вес мышей и количество ассоциированных с ожирением микроорганизмов типа *Firmicutes*. Трансплантация микробиоты от DIO-мышей стерильным мышам без микроорганизмов (germfree mice) привела к развитию ожирения у последних за

счёт большей экстракции калорий из пищи, в отличие от контрольной группы мышей, колонизированных микрофлорой от мышей с нормальной массой тела, и данное различие составило 2 % калоража. В результате двухнедельное наблюдение продемонстрировало различие в динамике набора веса и жировой массы: на 47 % у мышей экспериментальной группы с пересаженой микрофлорой от мышей с ожирением против 27 % у мышей с пересаженой микрофлорой от мышей с нормальным весом [44]. Трансплантация стерильным мышам кишечной микробиоты от людей с ожирением показала аналогичную закономерность увеличения у них отложения жира [45].

Коллектив исследователей из Франции в ходе клинического исследования по изучению взаимосвязи рациона питания и разнообразия кишечной микробиоты установил снижение генетического разнообразия микроорганизмов с формированием дисбиоза (dys-metabolism) у взрослых индивидуумов с ожирением. Изменение рациона питания увеличивает генетическое разнообразие кишечной микробиоты [46]. Подобное клиническое исследование проведено C. Zhang et al. в 2015 г., в ходе которого продемонстрировано наличие дисбиоза кишечной микробиоты у детей в возрасте 3–16 лет с морбидным ожирением. Также исследователями показана необходимость включения в рацион питания пациентов с ожирением неперевариваемых сложных углеводов, которые сдвигают дисбиоз в сторону зубиоза со снижением количества микроорганизмов, продуцирующих токсины при ферментации жиров и белков (токсины триметиламиноксид и индоксилсульфат), и повышением количества микроорганизмов, продуцирующих необходимые метаболические продукты при ферментации углеводов (бифидобактерии, продуцирующие ацетат, являющийся энергетическим субстратом для клеток) [47].

Таким образом, вышеизложенные особенности кишечной микробиоты, связанные с питанием, ожирением и этнической принадлежностью, согласовываются с мнением исследователей M. Nicolaou et al., которые указывают на необходимость учёта социально-исторических особенностей питания для дальнейшей его коррекции среди пациентов с ожирением разных этнических групп, что может позволить добиться восстановления кишечной микробиоты и снижения массы тела [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные международные экономические отношения неразрывно связаны с такими понятиями, как глобализация, миграция, урбанизация и сопряжены с изменениями социо-экономического и социокультурного статуса населения планеты, определяя изменения пищевого паттерна, изменения микробного пейзажа кишечника и повышая тем самым риск развития метаболических нарушений. Глобальная тенденция увеличения распространённости ожирения во многом связана с изменением рациона питания в сторону увеличения потребления соли, жиров, сахаров. Многие исследователи указывают на частую встречаемость ожирения среди малых этнических групп. Микробный пейзаж кишечника зависит как от питания, так и от этнической принадлежности, и, возможно, опосредованно определяет изменение массы тела. Однако до настоящего времени отсутствует полное понимание роли питания, микробиома желудочно-ки-

шечного тракта в условиях изменения традиционного стереотипа питания, особенно у представителей мало-го этноса. В связи с этим изменение рациона питания с целью повышения разнообразия кишечной микробиоты может стать многообещающей стратегией при лечении метаболических нарушений, в том числе ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2006; 3(1): 6-13.
2. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес. *Информационный бюллетень*. Октябрь 2017. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru>.
3. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000; 320(7244): 1240-1243. doi: 10.1136/bmj.320.7244.1240
4. ВОЗ. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2002 г.: уменьшение риска, содействие здоровому образу жизни. Общий обзор. Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/89781>.
5. Darenskaya MA, Rychkova LV, Gavrilova OA, Zhdanova VL, Bimbaev AB-Zh, Grebenkina LA, et al. Lipid peroxidation parameters in Mongoloid-patients with obesity and hepatosis. *Free Rad Biol Med*. 2018; 120(S1): S61. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.201
6. Zore T, Lizneva D, Brakta S, Walker W, Suturina L, Azziz R. Minimal difference in phenotype between adolescents and young adults with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018; pii: S0015-0282(18)32142-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.020
7. Рычкова Л.В., Аюрова Ж.Г., Погодина А.В. Ожирение и ассоциированные с ним факторы риска у подростков, проживающих в сельских районах Республики Бурятия. *Ожирение и метаболизм*. 2018; 15(3): 42-48. doi: 10.14341/omet9532
8. OECD. *Obesity Update 2017*. Available at: <http://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>.
9. NCD Risk Factor Collaboration. *Evolution of obesity over time: worldwide data*. Available at: <http://www.ncdrisc.org/obesity-prevalence-ranking.html>.
10. ВОЗ. Здоровое питание (август 2018). Режим доступа: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>.
11. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. *2015–2020 Dietary Guidelines for Americans*. December 2015. Available at: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
12. Korovin V, Urban K, Boysen O, Brockmeier M. *Global food supply meets global food demand: Should we bother about the household distribution in global CGE models?* 2017. Available at: <https://www.gtap.agecon.purdue.edu/resources/download/8622.pdf>.
13. Федеральная служба государственной статистики. Основные показатели уровня жизни населения. Режим доступа: http://www.gks.ru/bgd/regl/B12_39/lssWWW.exe/Stg/05-01.htm.
14. Федеральная служба государственной статистики. Потребление основных продуктов питания населением Российской Федерации. Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1286360627828.
15. Белкина Т.Д., Иванова Е.И., Макарова Е.А., Ноздри-на Н.Н., и др. Питание населения. *Природные и социально-экономические факторы, определяющие условия жизни и здоровье населения: оценка и прогноз*. 2014: 77-95.
16. ГОСТ Р.12.4.236-2011. ССБТ. *Одежда специальная для защиты от пониженных температур. Технические требования*. М.: Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии; 2011.
17. Панин Л.Е. *Энергетические аспекты адаптации*. М.: Медицина; 1978.

18. NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009; 19(12): 2317-2323. doi: 10.1101/gr.096651.109
19. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005; 307(5717): 1915-1920. doi: 10.1126/science.1104816
20. Баирова Т.А., Долгих В.В., Колесникова Л.И., Первушина О.А. Нутрициогенетика и факторы риска сердечно-сосудистой патологии: ассоциативные исследования в популяциях Восточной Сибири. *Acta biomedica scientifica*. 2013; 4(92): 87-92.
21. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(44): 15718-15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101
22. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(3): 979-84. doi: 10.1073/pnas.0605374104
23. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444(7122): 1027-31. doi: 10.1038/nature05414
24. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444(7122): 1022-1023. doi: 10.1038/4441022a
25. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol*. 2007; 73(4): 1073-1078. doi: 10.1128/AEM.02340-06
26. Lay C, Rigottier-Gois L, Holmström K, Rajilic M, Vaughan EE, de Vos WM, et al. Colonic microbiota signatures across five northern European countries. *Appl Environ Microbiol*. 2005; 71(7): 4153-5. doi: 10.1128/aem.71.7.4153-4155.2005
27. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473(7346): 174-80. doi: 10.1038/nature09944
28. Liao M, Xie Y, Mao Y, Lu Z, Tan A, Wu C, et al. Comparative analyses of fecal microbiota in Chinese isolated Yao population, minority Zhuang and rural Han by 16sRNA sequencing. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 1142. doi: 10.1038/s41598-017-17851-8
29. Nishijima S, Suda W, Oshima K, Kim SW, Hirose Y, Morita H, et al. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA Res*. 2016; 23(2): 125-133. doi: 10.1093/dnares/dsw002
30. Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czekaj M, Michel G. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature*. 2010; 464(7290): 908-912. doi: 10.1038/nature08937
31. Stearns JC, Zulyniak MA, de Souza RJ, Campbell NC, Fontes M, Shaikh M, et al. Ethnic and diet-related differences in the healthy infant microbiome. *Genome Med*. 2017; 9(1): 32. doi: 10.1186/s13073-017-0421-5
32. USDA. *Profiling Food Consumption in America*. Washington, DC: Book AF; 2002.
33. Pretorius S. The impact of dietary habits and nutritional deficiencies in urban African patients living with heart failure in Soweto, South Africa – a review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2013; 13(1): 118-124. doi: 10.2174/1871530311313010014
34. Mchiza ZJ, Steyn NP, Hill J, Kruger A, Schönfeldt H, Nel J, et al. A review of dietary surveys in the adult South African population from 2000 to 2015. *Nutrients*. 2015; 7(9): 8227-8250. doi: 10.3390/nu7095389
35. Yang Y, Hu XM, Chen TJ, Bai MJ. Rural-Urban differences of dietary patterns, overweight, and bone mineral status in Chinese students. *Nutrients*. 2016; 8(9): 537. doi: 10.3390/nu8090537
36. Wen M, Kowaleski-Jones L, Fan JX. Ethnic-immigrant disparities in total and abdominal obesity in the US. *Am J Health Behav*. 2013; 37(6): 807-818. doi: 10.5993/AJHB.37.6.10

37. Kumanyika SK. Special issues regarding obesity in minority populations. *Ann Intern Med.* 1993; 119(7 Pt 2): 650-4
38. Office for National Statistics. *Ethnicity and National Identity in England and Wales 2011*; 2012. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/culturalidentity/ethnicity/articles/ethnicityandnationalidentityinenglandandwales/2012-12-11>.
39. NHS Digital. *Health Survey for England – 2004, Health of Ethnic Minorities, main report*; 2006. Available at: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/health-survey-for-england/health-survey-for-england-2004-health-of-ethnic-minorities-main-report>.
40. Raza Q, Snijder MB, Seidell JC, Peters RJ, Nicolaou M. Comparison of cardiovascular risk factors and dietary intakes among Javanese Surinamese and South-Asian Surinamese in the Netherlands. The HELIUS study. *BMC Res Notes.* 2017; 10(1): 23. doi: 10.1186/s13104-016-2352-4
41. Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11(9): 639-647. doi: 10.1038/nrmicro3089
42. Hou YP, He QQ, Ouyang HM, Peng HS, Wang Q, Li J, et al. Human gut microbiota associated with obesity in Chinese children and adolescents. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 7585989. doi: 10.1155/2017/7585989
43. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(5): 1023-1030. doi: 10.3945/ajcn.2010.29877
44. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JL. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2008; 3(4): 213-23. doi: 10.1016/j.chom.2008.02.015
45. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013; 341(6150): 1241214. doi: 10.1126/science.1241214
46. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013; 500(7464): 585-588. doi: 10.1038/nature12480
47. Zhang C, Yin A, Li H, Wang R, Wu G, Shen J, et al. Dietary modulation of gut microbiota contributes to alleviation of both genetic and simple obesity in children. *EBioMedicine.* 2015; 2(8): 968-984. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.07.007
48. Nicolaou M, Nierkens V, Middelkoop BJ. Cultural diversity in diet and obesity. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013; 157(18): A5807.

REFERENCES

1. Dedov II, Melnichenko GA, Butrova SA. Fat tissue as an endocrine organ. *Ozhirenie i metabolism.* 2006; 3(1): 6-13. (In Russ.)
2. WHO. *Information Bulletin. Obesity and overweight.* October 2017. Available at: <http://www.whogis.com/mediacentre/factsheets/fs311/ru>. (In Russ.)
3. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000; 320(7244): 1240-1243. doi: 10.1136/bmj.320.7244.1240
4. WHO. *World Health Report 2002: reducing risk, promoting a healthy lifestyle. General review.* Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/89781>. (In Russ.)
5. Darenskaya MA, Rychkova LV, Gavrilova OA, Zhdanova VL, Bimbaev AB-Zh, Grebenkina LA, et al. Lipid peroxidation parameters in Mongoloid-patients with obesity and hepatitis. *Free Rad Biol Med.* 2018; 120(S1): S61. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.201
6. Zore T, Lizneva D, Brakta S, Walker W, Suturina L, Azziz R. Minimal difference in phenotype between adolescents and young adults with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018; pii: S0015-0282(18)32142-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.020
7. Rychkova LV, Ayurova ZhG, Pogodina AV. Obesity and associated risk factors in adolescents in rural areas of the Buryat

- Republic, Russia. *Ozhirenie i metabolism.* 2018. 15(3), 42-48. doi: 10.14341/omet9532. (In Russ.)
8. OECD. *Obesity Update 2017.* Available at: <http://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>.
9. NCD Risk Factor Collaboration. *Evolution of obesity over time: worldwide data.* Available at: <http://www.ncdrisc.org/obesity-prevalence-ranking.html>.
10. WHO. *Health Nutrition Newsletter (August 2018).* Available at: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (In Russ.)
11. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. *2015–2020 Dietary Guidelines for Americans.* December 2015. Available at: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
12. Korovin V, Urban K, Boysen O, Brockmeier M. *Global food supply meets global food demand: Should we bother about the household distribution in global CGE models?* 2017. Available at: <https://www.gtap.agecon.purdue.edu/resources/download/8622.pdf>.
13. Federal State Statistics Service. *The main indicators of the social standard of living.* Available at: http://www.gks.ru/bgd/regl/B12_39/IssWWW.exe/Stg/05-01.htm. (In Russ.)
14. Federal State Statistics Service. *Consumption of basic food stuffs by the population of the Russian Federation.* Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1286360627828. (In Russ.)
15. Belkina TD, Ivanova EI, Makarova EA, Nozdrina NN, Porfiriev BN, Prokhorov BB, et al. Nutrition of the population. *Prirodnye i sotsial'no-ekonomicheskie faktory, opredelyayushchie usloviya zhizni i zdorov'e naseleniya: otsenka i prognoz*; 2014: 77-95. Available at: <https://ecfor.ru/wp-content/uploads/books/porfiriev/05.pdf>. (In Russ.)
16. GOST R.12.4.236-2011. Occupational safety standards system. *Special clothing for protection against low temperatures. Technical requirements.* M.: Federal Agency for Technical Regulation and Metrology; 2011. (In Russ.)
17. Panin LE. *Energy aspects of adaptation.* M.: Meditsina; 1978. (In Russ.)
18. NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovannini M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2009; 19(12): 2317-2323. doi: 10.1101/gr.096651.109
19. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JL. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005; 307(5717): 1915-1920. doi: 10.1126/science.1104816
20. Bairova TA, Dolgikh VV, Kolesnikova LI, Pervushina OA. Nutrition genetics and risk factors of cardiovascular disease: associative researches in populations of the Eastern Siberia. *Acta Biomedica Scientifica.* 2013; 4(92): 87-92. (In Russ.)
21. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(44): 15718-15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101
22. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104(3): 979-84. doi: 10.1073/pnas.0605374104
23. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444(7122): 1027-31. doi: 10.1038/nature05414
24. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006; 444(7122): 1022-1023. doi: 10.1038/4441022a
25. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73(4): 1073-1078. doi: 10.1128/AEM.02340-06
26. Lay C, Rigottier-Gois L, Holmström K, Rajilic M, Vaughan EE, de Vos WM, et al. Colonic microbiota signatures across five

- northern European countries. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71(7): 4153-5. doi: 10.1128/aem.71.7.4153-4155.2005
27. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011; 473(7346): 174-80. doi: 10.1038/nature09944
28. Liao M, Xie Y, Mao Y, Lu Z, Tan A, Wu C, et al. Comparative analyses of fecal microbiota in Chinese isolated Yao population, minority Zhuang and rural Han by 16sRNA sequencing. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 1142. doi: 10.1038/s41598-017-17851-8
29. Nishijima S, Suda W, Oshima K, Kim SW, Hirose Y, Morita H, et al. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA Res.* 2016; 23(2): 125-133. doi: 10.1093/dnares/dsw002
30. Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czekaj M, Michel G. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature.* 2010; 464(7290): 908-912. doi: 10.1038/nature08937
31. Stearns JC, Zulyniak MA, de Souza RJ, Campbell NC, Fontes M, Shaikh M, et al. Ethnic and diet-related differences in the healthy infant microbiome. *Genome Med.* 2017; 9(1): 32. doi: 10.1186/s13073-017-0421-5
32. USDA. *Profiling Food Consumption in America.* Washington, DC: Book AF; 2002.
33. Pretorius S. The impact of dietary habits and nutritional deficiencies in urban African patients living with heart failure in Soweto, South Africa – a review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013; 13(1): 118-124. doi: 10.2174/1871530311313010014
34. Mchiza ZJ, Steyn NP, Hill J, Kruger A, Schönfeldt H, Nel J, et al. A review of dietary surveys in the adult South African population from 2000 to 2015. *Nutrients.* 2015; 7(9): 8227-8250. doi: 10.3390/nu7095389
35. Yang Y, Hu XM, Chen TJ, Bai MJ. Rural-Urban differences of dietary patterns, overweight, and bone mineral status in Chinese students. *Nutrients.* 2016; 8(9): 537. doi: 10.3390/nu8090537
36. Wen M, Kowaleski-Jones L, Fan JX. Ethnic-immigrant disparities in total and abdominal obesity in the US. *Am J Health Behav.* 2013; 37(6): 807-818. doi: 10.5993/AJHB.37.6.10
37. Kumanyika SK. Special issues regarding obesity in minority populations. *Ann Intern Med.* 1993; 119(7 Pt 2): 650-4
38. Office for National Statistics. *Ethnicity and National Identity in England and Wales 2011; 2012.* Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/culturalidentity/ethnicity/articles/ethnicityandnationalidentityinenglandandwales/2012-12-11>.
39. NHS Digital. *Health Survey for England – 2004, Health of Ethnic Minorities, main report; 2006.* Available at: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/health-survey-for-england/health-survey-for-england-2004-health-of-ethnic-minorities-main-report>.
40. Raza Q, Snijder MB, Seidell JC, Peters RJ, Nicolaou M. Comparison of cardiovascular risk factors and dietary intakes among Javanese Surinamese and South-Asian Surinamese in the Netherlands. The HELIUS study. *BMC Res Notes.* 2017; 10(1): 23. doi: 10.1186/s13104-016-2352-4
41. Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11(9): 639-647. doi: 10.1038/nrmicro3089
42. Hou YP, He QQ, Ouyang HM, Peng HS, Wang Q, Li J, et al. Human gut microbiota associated with obesity in Chinese children and adolescents. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 7585989. doi: 10.1155/2017/7585989
43. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(5): 1023-1030. doi: 10.3945/ajcn.2010.29877
44. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JL. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2008; 3(4): 213-23. doi: 10.1016/j.chom.2008.02.015
45. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013; 341(6150): 1241214. doi: 10.1126/science.1241214
46. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013; 500(7464): 585-588. doi: 10.1038/nature12480
47. Zhang C, Yin A, Li H, Wang R, Wu G, Shen J, et al. Dietary modulation of gut microbiota contributes to alleviation of both genetic and simple obesity in children. *EBioMedicine.* 2015; 2(8): 968-984. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.07.007
48. Nicolaou M, Nierkens V, Middelkoop BJ. Cultural diversity in diet and obesity. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013; 157(18): A5807.

Сведения об авторах

Новикова Евгения Анатольевна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: europe411@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9353-7928>

Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tbairova38@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Information about the authors

Evgeniya A. Novikova – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: europe411@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9353-7928>

Tatyana A. Bairova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tbairova38@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.4

Структура и особенности клинической картины клещевых инфекций у детей Иркутской области

Казанцева Е.Д.¹, Казанцев А.Ю.³, Петрова А.Г.¹, Кириллова Т.А.²

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» (664043, г. Иркутск, ул. Маршала Конева, 90, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Казанцева Екатерина Дмитриевна, e-mail: kat.smile7@yandex.ru

Резюме

В настоящее время имеется ограниченное количество исследований, посвящённых обобщению клинической картины инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, в детском возрасте. Клещевой вирусный энцефалит остаётся одной из важных природно-очаговых инфекций и составляет в России до 27 % в структуре других клещевых инфекций.

Целью исследования являлось определение структуры и особенностей клинического течения клещевых инфекций у детей Иркутской области.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 58 историй болезни за трёхлетний период (с 2015 по 2017 гг.) детей в возрасте от года до 18 лет с диагнозами клещевой вирусный энцефалит (КВЭ), иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), клещевой риккетсиоз (КР) по данным ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница».

Результаты и обсуждение. Среди клещевых инфекций КВЭ встречался в 43 % случаев, ИКБ – в 27,5 % случаев, КР – в 29,5 %; 1 случай микст-инфекции: КВЭ + клещевой сыпной тиф Северной Азии. В структуре КВЭ лихорадочная форма встречалась в 40 % случаев, менингеальная – в 36 %, менингоэнцефалитическая – в 20 %, полирадикулоневритическая – в 4 %. Средняя степень тяжести отмечалась в 56 % случаев, тяжёлая – в 28 %. В структуре ИКБ безэритематозная форма была выявлена в 62,5 % случаев, эритематозная – в 12,5 %. Клинико-эпидемиологический КР выявлен в 18 % случаев. Исходом у пациентов с КВЭ в 84 % случаев было выздоровление, однако в 4 % случаев наблюдались осложнения неврологического характера. С диагнозом ИКБ и КР практически все дети выписывались в удовлетворительном состоянии. Летальных исходов в течение 3 лет не отмечено. По данным анамнеза: был вакцинирован от КВЭ только 1 ребёнок, серопротекция проводилась у 2 детей; исследование клеща – у 4 пациентов. Указывали в анамнезе на укусы клеща 57 % детей, а 7 % связывали заболевание с употреблением некипячёного козьего или коровьего молока. Жителей городов Иркутска, Ангарска и Шелехова было 47 %, жителей Иркутской области – 53 %. Наиболее частая локализация укусов – голова и шея.

Заключение. Имеется низкая приверженность населения к вакцинопрофилактике клещевых инфекций, поэтому необходимо пропагандировать как специфическую, так и неспецифическую профилактику инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, среди детей Иркутской области.

Ключевые слова: клещевой вирусный энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, клещевой риккетсиоз, вакцинопрофилактика

Для цитирования: Казанцева Е.Д., Казанцев А.Ю., Петрова А.Г., Кириллова Т.А. Структура и особенности клинической картины клещевых инфекций у детей Иркутской области. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 26-30. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.4.

Structure and Peculiarities of a Clinical Course of Tick-Borne Infections in Children of the Irkutsk Region

Kazantseva E.D.¹, Kazantsev A.Y.³, Petrova A.G.¹, Kirillova T.A.²

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk Regional Infectious Clinical Hospital (ul. Marshala Koneva 90, Irkutsk 664043, Russian Federation)

³ Irkutsk State Medical University (ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Ekaterina D. Kazantseva, e-mail: kat.smile7@yandex.ru

Abstract

At present there are few studies generalizing the clinical picture of infections, transmitted by Ixodid ticks, in children population. Tick-borne viral encephalitis is still one of the important natural focal infections and accounts for up to 27 % among other tick-borne infections.

The aim of the study was to determine the structure and features of the clinical course of tick infections in children of the Irkutsk region.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of 58 cases over three-year period from 2015 to 2017 of children aged 1 to 18 years diagnosed with tick-borne viral encephalitis (TVE), ixodid tick-borne borreliosis (ITB), tick-borne rickettsiosis (TR) according to the data of Irkutsk Regional Infectious Clinical Hospital.

Results and discussion. Among tick-borne infections, TVE was found in 43 % of cases, ITB – in 27.5 %, TR – in 29.5 %, there was one case of mixed infection: TVE + tick-borne typhus in North Asia. In TVE, feverish form was found in 40 % of cases, meningeal form – in 36 %, meningoencephalitic form – in 20 %, polyradiculonevritic form – in 4 %. Medium severity was observed in 56 % of cases, severe – in 28 %. In ITB, non-erythematous form was revealed in 62.5 % of cases, erythematous – in 12.5 %. Clinical and epidemiological TR was registered in 18 % of cases. In patients with TVE recovery was observed in 84 %, however, there were 4 % of neurological complications. With the diagnosis of ITB and TR, almost all children were discharged in a satisfactory condition. No deaths were reported within 3 years. According to the medical history: only 1 child was vaccinated against TVE, 2 children underwent seroprevention; ticks, who bit 4 patients, were studied. Medical history showed that 57 % of children had tick bites, and 7 % of cases associated the disease with consumption of non-boiled goat or cow milk. Residents of Irkutsk, Angarsk and Shelekhov comprised 47 %, residents of the Irkutsk region – 53 %. The most common localization of bites is the head and neck.

Conclusion. There is a low public commitment to the vaccine prevention of tick-borne infections. Therefore, it is necessary to promote both specific and non-specific prevention of tick-borne encephalitis among children of the Irkutsk region.

Key words: tick-borne viral encephalitis, ixodid tick-borne borreliosis, tick-borne rickettsiosis, vaccine prophylaxis

For citation: Kazantseva E.D., Kazantsev A.Yu., Petrova A.G., Kirillova T.A. Structure and peculiarities of a clinical course of tick-borne infections in children of the Irkutsk Region. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 26-30. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.4.

ВВЕДЕНИЕ

Трансмиссивные клещевые природно-очаговые инфекции имеют значительный удельный вес в инфекционной патологии Иркутской области. Они характеризуются выраженной тяжестью клинического течения, высокой частотой инвалидизации переболевших и летальностью.

Клещевой вирусный энцефалит (КВЭ) остается одной из важных природно-очаговых инфекций в Российской Федерации и регистрируется на 48 из 92 административных территорий. В 1999–2011 гг. ежегодное число случаев заболеваний составляло от 2817 до 9783, интенсивный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения находился в пределах от 1,98 до 6,67. За последний период в Сибирском федеральном округе регистрировалось до 45 % случаев заболеваний КВЭ от общего показателя по РФ, в Приволжском – 21,1 %, в Северо-Западном – 14,3 %, в Уральском – 14,1 %, в Центральном – 3,8 %, в Дальневосточном – 1,5 % [1]. По данным ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, КВЭ составляет до 27 % в структуре других клещевых инфекций, до 57 % приходится на иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ), до 1 % – на эрлихиоз, до 15 % – на микст-инфекцию [3].

С 2007 г. количество обращений по поводу укусов клещей в Прибайкалье имеет устойчивую тенденцию к снижению. Возможно, это связано со стабилизацией взаимоотношений популяций человека и клещей в Прибайкалье [5]. Вместе с тем на территории Восточной Сибири отмечена циркуляция оригинального варианта вируса клещевого энцефалита группы 886 [4].

Иксодовые клещевые боррелиозы регистрируются на 72 административных территориях Российской Федерации. Ежегодное число заболевших с 1999 по 2011 гг. составляло от 6381 до 9957. Установлено, что заболеваемость населения в Западной Сибири этиологически связана с двумя основными геновидами боррелий – *B. garinii* и *B. afzelii* [1].

Клещевой риккетсиоз регистрируется на 17 территориях Российской Федерации: с 1999 по 2011 гг. диагностировалось от 1365 до 3554 случаев этой инфекции в год [1].

В настоящее время имеется ограниченное количество исследований, посвященных обобщению клинической картины инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, в детском возрасте [2, 3]. В Иркутской области

работы по данной проблеме у детей единичны, что дополнительно определяет их актуальность.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить структуру и особенности клинического течения клещевых инфекций у детей Иркутской области.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Определить особенности течения (клиническая форма, течение, исход заболевания) клещевых инфекций у детей.
2. Оценить количество вакцинированных и тех, кому была проведена серопротекция, среди общего числа заболевших детей.
3. Выявить наиболее частую локализацию укусов клещей.
4. Проанализировать эпидемиологический анамнез клещевых инфекций у детей Иркутской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён ретроспективный анализ 58 историй болезни детей в возрасте от года до 18 лет с диагнозами клещевой вирусный энцефалит (КВЭ), иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), клещевой риккетсиоз (КР), пролеченных на базе ОГБУЗ ИОИКБ за трёхлетний период с 2015 по 2017 гг. Составленная нами анкета включала следующие данные: ФИО; дата рождения; возраст; пол; место проживания; дата поступления; эпидемиологический анамнез; наличие вакцинаций/серопротекции; общие и местные проявления; исследование клеща; диагностика (ИФА, ПЦР); диагноз; клиническая форма; течение; исход; лечение. Статистическую обработку материала проводили с помощью программы Statistica 7.0: сравнение ожидаемых и наблюдаемых частот в группах осуществляли с помощью критерия хи-квадрат, критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированы 33 (57 %) истории болезни мальчиков, 25 (43 %) историй болезни девочек ($p > 0,05$). Среди клещевых инфекций КВЭ встречался в 25 (43 %) случаях, ИКБ – в 16 (27,5 %) случаях, КР – в 17 (29,5 %). Из 58 пациентов в 1 случае была выявлена микст-инфекция: КВЭ + клещевой сыпной тиф Северной Азии (рис. 1).

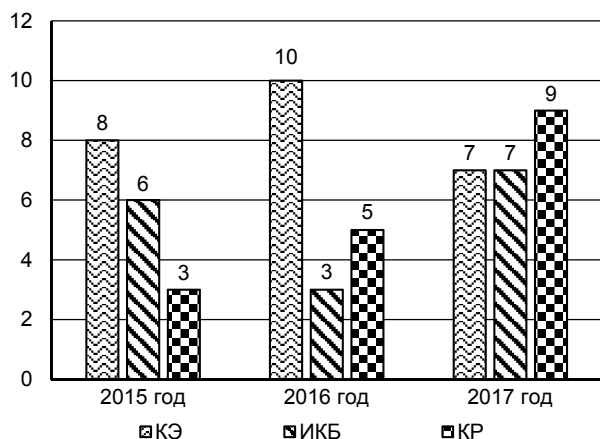


Рис. 1. Структура клещевых инфекций за период с 2015 по 2017 гг.
Fig. 1. The structure of tick-borne infections for the period from 2015 to 2017.

Из рисунка 2 видно, что клещевые инфекции имеют статистически значимую выраженную весенне-летнюю сезонность с мая по август, что совпадает с жизненной активностью иксодовых клещей ($\chi^2 = 102,62$ при $p < 0,00001$).

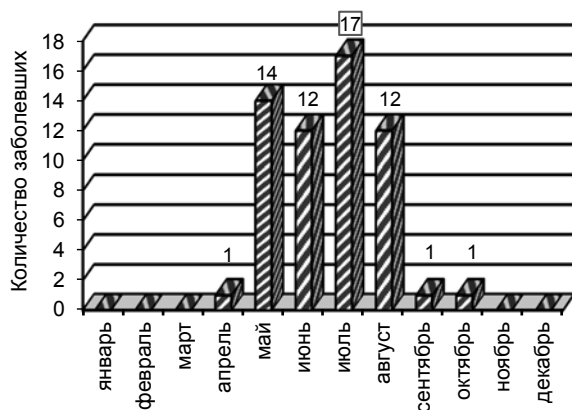


Рис. 2. Внутригодичная динамика заболеваемости детей клещевыми инфекциями детей, госпитализированных в инфекционный стационар.
Fig. 2. Intra-annual dynamics of the incidence of children with tick-borne infections hospitalized in the infectious diseases hospital.

Из таблицы 1 видно, что фебрильная лихорадка сопровождала все клещевые инфекции с частотой от 65 до 80 % случаев; сыпь статистически значимо чаще выявлялась при КР, головная боль – при КВЭ; рвота намного реже выявлялась при КР, чем при других клещевых инфекциях.

В структуре КВЭ лихорадочная форма встречалась в 10 (40 %) случаях, менингеальная – в 9 (36 %), менингоэнцефалитическая – в 5 (20 %), полирадикулоневритическая – в 1 (4 %); острое течение было у 1 (4 %) человека, двухволновое – у 3 (12 %), средняя степень тяжести – у 14 (56 %), тяжёлая – у 7 (28 %). В структуре ИКБ безэритематозная форма была выявлена в 10 (62,5 %) случаях, эритематозная – в 2 (12,5 %), не была указана форма в 4 (25 %) историях болезни. Клинико-эпидемиологический КР выявлен в 3 (18 %) случаях. Исходами у пациентов с КВЭ были: выздоровление, выписка в удовлетворительном состоянии – у 21 (84 %) человека, неврит зрительных нервов – в 1 (4 %) случае, когнитивные расстройства – в 1 (4 %) случае, верхний правосторонний паралич – в 1 (4 %) случае, спастическая тетраплегия, бульбарный синдром, вегетативное состояние – в 1 (4 %) случае. С диагнозом ИКБ все дети выписывались в удовлетворительном состоянии. Исходом КР стали: у 16 (94 %) пациентов – выздоровление, у 1 ребёнка – двухсторонний реактивный артрит тазобедренных суставов. Летальных исходов в течение 3 лет не отмечено. По данным анамнеза: был вакцинирован от КВЭ только 1 ребёнок, серопротекция проводилась у 2 детей, исследование клеща – у 4 пациентов. В анамнезе на укусы клещей указывают 33 (57 %) человека; 13 (22 %) человек укусы клещей отрицают, 4 (7 %) пациента связывали заболевание с употреблением некипяченого козьего или коровьего молока (рис. 3). На выход в лес, нахождение в лагере, санатории, на Байкале указывают 8 (14 %) детей. 27 (47 %) человек были жителями городов Иркутска, Ангарска и Шелехова, 31 (53 %) – жителями Иркутской области.

Локализация укусов клеща была следующей: затылочная, теменная область, шея – у 9 пациентов; туловище – у 7 детей; голень, стопа, подколенная ямка – у 5 пациентов; верхняя конечность – у 3 человек. Клещевые инфекции в сочетании с активной инфекцией вирусов простого герпеса (по данным ИФА – наличие IgM) наблюдались у 2 детей, с герпес-вирусом типа 6 – у 2 детей, с острой цитомегаловирусной инфекцией – у 2 детей, с

Таблица 1

Клиника клещевых инфекций
Clinical picture of tick-borne infections

Table 1

Клинические симптомы	КВЭ ¹		ИКБ ²		КР ³		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Экзантема	2	8 %	4	25 %	15	88 %	* $p_{2-3} = 0,000001$ * $p_{1-3} = 0,000001$
Головная боль	25	100 %	4	25 %	1	6 %	* $p_{1-3} = 0,000001$ * $p_{1-2} = 0,000001$
Рвота	10	40 %	6	38 %	1	6 %	* $p_{1-3} = 0,000001$ $p_{1-2} = 0,8477$ * $p_{2-3} = 0,000001$
Фебрильная лихорадка	20	80 %	11	69 %	11	65 %	$p_{2-3} = 0,79$ $p_{1-2} = 0,49$
Количество пациентов	25	100 %	16	100 %	17	100 %	–

Примечание. * – различия статистически значимы при $p < 0,05$.

острой энтеровирусной инфекцией – у 2 детей, с вирусом Эпштейна – Барр – у 1 пациента.

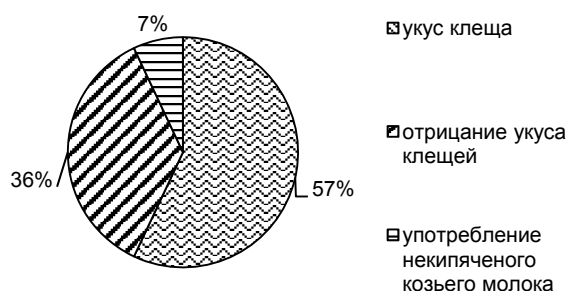


Рис. 3. Структура эпидемиологического анамнеза.

Fig. 3. Structure of the epidemiological history.

Клинический пример

Пациентка А., 15 лет, находилась на лечении в ОГБУЗ ИОИКБ в отделении № 8 с 31.07.2015 г. по 14.08.2015 г. с диагнозом: Микст-инфекция: клещевой сыпной тиф Северной Азии + клещевой вирусный энцефалит, лихорадочная форма, средней степени тяжести. Из анамнеза: с 6.07.2015 до 19.07.2015 была в лагере в районе поселка Еланцы, укусы клещей отрицает. Заболела остро 26.07.2015 г., когда появилась лихорадка до 38 °С, боль в горле, сухой кашель, принимала парацетамол, анальгин. 26.07.2015 г. вечером появилась сыпь на коже ног, рук, туловища и лица. С 27.07.2015 г. обратилась в поликлинику № 8, где был выставлен диагноз ОРВИ, назначено лечение. 29.07.2015 г. отмечена однократная рвота, общее состояние без улучшения. 31.07.2015 г. скорой медицинской помощью девочка была госпитализирована в ИОИКБ. Объективно при поступлении: t тела 37 °С, вялая, сонливая, на туловище, конечностях обильная пятнисто-папулезная сыпь без зуда. Носовое дыхание затруднено, яркая гиперемия глотки, зернистость её задней стенки, миндалины не увеличены, налетов нет. Язык сухой, обложен белым налетом, живот мягкий, безболезненный. Мочевыделительная система – патологии не выявлено. Физиологические отправления без особенностей. Лимфоузлы не увеличены. АД 110/60 мм рт. ст. Был выставлен предварительный диагноз: экзантема неустановленной этиологии. ОАК от 10.08.2015 г.: лейкоциты $6,9 \times 10^9/\text{л}$ (п/я 35 %, с/я 45 %, л 15 %, м 5 %), тромбоциты $148 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,16 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb 128 г/л, СОЭ 38 мм/ч, Ht 34,1 %. Биохимический анализ крови: глюкоза 6,32 ммоль/л, АЛТ 72,4 Ед/л, АСТ 69,0 Ед/л, мочевины 4,7 ммоль/л, креатинин 66,5 мкмоль/л, АСЛО 72,9 МЕ/мл, СРБ 41,0 мг/л. РМП на сифилис – отрицательный. ИФА от 4.08.2015 г. на ВИЧ – отрицательный. Коагулограмма: фибриноген 3,7 г/л, ПТИ 85 %, АПТВ 35,1 с, тромбиновое время 17,1 с. ОАМ от 3.08.2015 г.: кол-во 130,0, цвет с/ж, уд. вес 1020, белок – нет, эритроцитов нет, лейкоциты единичные, эпителий – единичные клетки, мочевой осадок – нет. ИФА крови: КЭ IgM (+), IgG (+). *B. burgdorferi* IgM (–), IgG (–) от 03.08.2015 г. ИФА крови от 03.08.2015 г.: краснуха, корь IgM – отрицательно. ИФА от 4.08.2015 г.: CMV IgG (+), ВПГ IgG (+). ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 70/мин, нормальное положение ЭОС. Бактериологический анализ слюзы из ротоглотки – роста микрофлоры нет. УЗИ брюшной полости: перегиб желчного пузыря, невыраженные диффузные изменения в паренхиме печени реактивного характера.

УЗИ почек: незначительная пиелозктазия справа. ЭХО-КГ: признаков перикардита, эндокардита не выявлено. Невролог: менингеальной и очаговой симптоматики нет. Диагноз: клещевой сыпной тиф Северной Азии? + клещевой энцефалит, лихорадочная форма средней степени тяжести. Ревматолог: достоверных диагностических критериев системного воспаления на момент осмотра нет. Складывается впечатление об инфекционной экзантеме (клещевой сыпной тиф?). Проведено лечение: цефотаксим 1,0 × 3 раза в день в/м, № 10, витамины В1, В6 1,0 п/к ч/д, Виферон 1 млн 2 раза в день, Нурофен 200 мг 2 раза в день, Ацесоль 400,0 в/в, Преднизолон 60 мг 1 раз в день в/в № 3, аскорбиновая кислота 5 % – 5,0 в/в. При выписке из стационара были даны рекомендации: диспансерный учет педиатра, ревматолога, инфекциониста в поликлинике по месту жительства; повторные общий анализ крови, ИФА на клещевые инфекции амбулаторно; ограничение физических нагрузок на 3 месяца.

Приведенный клинический пример демонстрирует течение микст-инфекции клещевого вирусного энцефалита и клещевого риккетсиоза, что является характерным сочетанием для пациента из эндемичного района. Ребенок инфицирован вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом без признаков активности данных герпесвирусов инфекций.

Выводы

1. Структура клещевых инфекций у детей, по данным ОГБУЗ ИОИКБ за 3 года: КВЭ – 43 % случаев (от 7 до 10 случаев в год), ИКБ – 27,5 % (от 3 до 7 случаев в год), КР – 29,5 % (от 3 до 9 случаев в год). У детей, заболевших КВЭ, преобладает лихорадочная и менингеальная формы; среди случаев ИКБ преобладает безэритематозная форма. Благоприятный исход после перенесенного КВЭ отмечается у 84 % детей, ИКБ – у всех детей, КР – у 94 % пациентов.

2. Имеется низкая приверженность населения по вопросам вакцинопрофилактики и серопротекции клещевых инфекций.

3. На укусы клещей в анамнезе и нахождение в эндемичном районе указывают 57 % пациентов, а 7 % пациентов связывают заболевание с употреблением некипяченого козьего или коровьего молока.

4. Наиболее частая локализация укусов клещей – голова и шея.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ястребов В.К., Рудаков Н.В. Трансмиссивные клещевые природно-очаговые инфекции в Российской Федерации: тенденции эпидемического процесса, актуальные вопросы профилактики. *Сибирский медицинский журнал*. 2012; (4): 91-93.
2. Куимова И.В., Радионов О.А., Краснова Е.И. Клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов у детей. *Лечащий врач*. 2014; (3): 65.
3. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Диагностика, лечение и профилактика клещевых инфекций у детей. *Педиатрия*. 2008; (7): 32-36.
4. Парамонов А.И., Козлова И.В., Верховина М.М., Джигоев Ю.П., Демина Т.В., Дорошенко Е.К., и др. Генетическая и экологическая характеристика оригинального варианта вируса клещевого энцефалита («группа 886»), циркулирующего в байкальском регионе. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; (2-2):124-129.
5. Болотова Н.А., Хаснатинов М.А., Ляпунов А.В., Манзарова Э.Л., Соловьев И.С., Данчинова Г.А. Многолетние тенденции

изменения поражаемости населения Прибайкалья иксодовыми клещами. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2 (1): 89-93. doi: 10.12737/article_5955e6b5c91407.50206187.

REFERENCES

1. Yastrebov VK, Rudakov NV. Transmissible tick-borne natural focal infections in the Russian Federation: trends of the epidemic process, topical issues of prevention. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; (4): 91-93. (In Russ.)
2. Kuimova IV, Rodionova OA, Krasnova EI. Clinical features of Ixodes tick-borne borreliosis in children. *Lechashchiy vrach*. 2014; (3): 65. (In Russ.)

3. Skripchenko NV, Ivanova GP. Diagnosis, treatment and prevention of tick-borne infections in children. *Pediatrics*. 2008; (7): 32-36. (In Russ.)
4. Paramonov AI, Kozlova IV, Verkhovskaya MM, Dzhioev YuP, Demina TV, Doroshenko EK, et al. Genetic and environmental characteristics of the original variant of tick-borne encephalitis virus ("group 886") circulating in the Baikal region. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; (2-2): 124-129. (In Russ.)
5. Bolotova NA, Khasnatinov MA, Lyapunov AV, Manzarova EL, Solovarov IS, Danchinova GA. Long-term tendencies of change in susceptibility of the population of the Baikal region by ixodic ticks. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2(1): 89-93. doi: 10.12737/article_5955e6b5c91407.50206187. (In Russ.)

Сведения об авторах

Казанцева Екатерина Дмитриевна – клинический ординатор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: kat.smile7@yandex.ru
Казанцев Андрей Юрьевич – клинический ординатор, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: Andrey_Kazantsev94@yandex.ru
Петрова Алла Германовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией инфектологии и иммунопрофилактики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: rudial75@gmail.com
Кириллова Татьяна Анатольевна – кандидат медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением, ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница», e-mail: ta-kir@mail.ru

Information about the authors

Ekaterina D. Kazantseva – Resident Physician, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: kat.smile7@yandex.ru
Andrey Yu. Kazantsev – Resident Physician, Irkutsk State Medical University, e-mail: Andrey_Kazantsev94@yandex.ru
Alla G. Petrova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rudial75@gmail.com
Tatiana A. Kirillova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Pediatric Department, Irkutsk Regional Infectious Clinical Hospital, Irkutsk, e-mail: ta-kir@mail.ru

Особенности функционального состояния щитовидной железы и процессов ПОЛ–АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими формами парентеральных вирусных гепатитов

Рашидова М.А.¹, Шолохов Л.Ф.¹, Даренская М.А.¹, Колесникова Л.И.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Рашидова Мария Александровна, e-mail: stella-m90@mail.ru

Резюме

Обоснование. Хронические вирусные гепатиты представляет собой глобальную проблему современности. Многие исследователи указывают на влияние вирусного гепатита на репродуктивную систему женщин.

Цель исследования: выявление особенностей функционального состояния гипоталамико-гипофизарно-тиреоидного звена нейроэндокринной регуляции и процессов системы «перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита» (ПОЛ–АОЗ) с определением коэффициента окислительного стресса у женщин, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами.

Материалы и методы. Обследованы 44 женщины, больные хроническими парентеральными вирусными гепатитами, и 28 практически здоровых женщины соответствующего возраста. Использованы иммуноферментный, спектрофотометрический, флуориметрический и статистический методы исследования.

Результаты. У женщин, больных хроническими вирусными гепатитами, мы обнаружили увеличение уровней тироксина – на 29,6 % ($p < 0,001$) и свободного трийодтиронина – на 65,7 % ($p = 0,008$), по сравнению с контрольной группой. В системе липопероксидации выявлено увеличение содержания активных продуктов: в 1,9 раза – тиобарбитуровой кислоты ($p = 0,006$) на фоне снижения супероксиддисмутазной активности системы антиоксидантной защиты в 1,3 раза ($p < 0,001$), уровня общей антиоксидантной активности – в 1,7 раза ($p < 0,001$), содержания α -токоферола – в 1,3 раза ($p = 0,005$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об особенностях функционирования гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы и системы ПОЛ–АОЗ при хронических парентеральных вирусных гепатитах. Хроническое течение гепатита характеризуется рядом метаболических нарушений, что требует более тщательного подхода при проведении лечебно-диагностических мероприятий.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, хронический вирусный гепатит, женщины, репродуктивный возраст

Для цитирования: Рашидова М.А., Шолохов Л.Ф., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Особенности функционального состояния щитовидной железы и процессов ПОЛ–АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими формами парентеральных вирусных гепатитов. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 31-35. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.5.

Functional State of the Thyroid Gland and Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection System in Women of Reproductive Age with Chronic Form of Parenteral Viral Hepatitis

Rashidova M.A.¹, Sholokhov L.F.¹, Darenskaya M.A.¹, Kolesnikova L.I.^{1,2}

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State University (ul. Karla Marksa 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Maria A. Rashidova, e-mail: stella-m90@mail.ru

Abstract

Background. Chronic viral hepatitis is a complex global problem and is still far from being solved. Many researchers point out influence of viral hepatitis on the reproductive system of women.

Aim. To identify features of the functional state of pituitary-thyroid units of neuroendocrinal regulation, and to evaluate lipid peroxidation – antioxidant protection with determination of the oxidative stress coefficient in perimenopausal women with chronic form of hepatitis.

Materials and methods. Study included 44 women with chronic viral hepatitis and 28 healthy women of the same age. Immunoabsorbent, spectrophotometric, fluorometric and statistical methods were used.

Results. In patients with chronic viral hepatitis, we detected an increase in thyroxine levels – by 29.6% ($p < 0.001$) and free triiodothyronine values – by 65.7% ($p = 0.008$) in comparison with the control group. In the group with chronic viral hepatitis, the TBA-reactive products level increased by 1.9 times ($p = 0.006$), and superoxide dismutase activity decreased by 1.3 times ($p < 0.001$), total antioxidant activity – by 1.7 times ($p < 0.001$) and α -tocopherol level – by 1.3 times ($p = 0.005$) in comparison with the control group.

Conclusions. The obtained data demonstrate the features of the pituitary-thyroid system functioning and the lipid peroxidation – antioxidant protection system in patients with chronic hepatitis. The chronic form of hepatitis is characterized by metabolic disorders that require a more careful approach in diagnosis and management.

Key words: thyroid hormone, lipid peroxidation, antioxidant protection, chronic viral hepatitis, women, reproductive age

For citation: Rashidova M.A., Sholokhov L.F., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I. Functional state of the thyroid gland and lipid peroxidation and antioxidant protection system in women of reproductive age with chronic form of parenteral viral hepatitis. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 31-35. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.5.

ОБОСНОВАНИЕ

Вирусные гепатиты с хроническим течением чрезвычайно распространены [1]. В Иркутской области среди всех гепатитов лидирующее место занимают хронические вирусные гепатиты (ХВГ) С – на их долю приходится 86,1 %, ХВГ В – 13,9 % [2]. ХВГ В и С оказывают широкое патологическое воздействие на весь организм [3, 4, 5]. Высокий уровень инфицирования женщин репродуктивного возраста, состояние здоровья которых может отражаться на будущем потомстве, определяет особую актуальность изучаемой группы населения [5]. Гормоны щитовидной железы регулируют уровень базального метаболизма гепатоцитов. В то же время известно, что при хронических заболеваниях печени могут возникать изменения в метаболизме тиреоидных гормонов [6]. Известно, что тиреоидные гормоны обладают антиоксидантной активностью [7]. Однако не до конца выяснена связь между уровнями тиреоидных гормонов и показателями процессов липопероксидации и системы антиоксидантной защиты. В настоящее время исследование процессов свободнорадикального окисления чрезвычайно актуально в связи с тем, что изменения в балансе оксидантной и антиоксидантной систем приводят к нарушению общего гомеостаза организма и могут способствовать развитию многочисленных заболеваний [8, 9, 10]. Во время развития хронических заболеваний необходима своевременная диагностика проявлений окислительного стресса (ОС) [5].

Целью исследования явилось выявление особенностей функционального состояния гипофизарно-тиреоидного звена нейроэндокринной регуляции и процессов системы ПОЛ–АОЗ с определением коэффициента окислительного стресса у женщин, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе обсервационного исследования методом «случай – контроль», проводимого в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (НЦ ПЗСРЧ) и в гепатологическом отделении Городской инфекционной клинической больницы г. Иркутска, обследованы 72 женщины репродуктивного возраста. Основную группу составили 44 женщины, больные хроническими парентеральными вирусными гепатитами (средний возраст $28,9 \pm 7,5$ года). Диагноз ХВГ выставлялся на основании эпидемиологических и клинических данных и подтвержден обнаружением специфических антител методом иммуноферментного анализа.

Контрольную группу составили 28 практически здоровых женщин соответствующего возраста (средний возраст $30,8 \pm 2,9$ года), проходивших плановое гинекологическое и эндокринологическое обследование в Центре инновационной медицины ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ с отрицательным на момент обследования результатом анализов на наличие вирусных гепатитов.

Критериями исключения из групп являлись: наличие ВИЧ-инфекции, сопутствующих острых и хронических заболеваний; злоупотребление алкоголем или лекарственными средствами; наркозависимость; курение; наличие психических патологий; туберкулёз; сахарный диабет; онкологические заболевания; беременность; кормление грудью.

В качестве материала для исследования уровня тиреоидных гормонов и процессов липопероксидации

использовали венозную кровь. Забор крови осуществляли из локтевой вены в раннее утреннее время, натощак.

Определение концентраций тиреотропного гормона (ТТГ, мМ/л), трийодтиронина (Т3, нМ/л), тироксина (Т4, нМ/л), а также их свободных фракций (Т3св., Т4св., пМ/л) проводили иммуноферментным методом из сыворотки крови с использованием коммерческих наборов «Алкор-Био» (Россия) на анализаторе «Cobos ELL» (USA). Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК), ТБК-активных продуктов (ТБК-АП), концентрации которых выражались в мкмоль/л, кетодиенов и сопряжённых триенов (КД-СТ) и показателя ненасыщенности субстратов пероксидации – сопряжённых двойных связей (Дв. св.), концентрации которых выражались в усл. ед. Активность системы АОЗ оценивали по уровню общей АОА сыворотки крови (усл. ед.), концентрации α -токоферола и ретинола (мкмоль/л), восстановленного глутатиона (GSH) (ммоль/л), а также по активности супероксиддисмутазы (СОД) (усл. ед.). Измерения проводили на спектрофлуориметре SHIMADZU RF-1500 (Япония). Определение компонентов ПОЛ–АОЗ выполнялось в лаборатории патофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ и соответствовало применяемой методике в данной лаборатории [10]. В качестве интегративного показателя оценки состояния системы ПОЛ–АОЗ был использован коэффициент окислительного стресса (КОС), который учитывает не только накопление первичных, промежуточных и конечных продуктов липопероксидации, но и различные компоненты АОЗ (ферменты, глутатион, жирорастворимые витамины) (Патент № 2011617323 РФ). В норме КОС стремится к условной 1 [5]. Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 1 от 14.07.2010 г.). Все пациентки при включении в исследование подписали добровольное согласие. В работе с участниками исследования соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2013). Статистический анализ проводили с использованием пакета статистических и прикладных программ STATISTICA 6.1 (Stat-Soft Inc., США). Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Для анализа статистически значимых различий использовали параметрический критерий Стьюдента (выборка с нормальным распределением). Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ХВГ изменений в функционировании гипофизарного звена гипофизарно-тиреоидной системы выявлено не было. При оценке периферического звена гипофизарно-тиреоидной системы у женщин, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами, выявлено статистически значимое повышение концентраций Т3св. в 1,7 раза ($p = 0,008$) и Т4 в 1,3 раза ($p < 0,001$), по сравнению с результатами группы контроля (рис. 1). Тироксин является продуктом секреции щитовидной железы, а повышение его сывороточного уровня приводит к активации деятельности самой щитовидной железы [11, 12]. Эти данные свидетельствуют о развитии у пациенток

эутиреоидной патологии с высоким уровнем Т4, сопровождающимся повышением свободной фракции Т3 [11]. В связи с тем, что тиреоидные гормоны регулируют уровень базального метаболизма гепатоцитов, изменение их (Т3 и Т4) концентраций оказывает влияние на функционирование печени [12]. Печень в свою очередь метаболизирует тиреоидные гормоны и тем самым регулирует их системные эндокринные эффекты [13]. Нарушения функций щитовидной железы могут приводить к изменениям функций печени, а при хронических заболеваниях печени могут возникать отклонения в метаболизме тиреоидных гормонов [13].

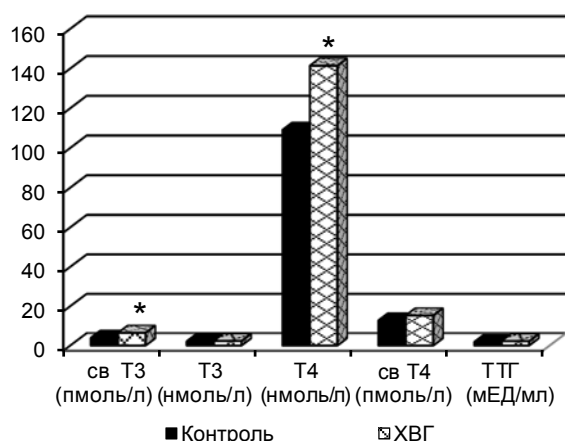


Рис. 1. Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами: * – статистически значимые различия по сравнению с группой контроля.

Fig. 1. Functional state of the pituitary-thyroid system in women of reproductive age with chronic parenteral viral hepatitis: * – statistically significant differences in women with chronic viral hepatitis in comparison with controls.

Анализ показателей процессов липопероксидации в группе женщин, больных ХВГ, не обнаружил статистически

значимых различий в содержании первичных и вторичных продуктов липопероксидации. Однако выявлено значимое увеличение содержания токсичных конечных ТБК-активных продуктов пероксидации в 1,9 раза ($p = 0,006$). Их повышение в крови характеризует активацию процессов ПОЛ, и, как следствие, можно говорить об увеличении накопления токсичных продуктов [14]. Известно, что конечные продукты пероксидации липидов обладают многосторонним повреждающим эффектом на многие биополимеры и клеточные структуры [8, 15]. При этом усиление процессов ПОЛ является одним из важных механизмов повреждения мембран гепатоцитов при вирусных заболеваниях печени, среди негативных последствий которых лидируют стимуляция процессов фиброобразования в печени и развитие цитолиза гепатоцитов [16]. При рассмотрении изменений в системе АОЗ отмечена тенденция к снижению значений уровня общей АОА в 1,7 раза ($p < 0,001$), активности СОД – в 1,3 раза ($p < 0,001$), а также более низкой концентрации альфа-токоферола – в 1,3 раза ($p = 0,005$), по отношению к результатам контрольной группы (рис. 2). При патологических состояниях в организме изменяется баланс в системе ПОЛ–АОЗ. Как следствие, повышенное образование свободных радикалов при выраженной недостаточности антиоксидантных факторов приводит к развитию ОС [15, 17], который играет одну из ведущих ролей в формировании хронического воспаления при вирусных гепатитах [8, 18].

Роль альфа-токоферола в антиоксидантной системе организма при изменениях функционального состояния щитовидной железы недостаточно ясна. Известно, что тироксин обладает высокой антиоксидантной активностью, которая превышает активность альфа-токоферола [19]. Предполагается, что неспецифическая реакция щитовидной железы на избыток либо дефицит альфа-токоферола, проявляющаяся в развитии гипотиреоидного состояния, связана с тем, что значительную роль в развитии стресса играют гормоны щитовидной железы [19, 20].

При интегральной оценке состояния системы ПОЛ–АОЗ используемый КОС является чувствительным

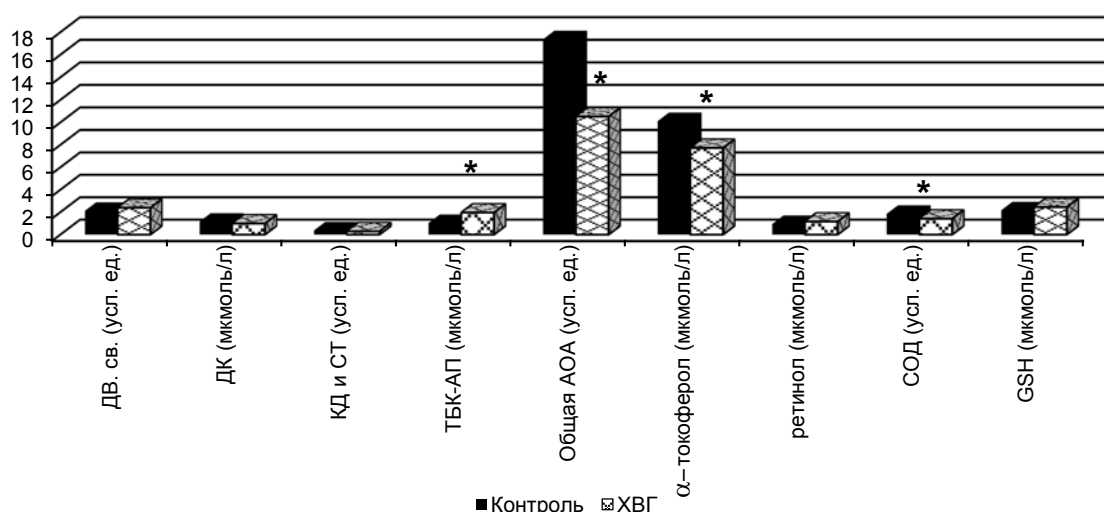


Рис. 2. Состояние системы ПОЛ–АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами: * – статистически значимые различия по сравнению с группой контроля.

Fig. 2. The state the system of LPO-AOP in women of reproductive age with chronic parenteral viral hepatitis: * – statistically significant differences in women with chronic viral hepatitis in comparison with controls.

показателем изменений нарушений в данной системе. В результате расчёта отношения прооксидантного звена к антиоксидантному у женщин, больных гемоконтактными вирусными гепатитами, получено значение, равное 2,77. Данное значение КОС показывает, что наблюдается дисрегуляция в системе ПОЛ–АОЗ в сторону усиления процессов липопероксидации, что приводит к ослаблению различных звеньев антиоксидантной системы, которые интенсивно расходуются при патологических состояниях, и, как следствие, развивается ОС [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипофизарно-тиреоидное звено нейроэндокринной системы играет важную роль в развитии регуляции механизма компенсации при хронических парентеральных вирусных гепатитах. Оценка тиреоидного статуса обследуемых групп показала, что пациенткам с ХВГ присуще усиление активности гормонов щитовидной железы, по сравнению с показателями женщин группы контроля. Эти данные свидетельствуют об особенностях функционирования гипофизарно-тиреоидной системы в условиях хронического воздействия парентеральных вирусных гепатитов.

В ходе проведённого исследования состояния системы липопероксидации выявлено развитие выраженного окислительного стресса у пациенток с ХВГ. При этом наличие гиперпероксидации на фоне сниженных адаптационных возможностей системы АОЗ определяет интенсивность метаболизма, а также адаптационных возможностей организма. Данные нарушения баланса в системе ПОЛ–АОЗ могут изменять течение патологического процесса и оказывать негативное влияние на весь организм [17]. При помощи расчёта величины КОС можно оценивать выраженность нарушения баланса в системе ПОЛ–АОЗ у женщин, больных хроническими гемоконтактными вирусными гепатитами. Вследствие этого мы можем рекомендовать назначение антиоксидантов с учётом характера обнаруженного дисбаланса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савилов Е.Д., Малов С.И., Малов И.В., Gantulga D., Мирошниченко И.А., Erdenebayar N., и др. Эпидемиологические проявления вирусного гепатита С у представителей европеоидной и монголоидной рас. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016; 1: 9–17.
2. Савилов Е.Д., Чemezova Н.Н., Астафьев В.А., Малов И.В., Малов С.И., Гаврилова Т.А., и др. Парентеральные вирусные гепатиты в Иркутской области. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(4), 148–153. doi: 10.29413/ABS.2018-3.5.22
3. Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю., Потемкин И.А., Кожанова Т.В., Исаева О.В., Ильченко Л.Ю., и др. Эпидемиология вирусных гепатитов. *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013; (1): 78–85.
4. Aman W, Mousa S, Shiha G, Mousa SA. Current status and future directions in the management of chronic hepatitis C. *Virology J*. 2012; 9: 57. doi: 10.1186/1743-422X-9-57
5. Колесникова Л.И., Гребёнкина Л.А., Даренская М.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2012; 32(1): 58–66.
6. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(5): 259–269. doi: 10.1038/nrendo.2018.10.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология. Учебник; 2-е изд., перераб. и доп.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.

8. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. *Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания*. Новосибирск: Сибирское университетское издательство; 2017.
9. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 482(3): 419–425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086
10. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Рашидова М.А., Шолохов Л.Ф., Гребёнкина Л.А., Вантеева О.А. Состояние липоперекисных процессов у женщин репродуктивного возраста, больных острой формой вирусного гепатита. *Вестник РАМН*. 2016; 71(1): 11–15. doi: 10.15690/vramn525
11. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014; 94(2): 355–382. doi: 10.1152/physrev.00030.2013
12. Nagano H, Nakagawa Y, Ishikawa N, Watanabe H, Miyabayashi Y, Nakayama A, et al. Seven familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia cases in three unrelated Japanese families and high-performance liquid chromatography analysis of the thyroxine binding profile. *Endocr Pract*. 2017; 23(11): 1325–1332. doi: 10.4158/EP171964
13. Федоров Б.А., Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Шолохов Л.Ф., Гребенкина Л.А., Диденко Е.Л. Состояние гормонально-метаболического гомеостаза у женщин репродуктивного возраста с вирусным гепатитом В и С. *Фундаментальные исследования*. 2011; (2): 157–160.
14. Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Ingueneau C, Salvayre R. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Br J Pharmacol*. 2008; 153(1): 6–20. doi: 10.1038/sj.bjpp.0707395.
15. Kolesnikova LI, Vlasov BY, Karpova EA, Sukhov BG, Trofimov BA. Lipid peroxidation–antioxidant defense system during toxic liver damage and its correction with a composite substance containing selenium and arabinogalactan. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 159(2): 225–228. doi: 10.1007/s10517-015-2928-3.
16. Izmailov DYU, Proskurnina EV, Shishkanov SA, Vladimirova GA, Vladimirov YuA. The effect of antioxidants on the formation of free radicals, the primary products of the peroxidase reaction. *Biophysics*. 2017; 62(4): 557–564. doi: 10.1134/S0006350917040091
17. Darenskaya MA, Grebenkina LA, Sholokhov LF, Rashidova MA, Semenova NV, Kolesnikov SI, et al. Lipid peroxidation activity in women with chronic viral hepatitis. *Free Rad Biol Med*. 2016; 100(Suppl): S192. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.525
18. Плахтий Л.Я., Нароев Б.С., Отараева Б.И., Тадеева А.К., Цховребов А.Ч. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Успехи современного естествознания*. 2010; (9): 141–143.
19. Albahrani AA, Greaves RF. Fat-soluble vitamins: clinical indications and current challenges for chromatographic measurement. *Clin Biochem Rev*. 2016; 37(1): 27–47.
20. Rabeh NM, El-Ghandour HA. Effect of iron, zinc, vitamin E and vitamin C supplementation on thyroid hormones in rats with hypothyroidism. *Int J Nutr Food Sci*. 2016; 5(3): 201–210. doi: 10.11648/j.ijnfs.20160503.18.
21. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 360438. doi: 10.1155/2014/360438

REFERENCES

1. Savilov ED, Malov SI, Malov IV, Gantulga D, Miroshnichenko IA, Erdenebayar N., et al. Epidemiological manifestations of virus hepatitis C in Caucasian and Mongoloid. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2016; 1: 9–17. (In Russ.)
2. Savilov ED, Chemezova NN, Astafiev VA, Malov IV, Malov SI, Gavrilova TA, et al. Parenterally transmitted viral hepatitis in the

- Irkutsk Region. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(4), 148-153. doi: 10.29413/ABS.2018-3.5.22 (In Russ.)
3. Mikhaylov MI, Malinnikova EYu, Potemkin IA, Kozhanova TV, Isaeva OV, Ilchenko LY, et al. Epidemiology of viral hepatitis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2013; (1): 78-85. (In Russ.)
 4. Aman W, Mousa S, Shiha G, Mousa SA. Current status and future directions in the management of chronic hepatitis C. *Virology J*. 2012; 9: 57. doi: 10.1186/1743-422X-9-57
 5. Kolesnikova LI, Grebenkina LA, Darenskaya MA, Vlasov BYa. Oxidative stress as a non-specific pathogenetic chain of reproductive disorders (review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 32(1): 58-66. (In Russ.)
 6. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(5): 259-269. doi: 10.1038/nrendo.2018.10.
 7. Dedov II, Melnichenko GA, Fadeev BB. *Endokrinology*. M.: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)
 8. Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Bondar IA, Trufakin VA. *Oxidative stress. Pathological conditions and diseases*. Novosibirsk: Sibirskoe universitetskoe izdatel'stvo; 2017. (In Russ.)
 9. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 482(3): 419-425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086
 10. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Rashidova MA, Sholokhov LF, Grebenkina LA, Vanteeva OA. Lipid peroxidation processes in women of reproductive age with acute viral hepatitis. *Vestnik RAMN*. 2016; 71(1): 11-15. doi: 10.15690/vramn525 (In Russ.)
 11. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014; 94(2): 355-382. doi: 10.1152/physrev.00030.2013
 12. Nagano H, Nakagawa Y, Ishikawa N, Watanabe H, Miyabayashi Y, Nakayama A, et al. Seven familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia cases in three unrelated Japanese families and high-performance liquid chromatography analysis of the thyroxine binding profile. *Endocr Pract*. 2017; 23(11): 1325-1332. doi: 10.4158/EP171964
 13. Fedorov BA, Kolesnikova LI, Suturina LV, Sholokhov LF, Grebenkina LA, Didenko EL. Metabolic and hormonal hemostasis in women of reproductive age with viral hepatitis B and C. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; (2): 157-160. (In Russ.)
 14. Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Ingueneau C, Salvayre R. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Br J Pharmacol*. 2008; 153(1): 6-20. doi: 10.1038/sj.bjp.0707395.
 15. Kolesnikova LI, Vlasov BY, Karpova EA, Sukhov BG, Trofimov BA. Lipid peroxidation-antioxidant defense system during toxic liver damage and its correction with a composite substance containing selenium and arabinogalactan. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 159(2): 225-228. doi: 10.1007/s10517-015-2928-3.
 16. Izmailov DYU, Proskurnina EV, Shishkanov SA, Vladimirova GA, Vladimirov YuA. The effect of antioxidants on the formation of free radicals, the primary products of the peroxidase reaction. *Biophysics*. 2017; 62(4): 557-564. doi: 10.1134/S0006350917040091
 17. Darenskaya MA, Grebenkina LA, Sholokhov LF, Rashidova MA, Semenova NV, Kolesnikov SI, et al. Lipid peroxidation activity in women with chronic viral hepatitis. *Free Rad Biol Med*. 2016; 100(Suppl): S192. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.525
 18. Plakhtiy LYa, Nagoev BS, Otaraeva BI, Tadeeva AK, Tskhovrebov AC. Lipid peroxidation and antioxidant defense in patients with chronic viral hepatitis C. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2010; (9): 141-143. (In Russ.)
 19. Albahrani AA, Greaves RF. Fat-soluble vitamins: clinical indications and current challenges for chromatographic measurement. *Clin Biochem Rev*. 2016; 37(1): 27-47.
 20. Rabeh NM, El-Ghandour HA. Effect of iron, zinc, vitamin E and vitamin C supplementation on thyroid hormones in rats with hypothyroidism. *Int J Nutr Food Sci*. 2016; 5(3): 201-210. doi: 10.11648/j.ijnfs.20160503.18.
 21. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 360438. doi: 10.1155/2014/360438

Сведения об авторах

Рашидова Мария Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: stella-m90@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-4730-5154>

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lfshol@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» <http://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Колесникова Любовь Ильинична – академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru <http://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Maria A. Rashidova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems e-mail: stella-m90@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-4730-5154>

Leonid F. Sholokhov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lfshol@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Marina A. Darenskaya – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems <http://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Lyubov I. Kolesnikova – Academician of RAS, Scientific Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru <http://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.6

Взаимодействие лекарственных средств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Ковальская Г.Н., Жукова Д.Я., Михалевич Е.Н.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Ковальская Галина Николаевна, e-mail: kovalskaya_gn@mail.ru

Резюме

Комбинированная терапия в кардиологической практике в настоящее время является наиболее признанным методом лечения, особенно больных с артериальной гипертензией, учитывая тот установленный факт, что примерно у 50 % больных данной категории заболевание достаточно эффективно контролируется при проведении монотерапии, а для достижения целевого эффекта у остальной половины пациентов требуется одновременное назначение двух, а иногда и трёх лекарственных средств. Существующие на фармацевтическом рынке многочисленные препараты с фиксированной комбинацией двух (и даже трёх) антигипертензивных средств, нередко применяемых в клинической практике, значительно упрощают режим дозирования лекарств, делают терапию артериальной гипертензии более комфортной и улучшают приверженность пациентов к проводимому лечению. Тем не менее, совершенно очевидно, что при одновременном назначении нескольких лекарственных средств, используемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, вероятность межлекарственного взаимодействия резко возрастает параллельно с увеличением количества назначаемых лекарственных препаратов, и характер возможного взаимодействия может оказаться непредсказуемым. Следовательно, умение прогнозировать возможное возникновение нежелательных побочных реакций у пациентов кардиологического профиля и рациональное использование лекарственных средств при проведении комбинированной фармакотерапии является гарантией её высокой эффективности и безопасности. В статье представлен обзор как рациональных (Антагонист кальция + диуретик, β -адреноблокатор + диуретик), так и нерациональных (Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + калийсберегающий диуретик; блокатор ангиотензиновых рецепторов + калийсберегающий диуретик) комбинаций антигипертензивных лекарственных препаратов, а также комбинаций некоторых гипотензивных и антиангинальных лекарственных препаратов с препаратами других групп с высоким риском развития нежелательных побочных реакций.

Ключевые слова: лекарственное средство, комбинированная терапия, взаимодействие, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Ковальская Г.Н., Жукова Д.Я., Михалевич Е.Н. Взаимодействие лекарственных средств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 36-42. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.6.

Interaction of Drugs Used for the Treatment of Cardiovascular Diseases

Kovalskaya G.N., Zhukova D.Y., Mikhalevich E.N.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileiny 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author: Galina N. Kovalskaya, e-mail: kovalskaya_gn@mail.ru

Abstract

Combined therapy in cardiology is currently the most recognized method of treatment, especially in patients with hypertension. Approximately in 50 % of patients with hypertension, monotherapy is effective. However to achieve the desired effect in the remaining half of patients, simultaneous administration of two and sometimes three drugs is required. Numerous drugs with a fixed combination of two (and even three) antihypertensive drugs, often used in clinical practice, greatly simplify the dosage regimen of drugs and improve patients' adherence to treatment. Unfortunately, simultaneous prescription of several drugs increases sharply the probability of inter-drug interaction with the increase in the number of prescribed drugs. The result of drug-drug interaction may be unpredictable. Therefore, the ability to predict the possible adverse reactions in patients with cardiovascular diseases and to prescribe rationally combined pharmacotherapy is a guarantee of highly efficient and safe treatment. Currently, rational combinations of antihypertensive drugs of different groups make hypertension therapy more comfortable and increases patients' adherence to treatment. The authors present topical combinations of antihypertensive drugs in one drug: angiotensin converting enzyme inhibitor + diuretic, β -adrenoblocker + diuretic; diuretic + angiotensin

receptor antagonist; calcium antagonist + angiotensin receptor antagonist; calcium antagonist + β -adrenoblocker, and others.

The article presents an overview of both rational (calcium antagonist + diuretic, β -adrenoblocker + diuretic,) and irrational (angiotensin converting enzyme Inhibitor + potassium-sparing diuretic, angiotensin receptor blocker + potassium-sparing diuretic) combinations of antihypertensive drugs.

Combinations of some hypotensive and antianginal drugs with drugs of other groups with a high risk of adverse reactions are presented.

Key words: drug, interaction, combined therapy, cardiovascular disease

For citation: Kovalskaya G.N., Zhukova D.Y., Mikhalevich E.N. Interaction of drugs used for the treatment of cardiovascular diseases. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 36-42. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.6.

Стремление врача повысить эффективность лечения и помочь пациенту избавиться от всех развившихся у него заболеваний неизбежно приводит к назначению большого количества лекарственных средств (ЛС), что без учёта их возможного взаимодействия может нанести ущерб всему комплексу фармакотерапии. Как результат происходит снижение или отсутствие терапевтической эффективности ЛС и развитие осложнений в виде серьёзных нежелательных побочных реакций (НПР). В связи с этим одним из важнейших критериев современной фармакотерапии считается рациональное и научно обоснованное использование ЛС в комбинированной терапии, что позволяет решать комплекс вопросов, касающихся эффективности лечения, снижения/коррекции возможных НПР, удобства для врача и пациента, повышения приверженности лечению и повышения качества жизни [1].

Если создание готовых комбинированных лекарственных препаратов является результатом тщательного изучения химической, физико-химической, фармакологической и токсикологической совместимости компонентов, то при сочетанном назначении отдельных готовых ЛС врачу приходится самостоятельно решать вопрос о целесообразности и допустимости данной конкретной комбинации с учётом свойств отдельных компонентов, возможного взаимодействия между ними, а также эффективности и безопасности конечных продуктов этого взаимодействия в лечебной практике [2].

Взаимодействие препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, между собой и с другими ЛС может происходить на этапах всасывания, циркуляции в крови и связывания белками плазмы, метаболизма и секреции. При этом возможны как синергизм

лечебного эффекта принимаемых больным препаратов, так и, наоборот, снижение их активности (антагонистические взаимодействия). Одновременно может произойти повышение или снижение побочного действия применяемых препаратов. Комбинированная терапия ЛС особенно широко применяется в кардиологической практике, в частности, для лечения артериальной гипертензии, ИБС, поскольку монотерапия не всегда даёт желаемый эффект. Сочетание препаратов с разными механизмами действия позволяет наиболее полноценно вмешаться в патогенез заболевания, получить более выраженное снижение артериального давления (АД), достигнуть его целевого уровня и уменьшить риск осложнений со стороны органов-мишеней за счёт суммированного органо-протекторного действия. Синергидные взаимодействия позволяют уменьшить дозы отдельных препаратов и этим снизить риск развития дозозависимых нежелательных эффектов, улучшить переносимость проводимой терапии. Существующие в настоящее время рациональные комбинации гипотензивных препаратов различных групп делают терапию артериальной гипертензии более комфортной и повышают приверженность пациентов к лечению (табл. 1) [3, 4].

В таблице 2 представлены широко применяемые в кардиологии эффективные и безопасные фиксированные комбинации гипотензивных ЛС.

Пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) в настоящее время часто требуется проведение терапии статинами, и риск их применения сопряжён с высоким риском лекарственных взаимодействий, особенно если учесть длительность статиновой терапии. Клинические исследования показывают, что частота взаимодействия с

*Рациональные и нерациональные комбинации гипотензивных средств
(из Рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов, 2008)*

Таблица 1

*Rational and irrational combinations of antihypertensive agents
(by recommendations of the Russian Scientific Society of Cardiologists, 2008)*

Table 1

Рациональность комбинаций	Комбинируемые лекарственные препараты
Рациональные комбинации	Ингибитор АПФ + диуретик
	Блокатор АТ-рецепторов + диуретик
	Ингибитор АПФ + антагонист Са
	Блокатор АТ-рецепторов + антагонист Са
	ДГ-пиридиновый антагонист Са + β -адреноблокатор
	Антагонист Са + диуретик
	β -адреноблокатор + диуретик
Нерациональные комбинации	β -адреноблокатор + α -адреноблокатор
	Сочетания разных ЛС, относящихся к одному классу гипотензивных препаратов
	β -адреноблокатор + недигидропиридиновый антагонист Са
	Ингибитор АПФ + К-сберегающий диуретик
	Блокатор АТ-рецепторов + К-сберегающий диуретик
	β -адреноблокатор + центральный симпатолитик

Таблица 2

Комбинированные гипотензивные лекарственные препараты, зарегистрированные в РФ

Table 2

Combined antihypertensive drugs, registered in Russia

Комбинированные ЛП	Состав	Фирма-производитель
Ингибитор АПФ + диуретик		
Капозид	каптоприл + гидрохлотиазид	Бристол-Майерс Сквибб Компани, США
Ко-ренитек	эналаприл + гидрохлотиазид	Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды
Рениприл ГТ	эналаприл + гидрохлоротиазид	Фармстандарт-Лексредства, Россия
Энап Н	эналаприл + гидрохлоротиазид	КРКА, Словения
Энзикс, Энзикс дуо форте	эналаприл + индапамид	Хемофарм А.Д., Сербия; Россия
Фозид	фозиноприл + гидрохлотиазид	Бристол-Майерс СквиббС.р.Л., Италия
Ирузид	лизиноприл + гидрохлотиазид	БЕЛУПО, Республика Хорватия
Лизоретик	лизиноприл + гидрохлоротиазид	ИпкаЛабораториз Лимитед, Индия
Ко Диротон	лизиноприл + гидрохлоротиазид	Польфао.о.о, Польша
Лизинотон	лизиноприл + гидрохлоротиазид	Актавис Групп ПТС ехф, Исландия; ООО Актавис, Россия
Нолипрел	периндоприл + гидрохлотиазид	Лаборатории Сервье, Франция
Периндапам	периндоприл + индапамид	Сандозд.д., Словения
Ко-Перинева	периндоприл + индапамид	Крка-Рус, Россия
Ко-Парнавел	периндоприл + индапамид	Атолл, Россия
Аккузид	хинаприл + гидрохлоротиазид	Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия
Амприлан НД	рампиприл + гидрохлоротиазид	КРКА, Словения
Амприлан НЛ	рампиприл + гидрохлоротиазид	КРКА, Словения
Тритаце плюс	рампиприл + гидрохлоротиазид	Санофи-Авентис, Канада
Вазолонг Н	рампиприл + гидрохлоротиазид	Микро Лабс Лимитед, Индия
Хартил-Д	рампиприл + гидрохлоротиазид	ЭГИС, Венгрия
β-адреноблокатор + диуретик		
Атенололкомполитум	атенолол + хлорталидон	Сандозд.д., Словения
Теноретик	атенолол + хлорталидон	АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания
Тенорик	атенолол + хлорталидон	ИпкаЛабораториз Лтд, Индия
Тенорокс	атенолол + хлорталидон	Оксфорд Лабораториз Пвт.Лтд, Индия
Вискалдикс	пиндолол + клопамид	ЭГИС, Венгрия
Лодоз	биспролол + гидрохлоротиазид	Мерк Сантэс.а.с., Франция
Диуретик + антагонист АТ- рецепторов		
Гизаар	гидрохлоротиазид + лозартан	Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды
Лозап плюс	гидрохлоротиазид + лозартан	Зентивак.с., Чешская Республика
Вазотенз Н	гидрохлоротиазид + лозартан	СиЭнВиТи ФАРМА ЛИМИТЕД, Кипр
Лориста Н	гидрохлоротиазид + лозартан	КРКА, д.д., Ново место, Словения
Ко-Диован	гидрохлоротиазид + валсартан	НовартисФарма АГ, Швейцария
Микардис плюс	гидрохлоротиазид+телмисартан	БерингерИнгельхаймФармаГмбХ, Австрия
Коапровель	гидрохлоротиазид + ирбесартан	Санофи Клир ЭсЭнСи, Франция
Тветен плюс	гидрохлоротиазид+ эпросартан	ЭбботтЛэбораторизГмбХ, Германия
Антагонист кальция + антагонист АТ-рецепторов		
Эксфорж	амлодипин + валсартан	НовартисФарма АГ, Швейцария
Апроваск®	амлодипин + ирбесартан	САНОФИ-АВЕНТИС де Мексико, Мексика
Антагонист кальция + β-адреноблокатор		
Конкор® АМ	амлодипин + биспролол	Мерк КГаА, Германия
Небилонг АМ	амлодипин + небивалол	Микро Лабс Лимитед, Индия
Теночек	амлодипин + атенолол	ИпкаЛабораториз Лимитед
Антагонист кальция + ингибитор АПФ		
Престанс	амлодипин + периндоприл	Лаборатории Сервье, Франция
Парнавел Амло	амлодипин + периндоприл	Атолл, Россия

Эквакард	амлодипин + лизиноприл	Микро ЛабсЛимитед, Индия
Экватор	амлодипин + лизиноприл	ОАО Гедон Рихтер Венгрия
Экламиз	амлодипин + лизиноприл	Атолл, Россия
Тенлиза	амлодипин + лизиноприл	КРКА-РУС, Россия
Эгипрес	амлодипин + рамиприл	Эгис, Венгрия
Тарка	верапамил + трандалоприл	ЭбботтГмбХ и Ко.КГ, Германия
Антагонист кальция + ингибитор АПФ + диуретик		
Трипликсам	амлодипин + периндоприл + индапамид	Лаборатории Сервье, Франция
Два диуретика		
Триампур	гидрохлоротиазид + триамтерен	PlivaHrvatskad.o.o., Республика Хорватия
ТриампурКомпозитум	гидрохлоротиазид + триамтерен	Тева, Израиль

Таблица 3
Комбинации некоторых гипотензивных и антиангинальных ЛС с препаратами других групп с высоким риском развития НПР

Table 3
Combinations of some antihypertensive and antianginal drugs with drugs of other groups at high risk of adverse drug reaction

Препараты	Результаты комбинации
β-адреноблокаторы	
Центральные симпатолитики, АХЭ-средства	Возможна значительная активация парасимпатических влияний, что может привести к угнетению работы сердца с нарушением ритма, к повышению тонуса бронхов и другим вагусным реакциям.
Антагонисты Са (верапамил, дилтиазем)	Высокий риск значительной брадикардии, АВ-блокады и резкого ослабления сократимости миокарда, особенно при парентеральном введении.
Сердечные гликозиды	Повышение риска кардиотоксического действия сердечных гликозидов.
Сахароснижающие ЛС (все)	Потенцирование гипогликемического действия.
Трициклические антидепрессанты	Усиление кардиотоксичности.
Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов АТ II	
Соли калия, калийсберегающие диуретики, циклоспорин	Высокий риск гиперкалиемии.
НПВС	Снижение антигипертензивного действия ИАПФ у больных с АГ, ухудшение функции почек с большим риском развитием острой почечной недостаточности, увеличение содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек и у пожилых.
Литийсодержащие препараты	Обратимое повышение содержания лития в сыворотке крови и усиление его токсических проявлений.
Высокие дозы петлевых и тиазидовых диуретиков	Гиповолемия и обезвоживание, вызываемые диуретиками, повышают угрозу развития острой почечной недостаточности.
Циклоспорин, аминогликозидные антибиотики	Повышение риска нефротоксичности.
Эстрогены	Ослабление гипотензивного эффекта ИАПФ из-за способности эстрогенов задерживать воду.
Гипотензивные, наркотические анальгетики, общие анестетики	Усиление гипотензивного действия.
Антагонисты кальция	
НПВС, диазепам, сульфаниламиды, дигоксин, непрямые антикоагулянты	Антагонисты Са в значительной степени связываются с белками крови, вытесняют указанные ЛС из белковой связи, в результате чего возможно увеличение свободной фракции этих веществ и более быстрое и выраженное проявление их побочного действия.
Амиодарон (Кордарон)	При одновременном назначении возможно развитие синусовой брадикардии, АВ-блокады (Верапамил, Дилтиазем).
Дизопирамид (Ритмилен), Лидокаин, Пропафенон (Ритмонорм), Фенитоин (Дифенин)	Потенцирование кардиодепрессивного действия антиаритмических препаратов.
Хинидин	Повышение концентрации Хинидина в плазме крови, повышение риска артериальной гипотонии и АВ-блокады.
β-адреноблокаторы	Опасно совместное в/в введение верапамила и β-адреноблокаторов в связи с усилением кардиодепрессивного действия, появлением выраженной брадикардии, артериальной гипотензии, нарушением АВ-проводимости.
Сок и плоды грейпфрута	Компонент грейпфрута (6,7-дигидрокси-бергамотин) длительно ингибирует изофермент цитохрома Р-450 (СYP3A4) в кишечнике и в печени, в результате чего резко возрастает биодоступность дигидропиридиновых БКК (нифедипин, никардипин, фелодипин), что приводит к избыточному снижению АД, выраженной тахикардии.

Диуретики (тиазиды и петлевые)	
Сердечные гликозиды	Тиазиды повышают кардиотоксичность сердечных гликозидов за счёт снижения уровня калия и магния в крови и повышения уровня кальция, поэтому без коррекции электролитного баланса (в большей степени калия) увеличивается риск нарушений сердечного ритма.
Антиаритмические средства	Эффективность антиаритмиков снижается на фоне гипокалиемии, вызванной диуретиками (тиазиды и петлевые диуретики).
β-адреноблокаторы	Тиазиды (большие дозы) усиливают нарушения углеводного и липидного обмена, возникающие при фармакотерапии β-адреноблокаторами.
Глюкокортикоиды	Снижение диуретического и гипотензивного эффекта диуретиков вследствие задержки натрия и жидкости, вызываемой кортикостероидами; усиление гипокалиемии.
Инсулин и пероральные гипогликемические препараты	Снижение гипогликемического эффекта вследствие повышения диуретиками (тиазидами, петлевыми диуретиками) уровня глюкозы в крови.
Нефротоксичные ЛС (аминогликозидные антибиотики, Амфотерицин)	Усиление опасности потери слуха и риска развития почечной недостаточности.
НПВС	Ослабление гипотензивного действия диуретиков в связи с блокадой синтеза простагландинов в почках, задержкой натрия и жидкости в организме на фоне приёма НПВС.
Аллопуринол	Снижение фармакологического эффекта аллопуринола вследствие разнонаправленного влияния препаратов на обмен мочевой кислоты.
Препараты лития	Повышение токсичности препаратов лития.
Нитраты	
Гипотензивные ЛС, сосудорасширяющие, этанол, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил и др.)	При одновременном назначении с нитратами возможно значительное усиление гипотензивного эффекта вплоть до развития коллапса.
Блокаторы If каналов (ивабрадин)	
Кетоконазол, итраконазол, макролиды, ингибиторы ВИЧ протеаз, сок и плоды грейпфрута	Значительное повышение концентрации ивабрадина в крови за счёт ингибирования изофермента цитохрома P-450 (CYP3A4), высокий риск повышения токсичности (комбинации противопоказаны).
Хинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол, цизаприд	Возможно усиление брадикардии, повышение риска желудочковой аритмии (сочетания нежелательны).
Статины	
Иммунодепрессанты (Циклоспорин), Никотиновая кислота, Эритромицин	Повышение риска миопатии и рабдомиолиза.
Дигоксин, Дигитоксин	Уменьшение периода полувыведения сердечных гликозидов за счёт снижения их обратного всасывания в тонком кишечнике.
Пероральные антикоагулянты	Возможно усиление фармакологического действия антикоагулянтов за счёт снижения витамина К (необходим контроль показателей системы свёртывания крови).
Гормоны щитовидной железы	Снижение всасывания гормонов щитовидной железы и уменьшение их эффектов.
Антикоагулянты, антиагреганты	
Ацетилсалициловая к-та, НПВС, гепарин непрямые антикоагулянты	Повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений.
Тикагрелол	
Кетоконазол, кларитромицин, ритонавир, атазанавир	Мощные ингибиторы CYP3A4 (Кетоконазол, кларитромицин, ритонавир, атазанавир) замедляют метаболизм тикагрелора; увеличивается C_{max} . Совместное применение препаратов противопоказано.
Рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал	Совместное применение рифампицина, фенитоина, карбамазепина и фенобарбитала (индукторов CYP3A4) с тикагрелором может ускорять метаболизм и снижать эффективность тикагрелора.
Ловастатин, симвастатин	Совместное применение тикагрелора с симвастатином и ловастатином в дозе свыше 40 мг увеличивает C_{max} данных статинов и повышает риск их побочных эффектов.
Ацетилсалициловая кислота	
Глюкокортикостероиды, алкоголь и алкогольсодержащие препараты	Увеличение повреждающего действия на слизистую оболочку ЖКТ, повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений.
Метотрексат, наркотические анальгетики, НПВС	Усиление токсичности метотрексата, повышение эффектов НПВС, наркотических анальгетиков.
Пероральные гипогликемические средства, сульфаниламиды, трийодтиронин	Усиление эффекта за счёт ацетилсалициловой кислоты.
Гипотензивные ЛС, урикозурические, диуретики	Снижение эффективности за счёт ацетилсалициловой кислоты.

Гепарин, непрямые антикоагулянты, тромболитики, антиагреганты	Усиление эффекта, повышение риска кровотечений.
Дигоксин, барбитураты, препараты лития	Повышение концентрации дигоксина, барбитуратов и препаратов лития в плазме крови за счёт ацетилсалициловой кислоты.
Антациды	Антациды замедляют и ухудшают всасывание ацетилсалициловой кислоты.
Гепарин	
Любые лекарственные вещества в растворе	Из-за потенциально возможной преципитации активных ингредиентов гепарин не должен смешиваться с другими лекарственными средствами.
Антикоагулянты и антиагреганты	Перед любыми хирургическими вмешательствами с применением гепарина приём антикоагулянтов и антиагрегантов должен быть отменён не менее чем за 5 дней, так как они могут усилить кровоточивость во время операций или в послеоперационном периоде.
Трициклические антидепрессанты	Обоюдное снижение эффективности при одновременном применении трициклических антидепрессантов, т. к. трициклические антидепрессанты могут связываться с гепарином.
Фенитоин, хинидин, пропранолол, бензодиазепины билирубин	Гепарин замещает фенитоин, хинидин, пропранолол, бензодиазепины и билирубин в местах их связывания с белками, может повышать их концентрацию в крови
Декстран, фенилбутазон, индометацин, пробенецид	Могут потенцировать действие гепарина.
Вит С, дигиталис, антигистаминные препараты, тироксин, АКТГ, протамин, тетрациклины	Одновременное применение может снижать действие гепарина.
Антикоагулянты непрямого действия (АКНД)	
Верапамил	Возможно вытеснение свободной фракции Верапамила за счёт вытеснения его из связи с белками крови и усиление эффекта.
НПВС	НПВС вытесняют АКНД из связи с белками плазмы крови, усиливая их антикоагулянтный эффект.
Кетоконазол	Одновременное назначение не рекомендуется из-за повышения концентрации АКНД в крови.

другими препаратами значительно выше у симвастатина и ловастатина, и гораздо реже элементы взаимодействия наблюдаются у розувастатина и питавастатина. В этой связи необходимо учитывать, что ЛС, мощные ингибиторы цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), одновременно назначаемые со статинами, могут значительно увеличивать сывороточные концентрации активных форм статинов (в большей степени симвастатина, ловастатина). Так, известно, что риск нежелательного взаимодействия значительно выражен при одновременном назначении статинов с фибратами, азольными противогрибковыми антибиотиками (кетоконазол, итраконазол), амидароном, макролидными антибиотиками (исключая азитромицин), ингибиторами протеаз (ритонавир и др.), блокаторами кальциевых каналов (верапамил и дилтиазем) [5, 6]. Риск взаимодействия можно снизить, назначая препараты не одновременно, а с интервалом 12 часов: в таком случае их максимальные концентрации в плазме крови будут достигнуты в разное время суток. Для предупреждения нежелательных побочных эффектов, связанных с лекарственным взаимодействием при подобных сочетаниях, более рационально назначать статины, мало зависимые от CYP3A4, такие как розувастатин, питавастатин. Важно, что в настоящее время на фармацевтическом рынке существуют рациональные синергидные гиполипидемические комбинации для комплексной терапии ИБС, например, препарат Инеджи (Симвастатин + Эзетимиб – вещества с разным механизмом действия), зарегистрированный в РФ в 2008 г. – в данном случае фармакологическое взаимодействие происходит на уровне обмена липидов, в результате которого происходит значительное потенцирование гиполипидемического эффекта [7, 8].

Эта синергидная комбинация особо показана при высоком риске развития миопатий у пожилых пациентов, генетическом риске, сахарном диабете, гипотиреозе, нарушении функции почек (табл. 3) [9, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии в практике врача и провизора необходим учёт всех аспектов взаимодействия лекарственных препаратов, часто сочетающихся друг с другом, поскольку нередко пациент, страдающий несколькими заболеваниями, получает назначения у разных специалистов, и порой сочетания ЛС могут быть нерациональными и даже опасными. Кроме того, многие пациенты привержены заниматься самолечением и не информируют об этом лечащего врача. В таких условиях вероятность возникновения НПР на лекарственные средства очень велика. Одним из наиболее действенных методов уменьшения риска нежелательных и опасных лекарственных взаимодействий является предупреждение полипрагмазии. Факторы риска нежелательного взаимодействия ЛС: возраст больного; сопутствующие заболевания; полипрагмазия; небольшая терапевтическая широта ЛС. Для предупреждения нежелательных взаимодействий при выборе ЛС необходимо: учитывать уже назначенные препараты (и БАДы) и согласовывать назначение ЛС с разными специалистами; учитывать информацию о взаимодействии назначаемых ЛС; избегать полипрагмазии; включать в программы обучения врачей и провизоров вопросы взаимодействия ЛС; информировать пациентов о вреде самолечения, опасности возникновения нежелательных взаимодействий и риске НПР.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Сычев Д.А., Отделенов В.А. Межлекарственные взаимодействия в практике интерниста: взгляд клинического фармаколога. *Справочник поликлинического врача*. 2014; (12): 18-21.
2. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепяхин В.Г. *Клиническая фармакология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей*. М.: Е-нот; 2013.
4. Казаков А.С., Лепяхин В.К., Астахова А.В. Осложнения фармакотерапии, связанные с взаимодействием лекарственных средств. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013; 21(3): 70-76. doi: 10.17816/PAVLOVJ2013370-76.
5. Сычев Д.А., Отделенов В.А. Межлекарственные взаимодействия и полипрагмазия в практике врача. *Врач*. 2013; (5): 5-9.
6. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010; 28(7): 1584-1590. doi: 10.1097/HJH.0b013e328339f9fa
7. Галеева З.М., Галевич А.С. Фиксированная комбинация лизиноприла с амлодипином в сочетании с розувастатином у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2014; 86(9):71-76.
8. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta analysis. *Hypertension*. 2009; 55(2): 399-407. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816
9. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359(23): 2417-2428. doi: 10.1056/NEJMoa0806182
10. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S.; EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-

atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*. 2010; 55(6): 1314-1322. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999

REFERENCES

1. Sychev DA, Otdelenov VA. Drug-drug interaction in internal medicine specialist medical practice: an opinion of clinical pharmacologist. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2014; (12): 18-21. (In Russ.)
2. Belousov YuB, Kukes VG, Lepakhin VG. *Clinical pharmacology. National guidelines*. M.: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)
3. Dedov II, Melnichenko GA. *Engocrinology. Error-free pharmacotherapy. Guidelines for physicians*. M.: E-noto; 2013. (In Russ.)
4. Kazakov AS, Lepakhin VK, Astakhova AV. Complications of pharmacotherapy associated with drug administration. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2013; 21(3): 70-76. doi: 10.17816/PAVLOVJ2013370-76. (In Russ.)
5. Sychev DA, Otdelenov VA. Drug-drug interaction and polypragmasy in medical practice. *Vrach*. 2013; (5): 5-9. (In Russ.)
6. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010; 28(7): 1584-1590. doi: 10.1097/HJH.0b013e328339f9fa
7. Galeeva ZM, Galyavich AS. Fixed dose combination of lisinopril and amlodipine in association with rosuvastatin in patients with essential hypertension and ischemic heart disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86(9):71-76. (In Russ.)
8. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta analysis. *Hypertension*. 2009; 55(2): 399-407. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816
9. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359(23): 2417-2428. doi: 10.1056/NEJMoa0806182
10. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S.; EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-

Сведения об авторах

Ковальская Галина Николаевна – доктор фармацевтических наук, профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: kovalskaya_gn@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-4472-4003>

Жукова Дина Яковлевна – кандидат медицинских наук, доцент, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: dina41@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-2897-0522>

Михалевич Екатерина Николаевна – кандидат фармацевтических наук, ассистент, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: katterina24@list.ru <http://orcid.org/0000-0002-8568-1372>

Information about the authors

Galina N. Kovalskaya – Dr. Sc. (Pharm.), Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: kovalskaya_gn@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-4472-4003>

Dina Y. Zhukova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: dina41@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-2897-0522>

Ekaterina N. Mikhalevich – Cand. Sc. (Pharm.), Teaching Assistant, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: katterina24@list.ru <http://orcid.org/0000-0002-8568-1372>

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.7

Особенности серологической диагностики листериоза (обзор литературы)

Хаптанова Н.М., Андреевская Н.М., Лукьянова С.В., Коновалова Ж.А., Гефан Н.Г., Остяк А.С., Токмакова Е.Г.

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Триллсера, 78, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Хаптанова Наталья Маркеловна, e-mail: khaptanchik@mail.ru

Резюме

В обзоре представлены данные об антигенной структуре листерий и современной классификации эпидемически значимых серовариантов листерий. Приведены сведения о характерных видоспецифических свойствах серовариантов листерий, которые могут быть общими для двух или нескольких видов, а также имеют общие антигены со стафилококками, тифо-паратифозными бактериями. Показано, что для медицинской микробиологии представляет практический интерес только антигенная схема *Listeria monocytogenes* – единственного вида листерий, патогенного для человека. Определено важное значение серотипирования при проведении эпидемиологического анализа с целью выявления источника инфекций и путей её распространения. Изложены сведения об открытии возбудителя листериоза. Приведены данные, касающиеся различий в обозначении серовариантов при диагностике листериоза в отечественной и зарубежной медицинской практике. Отображена неразрывная связь серотипов листерий с определённым хозяином, определённым типом заболевания и географическим происхождением, что подтверждается выделением изолятов из продуктов питания. Так, наиболее часто выделяемыми серотипами являются 1 и 4. Показано, что высокий уровень адаптационных свойств листерий, их способность к размножению в абиотической среде, в том числе в продуктах питания, увеличение лиц с различными иммунодефицитами, а также преобладание пищевого пути заражения представляют значительный риск повышения заболеваемости листериозом. В обзоре дана информация о таких рекомендуемых в качестве экспресс-диагностики методах иммунохимических исследований, как реакция иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ, а также полимеразная цепная реакция. В обзоре рассматривается современное состояние проблемы серологической диагностики и перспективные направления серотипирования патогенных листерий. Серологическая диагностика листерий детально не разработана, а существующие серологические методы направлены на выявление специфических антител к листериям. К преимуществам серологического метода можно отнести: быстрый результат; возможность исследования любого биологического материала. Доступные в настоящее время серологические методы имеют ряд недостатков, такие как малая достоверность результатов, низкая специфичность исследования.

Ключевые слова: антигенная структура, листериоз, серологическая диагностика, *Listeria monocytogenes*

Для цитирования: Хаптанова Н.М., Андреевская Н.М., Лукьянова С.В., Коновалова Ж.А., Гефан Н.Г., Остяк А.С., Токмакова Е.Г. Особенности серологической диагностики листериоза (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 43-49. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.7.

Aspects of Serological Diagnostics of Listeriosis (Literature Review)

Khaptanova N.M., Andreevskaya N.M., Lukyanova S.V., Konovalova Zh.A., Gefan N.G., Ostyak A.S., Tokmakova E.G.

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East (ul. Trilissera 78, Irkutsk 664047, Russian Federation)

Corresponding author: Natalya M. Khaptanova, e-mail: khaptanchik@mail.ru

Abstract

The review presents data on the antigenic structure and the current classification of epidemically significant serovariants of *Listeria*. Description of species-specific properties of serovariants of *Listeria*, which may be common for two or more species, and common antigens with staphylococci and typhoid and paratyphoid bacteria, are given. It has been shown that only the antigenic scheme of *Listeria monocytogenes* is of practical interest for medical microbiology. Importance of serotyping in the epidemiological analysis to determine the source of infections and ways of its spreading has been determined. Differences in the designation of serovariants in the diagnosis of listeriosis in medical practice are observed. High level of adaptive properties of *Listeria*, its ability to reproduce in an abiotic environment, including food, susceptibility of immunodeficient individuals, prevalence of food pathway of infection pose a significant danger of increased sickness rate with listeriosis. Serological diagnostics of *Listeria* has not been developed in detail, and the

existing serological methods are aimed at identifying specific antibodies to listeria. Advantages of the serological method include: quick results and the possibility to study any biological material. Currently available serological methods have a number of disadvantages: low reliability of results and low specificity of the study. The most promising method for identification of a serological group of cultures, according to the world classification, is the multiplex PCR method, based on the correlation between the serogroup of an isolate and the presence of specific open reading frames in its genome.

Key words: antigenic structure, *Listeria monocytogenes*, serological diagnostics

For citation: Khaptanova N.M., Andreevskaya N.M., Lukyanova S.V., Kononova Zh.A., Gefan N.G., Ostyak A.S., Tokmakova E.G. Aspects of serological diagnostics of listeriosis (overview). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 43-49. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.7.

Листерии широко распространены в окружающей среде, они выделяются из почвенных и водных экосистем, из продуктов питания, объектов внешней среды, циркулируют в организме и вызывают заболевание животных и человека. В связи с этим закономерно то пристальное внимание, которое в последнее десятилетие привлечено к листериозной инфекции как в плане клинической, так и в плане лабораторной диагностики. Особенно настораживает возрастающая роль листерий в перинатальной и неонатальной патологии, которые характеризуются тяжестью течения и высокой летальностью [1, 2, 3].

Повышение заболеваемости листериозом обусловлено уникальной пластичностью и способностью листерий не только сохраняться, но и размножаться в инфицированных продуктах даже при строгом соблюдении «холодовой цепи». Необходимо отметить, что определённую роль играет увеличение людей, страдающих различными иммунодефицитами, а также преобладание пищевого пути заражения. После перенесённого заболевания формируется продолжительный иммунитет [4, 5, 6, 7].

С целью выявления наиболее значимых вирулентных штаммов необходимо разрабатывать новые подходы к типированию листерий [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. Из изученных к настоящему времени видов листерий только *L. monocytogenes* представляет опасность для человека и животных, *L. ivanovii* патогенна для животных [21, 22, 23]. К настоящему времени установлено, что *L. monocytogenes* является этиологическим агентом в 98 % случаев заболеваний листериозом у людей и в 85 % случаев – у домашних животных [24].

В 1911 г. шведским учёным G. Hultphers из гнойного узелка печени павшего кролика была выделена и впервые описана бактерия *L. monocytogenes* [25], а точное и подробное описание микроба было сделано позднее, в 1923 г. Е. Murray с соавт. [26]. Продолжая изучение, учёные определили, что *L. monocytogenes* является патогеном для более 50 видов млекопитающих, включая человека, птиц, клещей, рыб и ракообразных. Впервые случаи заболевания людей листериозом зарегистрированы в 1929 г. [27, 28].

Отмечено, что шесть видов рода *Listeria* имеют специфические антигены, которые характерны для 16 серотипов: 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4ab, 4b, 4c, 4d, 4e, 7, 5, 6a, 6b. Соматический О-антиген листерий обозначается цифрами, буквенное обозначение соответствует жгутиковому Н-антигену, причём жгутиковые Н-антигены обозначены начальными буквами латинского алфавита: А, В, С, D. У *L. monocytogenes* обнаружены все сероварианты кроме трёх последних [27, 29]. Штаммы вида *L. grayi* обладают только одним жгутиковым антигеном Е. По одному соматическому антигену имеют *L. ivanovii* (серотип 5) и *L. innocua* (серотип 6). Следует констатировать, что отечественная серологическая диагностика имеет

свои особенности: так, серовары *L. monocytogenes*, обозначенные в соответствии с международной классификацией 1/2a 1/2b, 1/2c, 3a, 3b 3c, объединены в первую серологическую группу, а остальные серовары – во вторую. Широкий спектр организмов-хозяев, в которых может размножаться патоген, обусловил антигенную гетерогенность внешней оболочки *L. monocytogenes* [27, 28, 29, 30]. R.H. Orsi с соавт. [31] продемонстрировали, что используя молекулярные методы типирования можно разделить *L. monocytogenes* на три эволюционные линии, характеризующиеся различными патогенными потенциалами: первая линия – штаммы, связанные с эпидемическими вспышками листериоза (серотипы 1/2b, 3b, 4b, 4d и 4e); вторая линия – штаммы, выделенные во время спорадических случаев листериоза (серотипы 1/2a, 1/2c, 3a и 3c); третья линия – штаммы, редко связанные со случаями листериоза (серотипы 4a и 4c). В то же время не обнаружено закономерностей между сероварами выделяемых штаммов и биологическим типом хозяина, а также тяжестью заболевания. Специфичность к хозяину и течение патологического процесса обусловлены факторами патогенности листерий: листериолизин, интерналинами А и В [13, 29, 32]. По данным зарубежных авторов, последовательности, кодирующие факторы патогенности, значительно чаще обнаруживались у штаммов серовара 4b [33].

Серологические особенности выделяемых культур не ограничиваются описанной схемой. В США была выделена культура листерий сероварианта 4b, которая сохранила генетические последовательности, характерные для других серовариантов [34]. Кроме внутривидовых перекрёстных реакций, у листерий наблюдаются перекрёстные серологические реакции со стафилококками, тифо-паратифозными бактериями [9].

При проведении эпидемиологического анализа с целью выявления источника инфекций и путей её распространения для медицинской микробиологии представляет практический интерес изучение антигенной структуры *L. monocytogenes* [35, 36].

В частности, при изучении серологического пейзажа штаммов, выделенных от больных листериозом, установлено, что большая часть случаев заболеваний связана с серотипами 4b, 1/2a, 1/2b. Анализ заболеваемости листериозом продемонстрировал, что около 50 % всех случаев листериоза в мире вызывают штаммы серовара 4b, хотя среди штаммов, выделяемых из заражённых продуктов, доминируют сероварианты *L. monocytogenes* 1/2a, 1/2b, 1/2c. Вспышки кишечных заболеваний 1998–1999 гг. в США после употребления в пищу сарделек были вызваны штаммом серовара 4b, который являлся этиологическим агентом листериоза в Великобритании в течение 30 лет. Установлено, что из 2232 изолятов, выделенных от заболевших людей, 60 % случаев составлял именно серовар 4b, а в 17 %, 11 % и 4 % случаев заболевания

были вызваны сероварами 1a, 1/ab и 1c соответственно. Наиболее часто сообщалось о выделении серовара 1/2a в Восточной Европе, Восточной Африке, Центральной Германии, Финляндии и Швейцарии, в то время как совместное выделение серовариантов 1/2a и 4b примерно в одинаковых пропорциях отмечалось во Франции и Нидерландах [10, 37, 38].

Определить диагноз «листериоз» только по клинико-эпидемиологическим сведениям сложно из-за полиморфизма клинических проявлений и невозможности выявить источник инфекции – по этой причине главное значение имеет лабораторная диагностика. Дать заключительный диагноз возможно только после бактериологического исследования [28].

Несмотря на то, что «золотым стандартом» в диагностике листериоза признано бактериологическое выделение культуры возбудителя, серологические методы, являясь вспомогательными, всё же играют важную роль в диагностике этой инфекции. К достоинствам серологических методов можно отнести: экспресс-результат, относительную простоту постановки реакций, а также возможность исследования разнообразного биологического материала [22].

Одним из методов серологической диагностики является определение антител к секретируемому фактору патогенности листерий – листериолизину О. Эта методика является более специфической, и всё же авторы рекомендуют использовать её только для выявления неинвазивных бессимптомных форм болезни при эпидемических вспышках листериоза [39]. Показано, что концевой полипептидный фрагмент рекомбинантной молекулы листериозина О наиболее специфичен при скрининге сывороток больных листериозом людей, по сравнению с другими белковыми антигенами. Для выявления неинвазивных бессимптомных форм болезни при эпидемических вспышках листериоза, а также при анализе сывороток доноров и больных листериозом целесообразно использовать специфическую методику, основанную на гуморальном ответе на белковые антигены листерий (JrpA, JnlB и ActA), связанные с патогенностью [23, 31, 40, 41, 42].

Для определения серологической принадлежности культур, согласно мировой классификации, рекомендуется использовать в практической и научной работе метод мультиплексной ПЦР, основанный на корреляции между серогрупповой принадлежностью изолята и наличием специфических открытых рамок считывания в его геноме [8, 11]. Использование этого метода позволяет выявить разнообразие культур *L. monocytogenes*, циркулирующих на разных географических территориях России с дифференциацией эпидемически значимых и опасных для человека штаммов [14, 22].

Большинство иммунологических методов выявления листерий основано на применении моноклональных антител. Первая панель моноклональных антител для выявления листерий была предложена J.M. Farber (1987). Метод выявлял общий флагеллярный H-антиген листерий у *L. monocytogenes*, *L. ivanovi*, *L. innocua*, *L. weishimeri* и *L. seeligeri* и не давал перекрёстных реакций с 30 культурами других видов, включая стафилококки и стрептококки [17, 44]. Широкое применение получила родоспецифическая панель моноклональных антител, разработанная B.T. Butman с соавт. [39]. В иммуноферментной реакции

и дот-блоте моноклональные антитела не давали перекрёстных реакций с 21 видом других микроорганизмов, включая стрептококки. Панель состояла из 15 специфичных к роду *Listeria* моноклональных антител, выявлявших термостабильный родоспецифичный белок молекулярной массой от 30 000 до 38 000 Да. Два моноклона из этой панели были в дальнейшем использованы для создания коммерческой иммуноферментной тест-системы (*Listeria* – EeK) для выявления *Listeria* spp. [45]. Тест-система широко применялась в качестве дополнительного, но не альтернативного метода для выявления листерий в продуктах питания [46].

Однако моноклональные, как и ранее использовавшиеся в методе иммунофлюоресценции поликлональные антитела, в настоящее время практически не применяются для диагностики листериоза. По мнению ряда исследователей, данная группа методов сохраняет практическое значение лишь при проведении сероэпидемиологических обследований и санитарно-гигиенических мероприятий на животноводческих объектах для профилактики листериоза у животных и обслуживающего персонала [14, 22].

Существует целый ряд серологических методов, которые используются в клинической лабораторной диагностике и направлены на выявление специфических антител к листериям. Их применение целесообразно со второй недели заболевания. Антитела против листерий сохраняются в течение нескольких лет после заболевания. К серологическим реакциям, используемым для диагностики листериоза, относятся: иммуноферментный анализ (ИФА), реакция агглютинации (РА), реакция связывания комплемента (РСК), реакция непрямой гемагглютинации (РНГА). Материалом для исследования являются кровь и спинномозговая жидкость (СМЖ). Результат считают положительным по наличию антител в титре от 1:250 до 1:5000 [47].

В Российской Федерации для серологической диагностики инфекций у сельскохозяйственных животных производят препараты для постановки РСК и РНГА, а также сыворотки двух типов 1-го и 2-го, которые позволяют оценить антигенную принадлежность листерий к двум серогруппам. В настоящее время предлагается сухой компонент для РСК производства Щелковского биокомбината (Московская область). Анализ антигенной структуры *L. monocytogenes* с использованием отечественных сывороток двух типов показал относительно низкую специфичность данной системы дифференциации [8, 11].

Общеизвестно, что серовары и серотипы листерий не являются видоспецифичными. Они могут быть общими для разных видов листерий независимо от патогенности для человека. Анализ серологической структуры листерий показал, что она крайне неудобна для диагностики. *L. monocytogenes*, имеет одну или несколько общих антигенных детерминант с другими видами листерий, кроме *L. welshimeri*. Поэтому само по себе определение серовара без применения иных методов не позволяет установить диагноз инфекции, вызванной *L. monocytogenes* [48].

Серологические методы, которые используются в настоящее время, имеют ряд недостатков: исследование имеет низкую специфичность (листериозные антигены по своей структуре очень схожи с антигенами других микроорганизмов, поэтому часто получают ложноположительные или ложноотрицательные результаты),

а сам метод не выявляет возбудителя, а обнаруживает антитела; результаты имеют малую достоверность, на их основании можно только заподозрить листериоз; при выраженных иммунодефицитных состояниях организм утрачивает возможность образования антител, ИФА при этом будет отрицательным даже при самом тяжёлом течении листериоза; проведение анализа возможно только на поздних сроках болезни, начиная со второй недели от первых симптомов. Диагноз «лиστεриоз» может быть заподозрен или поставлен при достоверной разности титров антител в парных сыворотках больных с характерной клинической картиной (РА с цветным диагностиком, РСК, непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ), РНАГ), при исследовании СМЖ (НРИФ, ПЦР, ИФА, микроскопия) и бактериологическом исследовании методом обогащения с угловым иммуноглобулиновым сорбентом [2, 14, 22, 28, 43, 47, 49].

Тем не менее, в практике отечественных бактериологов серологические методы лабораторной диагностики листериоза остаются основными и позволяют установить предполагаемый диагноз листериозной инфекции с дальнейшим подтверждением бактериологическим методом. Безусловно, результаты серологического обследования несут определённую информацию о контакте различных групп населения или групп риска с возбудителем, но не позволяют с высокой степенью точности диагностировать листериоз даже при применении нескольких серологических методов. Простым и надёжным остаётся метод слайд-агглютинации, для реализации которого необходимы агглютинирующие листериозные сыворотки. Основным фактором, лимитирующим диагностические возможности бактериологических лабораторий, является отсутствие коммерческих, зарегистрированных препаратов для типирования культур *L. monocytogenes*. В связи с этим усовершенствование способов получения листериозных сывороток, позволяющих уже на ранних этапах идентифицировать *L. monocytogenes*, и их регистрация в Росздравнадзоре являются актуальными задачами.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фризе К., Кахель В. *Инфекционные заболевания беременных и новорожденных*. М.: Медицина; 2003.
2. *Эпидемиология и профилактика листериоза: Методические указания*. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2002.
3. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007; 9(10): 1236-1243. doi: 10.1016/j.micinf.2007.05.011
4. Собянин К.А., Сысолятина Е.В., Чаленко Я.М., Ермолаева С.А. Влияние природных вариантов фактора инвазии InlB на вирулентность листерий. *Вестник КрасГАУ*. 2016; (6): 57-63.
5. Bueno VF, Banerjee P, Banada PP, Mesquita AJ, Lemes-Marques EG, Bhunia AK. Characterization of *Listeria monocytogenes* isolates of food and human origins from Brazil using molecular typing procedures and in vitro cell culture assays. *Int J Environ Health Res.* 2010; 20(1): 43-59. doi: 10.1080/09603120903281283.
6. McLauchlin J. The pathogenicity of *Listeria monocytogenes*: a public health perspective. *Rev Med Microbiol.* 1997; (8): 1-14.
7. NicAogáin K, O'Byrne CP. The role of stress and stress adaptations in determining the fate of the bacterial pathogen *Listeria monocytogenes* in the food chain. *Frontiers Microbiology.* 2016; 7(1865): 1-16. doi: 10.3389/fmicb.2016.01865
8. Васильев Д.А., Ковалева Е.Н., Мاستиленко А.В. Идентификация бактерий видов *Listeria monocytogenes* и *Listeria ivanovii* методом мультиплексной ПЦР в режиме «реального времени». *Биотика*. 2014; 1(1): 3-6.
9. Гальцева Г.В., Федоренко Л.М., Инжеватова В.Б., Буланова Е.Е. Лабораторная диагностика листериоза. *Успехи современного естествознания*. 2006; (1): 52-53.
10. Джейн Д.М., Лёсснер М.Д., Гольден Д.А. *Современная пищевая микробиология*. М.: БИНОМ. Лаборатория изданий; 2011.
11. Зайцева Е.А., Ермолаева С.А. Дифференциация штаммов *Listeria monocytogenes* методом мультиплексной полимеразной цепной реакции. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014; (3): 40-42.
12. Почичкая И.М., Козельцева Е.И., Лобазова И.Е. Выявление и идентификация *Listeria monocytogenes* с помощью тест-систем Singlepath® L'mono. *Пищевая промышленность: наука и технологии*. 2017; 1(35): 98-102.
13. Стародумова С.М., Зайцева Е.А. Способ быстрой идентификации бактерий рода *Listeria* и патогенного вида *Listeria monocytogenes* с помощью мультиплексной ПЦР. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014; (1): 95-97.
14. Тартаковский И.С. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия*. 2000; 2(2): 20-30.
15. Doumith M, Buchrieser C, Glaser P, Jacquet C, Martin P. Differentiation of the major *Listeria monocytogenes* serovars by multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2004; (42): 3819-3822. doi: 10.1128/JCM.42.8.3819-3822.2004
16. Fentahun T, Fresebehat A. Listeriosis in small ruminants: a review. *Adv Biol Res.* 2012; 6(6): 202-209. doi: 10.5829/idosi.abr.2012.6.6.66159
17. Gasanov U, Hughes D, Hansbro PM. Methods for the isolation and identification of *Listeria* spp. and *Listeria monocytogenes*: a review. *FEMS Microbiology Reviews.* 2005; 29(5): 851-875. doi: 10.1016/j.femsre.2004.12.002
18. Janzten MM, Navas J, Corujo A, Moreno R, López V, Martínez-Suárez JV. Review. Specific detection of *Listeria monocytogenes* in foods using commercial methods: from chromogenic media to real-time PCR. *Span J Agric Res.* 2006; 4(3): 235-247. doi: 10.5424/sjar/2006043-198
19. Jordan K, Fox EM, Wagner M. *Listeria monocytogenes: methods and protocols, methods in molecular biology*. NY: Springer Science; 2014.
20. Vallim DC, Hofer CB, Rodrigo de Castro L, Victor BA, Alves RL, Moura FC, et al. Twenty years of listeria in Brazil: occurrence of *Listeria* species and *Listeria monocytogenes* serovars in food samples in Brazil between 1990 and 2012. *BioMed Research International.* 2015; 2015: 540204. doi: 10.1155/2015/540204
21. Зайцева Е.А. Особенности биологических свойств бактерий вида *Listeria innocua*, выделенных на территории Приморского края. *Альманах клинической медицины*. 2017; 45(2): 147-153. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-147-153
22. Тартаковский И.С., Малеев В.В., Ермолаева С.А. *Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика*. М.: Медицина для всех; 2002.
23. Gholizadeh Y, Poayrt C, Livin M, Bertti JL, Croize J, Berche P, et al. Serodiagnosis of listeriosis based upon detection of antibodies against recombinant truncated forms of listeriolysin O. *J Clin Microbiol.* 1996; 34(6): 1391-1395.
24. McLauchlin J, Audurier A, Taylor AG. Aspects of the epidemiology of human *Listeria monocytogenes* infections in Britain 1967-1984; The use of serotyping and phage typing. *J Med Microbiol.* 1986; 22(4): 367-377. doi: 10.1099/00222615-22-4-367
25. Junttila JR, Niemela SI, Hirn J. Minimum growth temperatures of *Listeria monocytogenes* and non-haemolytic *Listeria*. *J Appl Bacteriol.* 1988; 65(4): 321-327.
26. Murray EGD, Webb RA, Swann MBR. A disease of rabbits characterized by large mononuclear leucocytosis caused by a

hitherto und escribed bacillus Bacterium monocytogenes (n.sp.). *J Pathol Bacteriol.* 1926; 29: 407-439.

27. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н., Иванова С.М. *Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций.* М.: БИНОМ; 2012.

28. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. *Инфекционные болезни: национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.

29. Годова Г.В., Пушкарева В.И., Калашникова Е.А., Овод А.А., Диденко Л.В., Князев А.Н., и др. Формирование биопленок *Listeria monocytogenes* при взаимодействии с клетками овощных культур. *Известия ТСХА.* 2013; (5): 50-59.

30. Жаринова Н.В., Брюханова Г.Д., Малецкая О.В., Царева Н.С., Лунева Т.М. Взаимоотношение возбудителей чумы и листериоза при одновременном пребывании их в организме блохи *Citellophilus tesquorum* при разных температурных условиях внешней среды. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 2008; (1): 41-43.

31. Orsi RH, Wiedmann M. Characteristics and distribution of *Listeria* spp., including *Listeria* species newly described since 2009. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016; 100(12): 5273-5287. doi: 10.1007/s00253-016-7552-2

32. Зайцева Е.А., Пуховская Н.М., Мусатов Ю.С., Иванов Л.И., Ермолаева С.А., Сомов Г.П. Молекулярно-генетические особенности и эпидемическая значимость штаммов *Listeria monocytogenes*, выделенных от беременных женщин и из абортного материала в дальневосточном регионе России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2007; 9(1): 81-89.

33. Montero D, Boderio M, Riveros G, Lapierre L, Gaggero A, Vidal RM, et al. Molecular epidemiology and genetic diversity of *Listeria monocytogenes* isolates from a wide variety of ready-to-eat foods and their relationship to clinical strains from listeriosis outbreaks in Chile. *Front Microbiol.* 2015; (6): 384. doi: 10.3389/fmicb.2015.00384

34. Lee S, Ward TJ, Graves LM, Wolf LA, Sperry K, Siletsky RM, et al. Atypical *Listeria monocytogenes* serotype 4b strains harboring a lineage II-specific gene cassette. *Appl Environ Microbiol.* 2012; 78(3): 660-7. doi: 10.1128/AEM.06378-11

35. Ибрагимова М.А. Современные аспекты листериозной инфекции (обзор литературы). *Вестник АГИУВ.* 2016; (1): 84-91.

36. Burall LS, Grim C, Gopinath G, Laksanalamai P, Datta AR. Whole-genome sequencing identifies an atypical *Listeria monocytogenes* strain isolated from pet foods. *Genome Announc.* 2014; 2(6): e01243-14. doi: 10.1128/genomeA.01243-14

37. Chiara M, Caruso M, D'Erchia AM, Manzari C, Fraccalvieri R, Goffredo E, et al. Comparative genomics of *Listeria* sensu lato: genus-wide differences in evolutionary dynamics and the progressive gain of complex, potentially pathogenicity-related traits through lateral gene transfer. *Genome Biol Evol.* 2015; 7(8): 2154-2172. doi: 10.1093/gbe/evv131

38. Lomonaco S, Nucera D, Filipello V. The evolution and epidemiology of *Listeria monocytogenes* in Europe and the United States. *Infect Genet Evol.* 2015; 35: 172-183. doi: 10.1016/j.meegid.2015.08.008.

39. Butman BT, Plank MC, Durham RJ, Mattingly JA. Monoclonal antibodies which identify a genus-specific *Listeria* antigen. *Appl Environ Microbiol.* 1988; 54(6): 1564-1569.

40. Мукантаев К.Н., Бегалиева А., Инірбай Б., Райымбек Г., Казыкен Д., Сегизбаева Г.Ж., и др. Получение рекомбинантного антигена р60 *Listeria monocytogenes*. *Биотехнология. Теория и практика.* 2015; (1): 17-25. doi: 10.11134/btp.1.2015.2

41. Grenningloh R, Darji A, Wehland J, Chakarabarty T, Weiss S. Listeriolysin and IrpA are major protein targets of the human humoral response against *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun.* 1997; 65(9): 3976-3980.

42. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 1-11.

43. Егорова И.Ю., Цыбанова В.А. Дикие животные как источник пищевых токсикоинфекций человека. *Ветеринарная патология.* 2014; (4): 45-49.

44. Farber JM, Peterkin PI. *Listeria monocytogenes*, a food-born pathogen. *Microbiol Rev.* 1991; 55(3): 476-511.

45. Curiale MS, Lepper W, Robison B. Enzyme-linked immunoassay for detection of *Listeria monocytogenes* in dairy products, seafoods, and meats: collaborative study. *J AOAC Int.* 1994; 77(6): 1472-1489.

46. Ryser ET, Marth EH. *Listeria, listeriosis and food safety.* 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc; 1999.

47. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. *Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

48. Buchrieser C, Rusniok C, Kunst F, Cossart P, Glaser P. Comparison of the genome sequences of *Listeria monocytogenes* and *Listeria innocua*: clues for evolution and pathogenicity. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003; 35(3): 207-213. doi: 10.1016/S0928-8244(02)00448-0

49. Georgiev VSt. *Opportunistic Infections: Treatment and Prophylaxis.* New Jersey, Totowa: Humana Press; 2003.

REFERENCES

1. Frize K, Kakhel V. *Infectious diseases in pregnant women and newborns.* М.: Meditsina; 2003.

2. *Epidemiology and prevention of listeriosis: methodical guidelines.* М.: Federal'nyy tsentr Gossanepidnadzora Minzdrava Rossii; 2002. (In Russ.)

3. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007; 9(10): 1236-1243. doi: 10.1016/j.micinf.2007.05.011

4. Sobyatin KA, Sysolyatina EV, Chalenko YaM, Ermolayeva SA. Influence of natural variants of InlB invasion factor on the *Listeria* virulence. *Vestnik KrasGAU.* 2016; (6): 57-63. (In Russ.)

5. Bueno VF, Banerjee P, Banada PP, Mesquita AJ, Lemes-Marques EG, Bhunia AK. Characterization of *Listeria monocytogenes* isolates of food and human origins from Brazil using molecular typing procedures and in vitro cell culture assays. *Int J Environ Health Res.* 2010; 20(1): 43-59. doi: 10.1080/09603120903281283.

6. McLauchlin J. The pathogenicity of *Listeria monocytogenes*: a public health perspective. *Rev Med Microbiol.* 1997; (8): 1-14.

7. NicAogáin K, O'Byrne CP. The role of stress and stress adaptations in determining the fate of the bacterial pathogen *Listeria monocytogenes* in the food Chain. *Frontiers Microbiology.* 2016; 7(1865): 1-16. doi: 10.3389/fmicb.2016.01865

8. Vasiliev DA, Kovaleva EN, Mastilenko AV. Identification of *Listeria monocytogenes* and *Listeria ivanovii* bacteria using "real-time" multiplex PCR. *Biotika.* 2014; 1(1): 3-6. (In Russ.)

9. Galtseva TV, Fedorenko LM, Inzhevatova VB, Bulanova EE. Laboratory diagnostics of listeriosis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2006; (1): 52-53. (In Russ.)

10. Jane DM, Lessner MD, Golden DA. *Modern alimentary microbiology.* М.: БИНОМ. Laboratoriya izdaniy; 2011. (In Russ.)

11. Zaytseva EA, Ermolaeva SA. Differentiation of *Listeria monocytogenes* strains using multiplex PCR. *Tikhookeanskii meditsinskiy zhurnal.* 2014; (3): 40-42. (In Russ.)

12. Pochitskaya IM, Kozeltseva EI, Lobazova IE. Detection and identification of *Listeria monocytogenes* using Singlepath® L'mono test-systems. *Pishchevaya promyshlennost': nauka i tekhnologii.* 2017; 1(35): 98-102. (In Russ.)

13. Starodumova SM, Zaytseva EA. Method of fast identification of *Listeria* bacteria and *Listeria monocytogenes* pathogenic species using multiplex PCR. *Pishchevaya promyshlennost': nauka i tekhnologii.* 2014; (1): 95-97. (In Russ.)

14. Tartakovskiy IS. *Listeria: role in human infectious pathology and laboratory diagnostics. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2000; 2(2): 20-30. (In Russ.)

15. Doumith M, Buchrieser C, Glaser P, Jacquet C, Martin P. Differentiation of the major *Listeria monocytogenes* serovars by multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2004; (42): 3819-3822. doi: 10.1128/JCM.42.8.3819-3822.2004

16. Fentahun T, Fresebehat A. Listeriosis in small ruminants: a review. *Adv Biol Res.* 2012; 6(6): 202-209. doi: 10.5829/idosi.abr.2012.6.6.66159
17. Gasanov U, Hughes D, Hansbro PM. Methods for the isolation and identification of *Listeria* spp. and *Listeria monocytogenes*: a review. *FEMS Microbiology Reviews.* 2005; 29(5): 851-875. doi: 10.1016/j.femsre.2004.12.002
18. Janzten MM, Navas J, Corujo A, Moreno R, López V, Martínez-Suárez JV. Review. Specific detection of *Listeria monocytogenes* in foods using commercial methods: from chromogenic media to real-time PCR. *Span J Agric Res.* 2006; 4(3): 235-247. doi: 10.5424/sjar/2006043-198
19. Jordan K, Fox EM, Wagner M. *Listeria monocytogenes: methods and protocols, methods in molecular biology*. NY: Springer Science; 2014.
20. Vallim DC, Hofer CB, Rodrigo de Castro L, Victor BA, Alves RL, Moura FC, et al. Twenty years of listeria in Brazil: occurrence of *Listeria* species and *Listeria monocytogenes* serovars in food samples in Brazil between 1990 and 2012. *BioMed Research International.* 2015; 2015: 540204. doi: 10.1155/2015/540204
21. Zaytseva EA. Characteristics of biological properties of *Listeria innocua* bacteria from Primorski Krai. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2017; 45(2): 147-153. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-147-153 (In Russ.)
22. Tartakovskiy IS, Maleev VV, Ermolaeva SA. *Listeria: role in human infectious pathology and laboratory diagnostics*. M.: Meditstina; 2002. (In Russ.)
23. Gholizadeh Y, Poayrt C, Livin M, Bertti JL, Croize J, Berche P, et al. Serodiagnosis of listeriosis based upon detection of antibodies against recombinant truncated forms of listeriolysin O. *J Clin Microbiol.* 1996; 34(6): 1391-1395.
24. McLaughlin J, Audurier A, Taylor AG. Aspects of the epidemiology of human *Listeria monocytogenes* infections in Britain 1967-1984; The use of serotyping and phage typing. *J Med Microbiol.* 1986; 22(4): 367-377. doi: 10.1099/00222615-22-4-367
25. Junttila JR, Niemela SI, Hirn J. Minimum growth temperatures of *Listeria monocytogenes* and non-haemolytic *Listeria*. *J Appl Bacteriol.* 1988; 65(4): 321-327.
26. Murray EGD, Webb RA, Swann MBR. A disease of rabbits characterized by large mononuclear leucocytosis caused by a hitherto undescribed bacillus *Bacterium monocytogenes* (n.sp.). *J Pathol Bacteriol.* 1926; 29: 407-439.
27. Labinskaya AS, Kostyukova NN, Ivanova SM. *Manual on medical microbiology. Specific medical microbiology and ethological diagnostics of infections*. M.: BINOM; 2012. (In Russ.)
28. Yushchuk ND, Vengerov YuYa. *Infectious diseases: national guidelines*. M.: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)
29. Godova GV, Pushkareva VI, Kalashnikova EA, Ovod AA, Didenko LV, Knyazev AN, et al. Formation of *Listeria monocytogenes* biofilm at the correlation with vegetable crop cells. *Izvestiya TSKHA.* 2013; (5): 50-59. (In Russ.)
30. Zharinova NV, Bryukhanova GD, Maletskaya OV, Tsareva NS, Luneva TM. Interrelation between plaque pathogens and listeriosis in an organism of *Citellophilus tesquorum* in different exterior temperatures. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni.* 2008; (1): 41-43. (In Russ.)
31. Orsi RH, Wiedmann M. Characteristics and distribution of *Listeria* spp., including *Listeria* species newly described since 2009. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016; 100(12): 5273-5287. doi: 10.1007/s00253-016-7552-2
32. Zaitseva EA, Pukhovskaya NM, Musatov YuS, Ivanov LI, Ermolaeva SA, Somov GP. Molecular and genetic characteristics and epidemic value of *Listeria monocytogenes* strains from pregnant women and abortus fetus in the Far Eastern region of the Russian Federation. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2007; 9(1): 81-89. (In Russ.)
33. Montero D, Boderio M, Riveros G, Lapierre L, Gaggero A, Vidal RM, et al. Molecular epidemiology and genetic diversity of *Listeria monocytogenes* isolates from a wide variety of ready-to-eat foods and their relationship to clinical strains from listeriosis outbreaks in Chile. *Front Microbiol.* 2015; (6): 384. doi: 10.3389/fmicb.2015.00384
34. Lee S, Ward TJ, Graves LM, Wolf LA, Sperry K, Siletsky RM, et al. Atypical *Listeria monocytogenes* serotype 4b strains harboring a lineage II-specific gene cassette. *Appl Environ Microbiol.* 2012; 78(3): 660-7. doi: 10.1128/AEM.06378-11
35. Ibragimova MA. Modern aspects of listerial infection (review of literature). *Vestnik AGIU.* 2016; (1): 84-91. (In Russ.)
36. Burall LS, Grim C, Gopinath G, Laksanalamai P, Datta AR. Whole-genome sequencing identifies an atypical *Listeria monocytogenes* strain isolated from pet foods. *Genome Announc.* 2014; 2(6): e01243-14. doi: 10.1128/genomeA.01243-14
37. Chiara M, Caruso M, D'Erchia AM, Manzari C, Fraccalvieri R, Goffredo E, et al. Comparative genomics of *Listeria sensu lato*: genus-wide differences in evolutionary dynamics and the progressive gain of complex, potentially pathogenicity-related traits through lateral gene transfer. *Genome Biol Evol.* 2015; 7(8): 2154-2172. doi: 10.1093/gbe/evv131
38. Lomonaco S, Nucera D, Filipello V. The evolution and epidemiology of *Listeria monocytogenes* in Europe and the United States. *Infect Genet Evol.* 2015; 35: 172-183. doi: 10.1016/j.meegid.2015.08.008.
39. Butman BT, Plank MC, Durham RJ, Mattingly JA. Monoclonal antibodies which identify a genus-specific *Listeria* antigen. *Appl Environ Microbiol.* 1988; 54(6): 1564-1569.
40. Mukantaev KN, Begaliev A, Inirbai B, Raiymbek G, Kazyken D, Segizbayeva GZh, et al. Production of *Listeria monocytogenes* recombinant antigen p60. *Biotehnologiya. Teoriya i praktika.* 2015; (1): 17-25. doi: 10.11134/btp.1.2015.2 (In Russ.)
41. Grenningloh R, Darji A, Wehland J, Chakarabarty T, Weiss S. Listeriolysin and IrpA are major protein targets of the human humoral response against *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun.* 1997; 65(9): 3976-3980.
42. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 1-11.
43. Egorova IYu, Tsybanova VA. Wild animals as a source of human food toxicoinfection. *Veterinarnaya patologiya.* 2014; (4): 45-49. (In Russ.)
44. Farber JM, Peterkin PI. *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen. *Microbiol Rev.* 1991; 55(3): 476-511.
45. Curiale MS, Lepper W, Robison B. Enzyme-linked immunoassay for detection of *Listeria monocytogenes* in dairy products, seafoods, and meats: collaborative study. *J AOAC Int.* 1994; 77(6): 1472-1489.
46. Ryser ET, Marth EH. *Listeria, listeriosis and food safety*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc; 1999.
47. Pokrovskiy VI, Pak SG, Briko NI, Danilkin BK. *Infectious diseases and epidemiology: textbook*. M.: GEOTAR-Media; 2009.
48. Buchrieser C, Rusniok C, Kunst F, Cossart P, Glaser P. Comparison of the genome sequences of *Listeria monocytogenes* and *Listeria innocua*: clues for evolution and pathogenicity. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003; 35(3): 207-213. doi: 10.1016/S0928-8244(02)00448-0
49. Georgiev VSt. *Opportunistic Infections: Treatment and Prophylaxis*. New Jersey, Totowa: Humana Press; 2003.

Сведения об авторах

Хаптанова Наталья Маркеловна – младший научный сотрудник лаборатории питательных сред, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: khaptanchik@mail.ru <http://orcid.org/0000-0001-8520-4720>

Андреевская Нина Михайловна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-производственного отдела, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru <http://orcid.org/0000-0002-8051-1809>

Лукьянова Светлана Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории питательных сред, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: svetalukeyan@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-3687-1273>.

Коновалова Жанна Анатольевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения обеспечения качества, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru <http://orcid.org/0000-0002-4217-9171>.

Гефан Наталья Геннадьевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделом биологического и технологического контроля, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru <http://orcid.org/0000-0001-9425-2273>.

Остяк Александр Сергеевич – научный сотрудник отдела биологического и технологического контроля, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru <http://orcid.org/0000-0001-9391-6779>.

Токмакова Елена Геннадьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии чумы, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru <http://orcid.org/0000-0002-3416-6602>.

Information about the authors

Natalya M. Khaptanova – Junior Research Officer at the Laboratory of Culture Medium, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, e-mail: khaptanchik@mail.ru <http://orcid.org/0000-0001-8520-4720>

Nina M. Andreevskaya – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Research and Production Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru <http://orcid.org/0000-0002-8051-1809>.

Svetlana V. Lukyanova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Culture Medium, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, e-mail: svetalukeyan@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-3687-1273>.

Zhanna A. Kononova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Department of Quality Control, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru <http://orcid.org/0000-0002-4217-9171>.

Natalya G. Gefan – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Biological and Technological Control, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru <http://orcid.org/0000-0001-9425-2273>.

Aleksandr S. Ostyak – Research Officer at the Department of Biological and Technological Control, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru <http://orcid.org/0000-0001-9391-6779>.

Elena G. Tokmakova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Department of Plague Microbiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru <http://orcid.org/0000-0002-3416-6602>.

Информация о вкладе авторов

Хаптанова Н.М. – поиск и подбор литературных данных, написание обзорной статьи.

Андреевская Н.М. – написание обзорной статьи, оказание консультативной помощи.

Лукьянова С.В. – редактирование статьи после замечаний редакции журнала, проверка статьи на заимствование, оформление статьи в соответствии с новыми требованиями для авторов после повторного её рассмотрения редакцией журнала.

Коновалова Ж.А. – написание обзорной статьи.

Гефан Н.Г. – написание аннотации обзорной статьи, редактирование статьи

Остяк А.С. – поиск статей по теме на английском языке, перевод аннотации и списка литературы

Токмакова Е.Г. – написание обзорной статьи.

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.8

Влияние женского феромона на функциональное состояние молодых мужчин

Литвинова Н.А., Бедарева А.В., Зубрикова К.Ю.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Литвинова Надежда Алексеевна, e-mail: nadyakemsu@mail.ru

Резюме

Проблема и цель. В современных исследованиях показано, что предъявление запаха самок перед заражением самцов вирусом гриппа активирует неспецифическую иммунную реакцию, тем самым защищая самцов мышей от заражения верхних дыхательных путей и снижая их смертность. Однако существует ли подобный адаптивный эффект воздействия женского полового феромона на мужчин, изучено не было. В связи с этим целью данной работы явилось изучение влияния запаха синтетического аналога натурального женского феромона – осмоферина – на функциональное состояние молодых мужчин, часто болеющих острыми респираторными (ОРЗ) и аллергическими заболеваниями.

Методология. Было проведено исследование воздействия осмоферина в течение четырёх недель на психоэмоциональное состояние, концентрацию гормонов (тестостерона, кортизола) и иммуноглобулинов (sIgA, общий IgG), процентное соотношение лейкоцитов в крови и индивидуальный запах юношей, более 4 раз в год болеющих ОРЗ или имеющих аллергическое заболевание. В исследовании приняли участие 117 юношей в возрасте 19–23 лет. Ольфакторное тестирование индивидуальных запаховых образцов юношей проводилось девушками (n = 32) в возрасте 18–22 лет.

Результаты. Было установлено, что женский феромон оказывает положительное влияние на функциональное состояние мужчин с различным состоянием иммунитета. Однако действие его обусловлено патогенезом заболевания. Применение осмоферина у мужчин со сниженным иммунитетом приводит к повышению активности, улучшению настроения, снижению тревожности, стабилизации уровня тестостерона. У мужчин с аллергическими заболеваниями такого эффекта не обнаружено. Но выявлено статистически значимое снижение содержания эозинофилов в 2 раза, что косвенно указывает на снижение активности отсроченной фазы аллергических реакций немедленного типа.

Заключение. Иммунная система функционирует по своим внутренним закономерностям и программам. Однако её деятельность в интересах целого организма интегрируется и регулируется нервной и эндокринной системами. Следовательно, модулирующее влияние на функцию иммунной системы можно оказывать опосредованно через предъявление феромонов.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, аллергические заболевания, осмоферин, гормоны, иммуноглобулины, лейкоцитарная формула

Для цитирования: Литвинова Н.А., Бедарева А.В., Зубрикова К.Ю. Влияние женского феромона на функциональное состояние молодых мужчин. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 50-58. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.8.

The Effect of Female Pheromone on the Functional State of Young Men

Litvinova N.A., Bedareva A.V., Zubrikova K.Yu.

Kemerovo State University (ul. Krasnaya 6, Kemerovo 650000, Russian Federation)

Corresponding author: Nadezhda A. Litvinova, e-mail: nadyakemsu@mail.ru

Abstract

Introduction. Modern studies show that the presentation of smell of female mice before male mice infection with the influenza virus activates non-specific immune response which protects male mice from infection of the upper respiratory tract and reducing their mortality. However the researches have not studied the adaptive effect of female sexual pheromone on men. The aim of this work was to study the effect of odor of synthetic analogue of natural female pheromone (Osmopherine) on the functional state of young men often suffering from acute respiratory infections (ARI) and allergic diseases.

Materials and methods. We studied four-week effect of Osmopherine on the psycho-emotional state, the concentration of hormones (testosterone, cortisol) and immunoglobulins (sIgA, total IgG), the percentage of leukocytes in the blood and the individual smell of young men, who have ARI more than 4 times a year or an allergic disease. The study involved 117 boys aged 19–23 years. Olfactory testing of individual odor samples of young men was carried out by young women (n = 32) aged 18–22 years.

Results. It was found that female pheromone has a positive effect on the functional state of men with different immune systems. However its effect is caused by the pathogenesis of the disease. Application of Osmopherine in men

with reduced immunity causes an increased activity, improved mood, reduced anxiety and stabilized testosterone level. Men with allergic diseases did not have the same effect. A significant 2 times decrease in the content of eosinophils was found, which indirectly indicates the decrease in the activity of the delayed phase of allergic reactions of immediate type.

Conclusion. *The immune system functions according to its internal laws and programs. However its activity for the benefit of the whole body is integrated and regulated by the nervous and endocrine systems. Therefore modulating effect on the functioning of the immune system can be mediated through the presentation of pheromones.*

Key words: *acute respiratory diseases, allergic diseases, osmopherine, hormones, immunoglobulins, leukocyte formula*

For citation: Litvinova N.A., Bedareva A.V., Zubrikova K.Yu. The effect of female pheromone on the functional state of young men. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 50-58. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.8.

Существует много факторов эндогенного и экзогенного характера, приводящих к снижению защитных сил организма и возникновению заболеваний. Известно, что характер и сила иммунного ответа зависит от пола индивидуума. По сравнению с женщинами, мужчины чаще болеют и тяжело переносят бактериальные, вирусные, грибковые и паразитарные инфекции. Это проявляется в менее устойчивом иммунном ответе на наличие инфекций и вакцинацию [1]. Объясняется подобное явление иммунодепрессивным влиянием андрогенов [2, 3]. В условиях плохой экологической обстановки, смены сезонов года и постоянных стрессов повышается значимость эмоционального состояния и уровня иммунной защиты организма человека.

В начале XXI века появилось большое количество работ, в которых показано влияние запаха половых феромонов на изменение свойств иммунной системы мышей [4]. У самцов мышей, которым предъявляли запах самок, усиливался спонтанный синтез иммуноглобулинов, а также уменьшалась смертность от ранений в результате столкновений с соседями по клетке. Оказалось, что запах самок усиливает в крови самцов синтез тромбоцитов, тем самым активируя процесс свёртываемости крови. В исследованиях Е.А. Литвиновой показано, что предъявление запаха самок перед заражением самцов вирусом гриппа активирует неспецифическую иммунную реакцию, тем самым защищая самцов мышей от заражения верхних дыхательных путей и снижая их смертность [5].

Влияние половых феромонов на организм человека до конца не изучено. Однако существуют исследования, которые показывают, что женские феромоны могут оказывать значительные воздействия на эмоциональное и физическое состояние пожилых мужчин, снижая концентрацию кортизола и повышая уровень тестостерона [6].

Обучение студентов естественно-научного профиля связано не только с аудиторными занятиями, но и с полевой практикой. Одной из наиболее распространённых причин снижения посещаемости аудиторных занятий студентами является болезнь. В зимний период обучающиеся чаще всего болеют острыми респираторными заболеваниями. Одной из наиболее распространённых причин отсутствия студентов данного профиля на летней практике являются аллергические заболевания. Для устранения подобных проблем в процессе обучения мы исследовали воздействие женских феромонов на физиологическое состояние юношей-студентов естественно-научного профиля.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния запаха феромона Osmopherine – синтетического аналога натурального женского феромона

– на функциональное состояние молодых мужчин, часто болеющих ОРЗ, и мужчин с аллергическими заболеваниями. Работа поддержана грантами: грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 16-34-00691 мол_а и научным внутривузовским грантом КемГУ-2017.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследования 117 юношей-добровольцев из числа студентов университета естественно-научного профиля (19–23 лет) проводились на базе лаборатории «Этология человека» Кемеровского государственного университета. Всем юношам было предложено заполнить анкету, разработанную в нашей лаборатории, которая содержала вопросы, связанные с образом жизни, половым опытом и наличием постоянных сексуальных отношений у участников исследования, влияющих на восприятие запахов [7, 8]. По результатам проведённого анкетирования все юноши были разделены на группы: по половому опыту – лица, имеющие постоянного полового партнёра, и лица, не имеющие постоянного партнёра; по состоянию здоровья – часто (более 4 раз в год) болеющие острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), страдающие аллергией и не имеющие хронических и острых заболеваний в течение года. Аллергические заболевания в основном были представлены ринитом, поллинозом и крапивницей, которые характеризуются протеканием воспалительных процессов реактивного типа [9]. Для изучения воздействия половых феромонов юношам с аллергическими реакциями и часто болеющим ОРЗ, в течение месяца предъявляли запах осмоферина. Осмоферин является коммерциализированным синтетическим аналогом женского феромона копулина, изготовленного Европейской лабораторией и распространяемого на территории России фирмой Parfume-Prestige M (ООО «АртБьюти»). В соответствии с информацией, предоставляемой компаниями, данное вещество состоит преимущественно из производных изовалериановой и масляной кислоты [10].

Перед началом проведения исследований у всех испытуемых был определён порог чувствительности к запахам по методике T. Hummel (2007) «Sniffin' Sticks» и оценена их индивидуальная чувствительность к запаху осмоферина [11].

Самая низкая концентрация осмоферина, которую распознавали юноши, составила 0,008%-й раствор. Пороговую концентрацию осмоферина добавили в крем на основе силиконового масла в соотношении 1:9 в соответствии с методикой, предложенной японскими учёными [6]. В дальнейшем юноши, часто болеющие ОРЗ и имеющие аллергические заболевания, в течение 4 недель ежедневно наносили на поверхность кожи перед

верхней губой либо крем с феромоном, либо только крем, т. е. «плацебо».

Обследование юношей, более 4 раз в год болеющих ОРЗ, проводилось зимой; обследование юношей, имеющих аллергические заболевания, – весной. У всех испытуемых перед началом и после второй, третьей и четвертой недели исследования оценивали психоэмоциональное состояние с использованием тестов САН и Спилберга – Ханина, методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию гормонов (тестостерона, кортизола) и иммуноглобулинов (sIgA, общий IgG), проводили оценку процентного соотношения лейкоцитов в крови, а также сбор индивидуальных запаховых проб.

В конце исследования проводилось ольфакторное тестирование индивидуальных запаховых образцов юношей реципиентами. В качестве реципиентов выступали девушки ($n = 32$) в возрасте 18–22 лет.

Перед проведением ольфакторного тестирования запаховые образцы хранились при температуре -20°C , так как известно, что замораживание и размораживание не оказывает влияния на восприятие качества запахов [12]. За 2 часа до начала исследования образцы пота доставали из морозильной камеры, затем снова туда помещали [13]. Чтобы снизить влияние посторонних запахов на образцы, всех доноров и реципиентов просили перед исследованием не курить, не пить алкоголь, не есть острую и сильно пахнущую пищу, так как эти вещества могут изменить индивидуальный запах [14], а также не использовать ароматизированные гели для душа, дезодоранты и парфюмерию.

На каждом этапе исследования была собрана слюна для определения гормонов и иммуноглобулинов. Образцы слюны были центрифугированы на скорости 3000 об./мин в течение 15 мин. По 1 мл каждого образца помещались в пробирки фирмы Eppendorf и хранились при температуре -20°C . В образцах иммуноферментным методом с помощью коммерческого набора (Стероид ИФА-кортизол и Стероид ИФА-тестостерон; «Хема-Медика», Москва, Россия), обладающего достаточной чувствительностью, определяли содержание тестостерона и кортизола.

Оценка силы, привлекательности и ассоциации запахов проводилась по методике, предложенной нами в предыдущих работах [15].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica for Windows 6.0. В работе использовали двухфакторный дисперсионный анализ, t-критерий Стьюдента (для данных, имеющих нормальное распределение) и U-критерий Манна – Уитни (для данных, имеющих асимметричное распределение), чтобы сравнить между собой группы, в которых использовались осмоферин и плацебо.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведённых исследований было установлено, что юноши, имеющие постоянные отношения с девушкой, реже болеют острыми респираторными и аллергическими заболеваниями ($F_{1,112} = 22,2; p < 0,0001$ и $F_{1,112} = 60,9; p < 0,0001$ соответственно) и имеют более приятный индивидуальный запах (рис. 1).

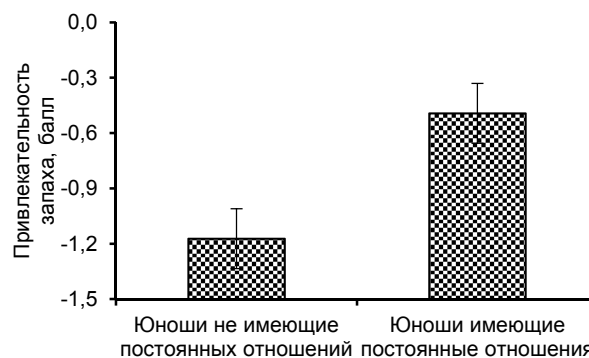


Рис. 1. Привлекательность запаха юношей, имеющих постоянные отношения с одной девушкой и не имеющих постоянных отношений ($p < 0,001$; t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони).

Fig. 1. The attractiveness of the odor of young men having permanent relationship with one girl, and of young men not having a permanent relationship ($p < 0.001$; Student t-test with Bonferroni correction).

Как следует из представленных данных (рис. 2), девушки на интуитивном уровне выбирают запахи здоровых молодых мужчин, предпочитая их больным ($F_{3,2140} = 28,9; p < 0,0001$).

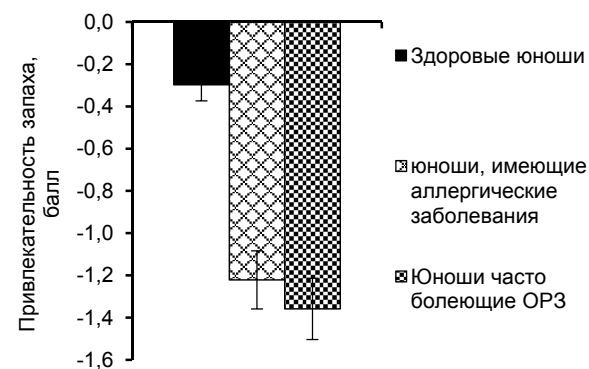


Рис. 2. Привлекательность индивидуального запаха здоровых юношей и юношей, имеющих заболевания: *** – $p < 0,0001$ (LSD-тест).

Fig. 2. The attractiveness of individual odor of healthy young men and of young men having diseases: *** – $p < 0.0001$ (LSD-test).

Влияние осмоферина на мужчин, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями

В исследовании, опубликованном нами ранее, были проанализированы индивидуальные особенности юношей, болеющих острыми респираторными заболеваниями [16]. Одной группе юношей было предложено в течение четырёх недель ежедневно наносить на верхнюю губу крем, содержащий вазелин и осмоферин, второй группе – крем без осмоферина.

Анализ средних значений балла привлекательности запаха показал, что ольфакторная привлекательность молодых мужчин в результате использования женского феромона статистически значимо повысилась (рис. 3).

Установлено, что на балл привлекательности индивидуального запаха юношей до начала исследования влияло наличие у них хронических заболеваний ($Z = -3,39; p = 0,0006$). Причём после окончания исследования у юношей, использующих крем с осмоферином (вторая группа), хронические заболевания перестали влиять на оценки привлекательности их запаха для девушек ($Z = -0,64; p = 0,52$), в отличие от юношей, использовавших крем без

феромонов ($Z = -4,72; p < 0,0001$). Возможно, это связано с улучшением физиологического состояния юношей второй группы и отсутствием у них в период обследования ОРЗ.

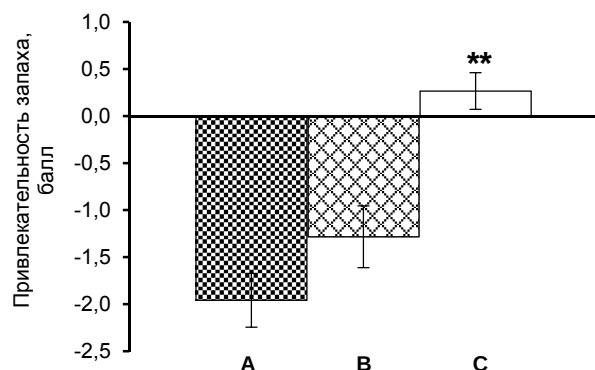


Рис. 3. Средняя оценка привлекательности образцов запаха юношей до применения осмоферина (А), первой (В) и второй (С) групп юношей после применения осмоферина: ** – $p < 0,001$ (LSD-тест), по сравнению другими запахами.

Fig. 3. Average assessment of the attractiveness of young men odor samples before the application of Osmopherine (A), and of young men of first (B) and second (C) groups after application of Osmopherine: ** – $p < 0,001$ (LSD test) compared to other odors.

До проведения исследования молодые мужчины характеризовались средним уровнем самочувствия и настроения, низким уровнем активности, средней интенсивностью и устойчивостью концентрации внимания. У них преобладали процессы возбуждения, и 50 % юношей имели хронические заболевания верхних дыхательных путей, кроме острых форм.

Было установлено, что юноши, использующие в течение месяца крем с женским феромоном, не болели в этот период ОРЗ, по сравнению с противоположной группой. У

всех мужчин снизился уровень ситуативной тревожности, произошло улучшение настроения и повышение активности в полтора раза, в отличие от группы юношей, не использовавших феромон (табл. 1). Полученные данные согласуются с работой А. Тамагавы (2008), в которой показано улучшение физиологического состояния и повышение активности у пожилых мужчин после применения в течение 5 недель осмоферина [6].

Статистически значимого изменения концентрации тестостерона и секреторного иммуноглобулина (sIgA) у молодых мужчин в ответ на использование крема с феромонами не наблюдалось. Средние значения данных показателей были в пределах общепринятой нормы (табл. 2).

Однако при детальном индивидуальном анализе установлено, что у мужчин после применения осмоферина происходит стабилизация уровня тестостерона: снижение очень высоких концентраций и повышение очень низких (рис. 4). У юношей первой группы такого эффекта не наблюдалось, уровень тестостерона ни у одного участника не изменился.

Вероятно, через стабилизацию уровня андрогена идёт опосредованное влияние на иммунитет организма. Например, в исследовании D. Furman (2014) показано, что у мужчин с высоким уровнем тестостерона наблюдается низкий иммунный ответ на антитела сезонной вакцины против гриппа [17]. Такая стабилизация уровня андрогенов и её косвенное влияние на иммунный ответ проявляются на качественных характеристиках запаха подмышечного пота мужчин.

Влияние осмоферина на функциональное состояние мужчин, имеющих аллергические заболевания

Аллергические заболевания – это широко распространённые патологии многофакторной природы.

Таблица 1
Концентрация тестостерона и секреторного иммуноглобулина в слюне у мужчин до и после применения осмоферина
Table 1
Concentration of testosterone and secretory immunoglobulin in men's saliva before and after application of osmopherine

Гормоны	До применения осмоферина (n = 20)	Через 2 недели (n = 10)	Через 4 недели (n = 10)
Тестостерон, нмоль/л	1,06 ± 0,16	0,95 ± 0,17	0,86 ± 0,07
Секреторный IgA, мкг/мл	170 ± 35	200 ± 46	154 ± 36

Примечание. Нормальные значения тестостерона – 0,2–1,16 нмоль/л, секреторного иммуноглобулина – 57–260 мкг/мл в слюне.

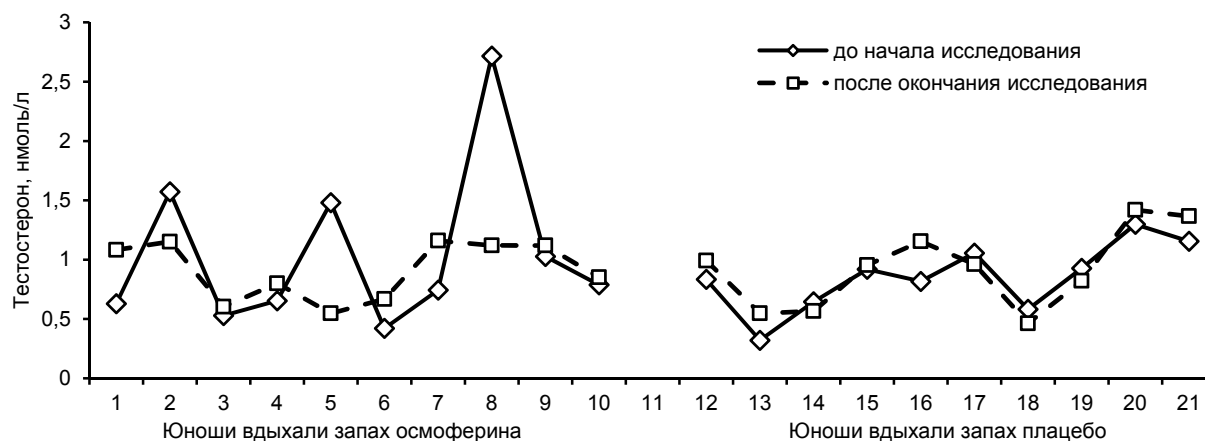


Рис. 4. Индивидуальное изменение уровня тестостерона у юношей, вдыхавших запах осмоферина и плацебо до и после исследования.
Fig. 4. Individual change in testosterone levels in young men of the first and second groups before and after the application of osmopherine.

Основой патогенеза является воспаление, связанное с взаимодействием лимфоцитов, дендритных клеток, эозинофилов и базофилов [18]. Клинические различия аллергических болезней связаны с анатомическими и гистологическими участками развития воспаления. Однако для всех аллергических заболеваний характерна общность механизмов аллергического воспаления.

В исследовании принимали участие 17 молодых мужчин, имеющих аллергические заболевания в возрасте от 18 до 24 лет. В основном у этих мужчин аллергические заболевания представлены аллергическим ринитом, поллинозом и крапивницей. Группа этих заболеваний характеризуется протеканием аллергических процессов реактивного типа [9]. Юноши не имели других хронических заболеваний. Данные молодые мужчины характеризовались высоким уровнем самочувствия и настроения, средним уровнем активности, умеренной личностной и ситуативной тревожностью. Для них была характерна уравновешенность процессов возбуждения и торможения. Эти юноши относились к экстравертированному типу людей с высоким уровнем нейротизма.

После проведения исследования не обнаружено статистически значимых отличий в изменении уровня самочувствия активности и настроения, уровня личностной и ситуативной тревожности.

Анализ средних значений балла привлекательности запаха показал, что ольфакторная привлекательность молодых мужчин первой и второй групп в результате использования женского феромона не изменилась. Статистически значимых отличий по баллу привлекательности между этими группами также не обнаружено (табл. 2).

До проведения исследования все мужчины, имеющие аллергические заболевания, характеризовались низким уровнем тестостерона, кортизола и общего иммуноглобулина (IgG) в слюне относительно нормальных значений. Уровень секреторного иммуноглобулина (sIgA) соответствовал норме, но имел большой разброс относительно индивидуумов в выборке (табл. 3).

Пониженный уровень кортизола (ниже нормы) может быть последствием течения самого аллергического заболевания. Известно, что у многих аллергических больных проявляются признаки патологии вегетативной нервной системы. Многими учёными были выдвинуты предположения о том, что парасимпатикотония способствует, а симпатикотония тормозит развитие аллергических реакций [19, 20, 21]. Однако анализ клинической картины аллергических заболеваний указывает на роль локальной дистонии обоих отделов вегетативной нервной системы. Влияние нервной системы в развитии аллергических реакций проявляется через активацию желез внутренней секреции, центры которых расположены в гипоталамусе. Аллергические реакции вызывают активацию гипоталамо-надпочечниковой системы. Эта реакция неспецифична, является реакцией на повреждение [9]. Повторное обострение аллергических процессов приводит к истощению этой системы. Поэтому у больных с длительно протекающими аллергическими заболеваниями всегда выявляется определённая степень недостаточности коры надпочечников [9].

Низкий уровень тестостерона обоснован процессом течения самой аллергической реакции. Роль половых гормонов в развитии и течении аллергических процессов подтверждена экспериментальными исследованиями на мышах. Например, показано, что удаление половых желез у самцов и самок мышей стимулирует развитие аллергических реакций замедленного типа. Клинические наблюдения у людей указывают на то, что при длительно протекающих аллергических заболеваниях у мужчин часто выявляется импотенция, а у женщин развиваются различные варианты нарушения функций яичников [9].

Класс иммуноглобулинов G самый обширный и считается основной группой антител, обеспечивающих организму вторичный иммунитет. Пониженный уровень этих антител указывает на ослабление иммунной защиты в результате истощения ресурсов организма при длительно протекающих аллергических процессах и на предрасположенность к инфекционным заболеваниям.

Таблица 2
Ольфакторная привлекательность мужчин первой и второй групп в зависимости от этапа применения осмоферина
Table 2
Olfactory attractiveness of men of the first and second groups depending on the stage of application of Osmopherine

Этап исследования	Первая группа (n = 8)	Вторая группа (n = 9)	t-критерий Стьюдента
До применения осмоферина	-0,72 ± 0,31	-0,32 ± 0,29	T = 0,94; p = 0,35
После применения осмоферина в течение месяца	-1,17 ± 0,39	-0,44 ± 0,31	T = 1,47; P = 0,14
t-критерий Стьюдента	T = 0,9; p = 0,37	T = 0,28; p = 0,78	

Таблица 3
Концентрация гормонов и иммуноглобулинов в слюне у мужчин с аллергическими заболеваниями до и после применения осмоферина
Table 3
Concentration of hormones and immunoglobulins in saliva of men with allergic diseases before and after application of Osmopherine

Показатели	До применения осмоферина (n = 17)	Через 4 недели		Норма
		первая группа (n = 8)	вторая группа (n = 9)	
Кортизол, нг/мл	0,76 ± 0,17	0,59 ± 0,11	0,97 ± 0,18	2,8–7,7
Тестостерон, нмоль/л	0,2 ± 0,07	0,06 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,2–1,16
Секреторный иммуноглобулин (sIgA), мкг/мл	123,14 ± 31,21	92,74 ± 70,5	100,8 ± 49,5	57–260
Общий иммуноглобулин (IgG),	6,05 ± 0,95	3,37 ± 0,8	6,97 ± 2,7	9,1–20,1

Примечание. Статистически значимых отличий не выявлено.

Лейкоцитарная формула мужчин с аллергическими заболеваниями до и после применения осмоферина

Таблица 4

Table 4

Leukocyte formula of men with allergic diseases before and after the application of Osmopherine

Показатели	До применения осмоферина (n = 17)	Через 4 недели		Норма
		первая группа (n = 8)	вторая группа (n = 9)	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	55,94 ± 1,69	61,17 ± 2,52	57,38 ± 2,88	47–67
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,5 ± 0,41	1,6 ± 0,24	2,5 ± 0,63	2–4
Лимфоциты, %	33,69 ± 1,85	28,6 ± 1,6	32,25 ± 2,63	25–35
Моноциты, %	4,13 ± 0,44	4,6 ± 0,51	4,9 ± 0,52	2–6
Базофилы, %	0,25 ± 0,14	0,2 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0–1
Эозинофилы, %	3,8 ± 0,47	1,6 ± 0,24	2,75 ± 0,41	0,5–5

Примечание. Статистически значимых отличий не выявлено.

Статистически значимых отличий средних значений показателей эндокринного и иммунного статуса после применения осмоферина на протяжении 4 недель не выявлено (табл. 3).

Лейкоцитарная формула мужчин, имеющих аллергические заболевания, до и после применения осмоферина соответствует норме (табл. 4). Эозинофилия – типичное состояние для аллергического воспаления.

Анализ процентного соотношения лейкоцитов в крови мужчин до и после применения осмоферина не выявил статистически значимых отличий, кроме количества эозинофилов (рис. 5). На 3-м и 4-м этапах (неделях) применения осмоферина наблюдается статистически значимое снижение эозинофилов в крови практически в 2 раза. Изменение количества эозинофилов указывает на снижение активности отсроченной фазы аллергических реакций немедленного типа в результате уменьшения количества вторичных медиаторов [9].

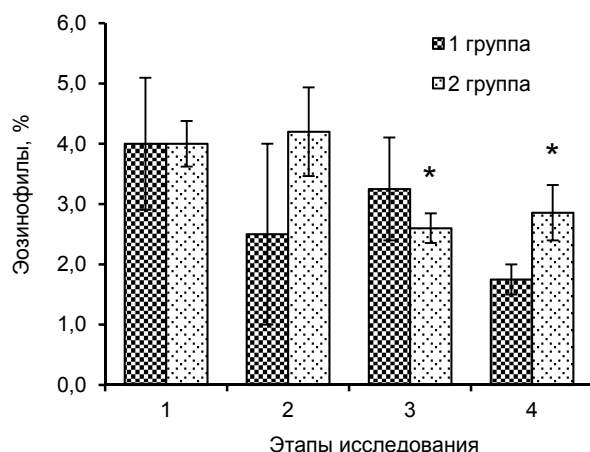


Рис. 5. Количество эозинофилов в крови у мужчин с аллергическими заболеваниями на разных этапах исследования: * – статистически значимые отличия от 2-го этапа исследования при $p < 0,05$ (LSD-тест).

Fig. 5. Number of eosinophils in the blood of men with allergic diseases at different stages of the study: * – statistically significant differences from the second stage of the study ($p < 0.05$; LSD test).

Таким образом, женский феромон оказывает положительное влияние на функциональное состояние мужчин с различным состоянием иммунитета. Однако действие его обусловлено патогенезом заболевания. Например, применение осмоферина у мужчин со сниженным имму-

нитетом (часто болеющих ОРЗ) приводит к повышению активности, улучшению настроения, снижению тревожности, стабилизации уровня тестостерона. У мужчин с аллергическими заболеваниями такого эффекта не обнаружено, но выявлено статистически значимое снижение содержания эозинофилов в 2 раза, что косвенно указывает на снижение активности отсроченной фазы аллергических реакций немедленного типа.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Существенный вклад в поведенческую защиту от инфекционных заболеваний у животных вносит их способность распознавать запах заражённых конспецификов [22]. Причём данное поведение животных связано с изменением запаха тела в результате активации неспецифической иммунной системы [18]. Для человека, как и для многих других видов млекопитающих, хемосигналы играют значительную роль в социальном взаимодействии [15, 23, 24, 25]. В настоящее время запахи рассматривают как дополнительный сигнальный фактор, формирующий сексуальные мотивации [26, 27, 28]. Способность человека распознавать наличие инфекционного заболевания посредством хемосигналов практически не изучена, однако современные исследования указывают на то, что люди могут диссоциировать запахи больных и здоровых людей [29]. В большинстве случаев запах больного человека характеризуется как нездоровый и неприятный, вызывающий отвращение. Изменение запаха тела заключается в том, что формируется «сигнал болезни», отражающий врождённую иммунную реакцию и активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [30, 31]. Привлекательность запаха может сигнализировать об иммунной устойчивости организма [32]. Избегание инфекции является важнейшей движущей силой полового отбора [2, 3, 33]. В настоящем исследовании выявлено, что инфекционный статус мужчин-доноров запаховых образцов вносит определённый вклад в формирование их индивидуального запаха ($F_{2,62} = 4,13$; $p = 0,02$). Когда же речь идёт о распознавании больных индивидуумов, запахи прочитываются как комплексный сигнал. Известно, что аксиальные запахи не являются простыми побочными продуктами метаболизма. Они формируются сложным взаимодействием между специфическими железами, секретлируемыми аминокислотными конъюгатами высокоспецифических одорантов и селективными ферментами, присутствующими в микроорганизмах, колонизирующих нашу кожу [34]. Предположительно наличие заболевания приводит к продукции больными особями

летучих компонентов с аттрактивными и репеллентными свойствами, оказывая иммуносупрессивное воздействие на интактных особей [35].

Действительно, в нашем случае было обнаружено репеллентное влияние запаха мужчин, часто болеющих остро респираторными заболеваниями, что объясняется формированием «сигнала болезни», отражающего активацию системы врождённого иммунитета [29].

В настоящем исследовании установлено, что применение женского феромона – осмоферина – в течение месяца молодыми людьми со сниженным иммунитетом (часто болеющими ОРЗ) привело к увеличению их ольфакторной привлекательности, по сравнению с контрольной группой и состоянием до применения феромона. У этих мужчин статистически значимо снизился уровень ситуативной тревожности, произошло улучшение настроения и повышение активности в полтора раза, в отличие от контрольной группы. Полученные данные согласуются с работой А. Тамагавы (2008), в которой показано улучшение физиологического состояния и повышение активности у пожилых мужчин после применения осмоферина в течение 5 недель [6]. У исследуемых мужчин при применении осмоферина происходит стабилизация уровня тестостерона в слюне: снижение очень высоких концентраций и повышение очень низких. Во многих работах показано увеличение тестостерона и снижение кортизола в слюне у мужчин в результате воздействия женских феромонов – копулинов [6]. Известно, что существует взаимосвязь привлекательности запаха подмышечного пота с концентрацией тестостерона в слюне. Запах мужчин с низким и высоким уровнем тестостерона оценивается как непривлекательный. Высокие оценки субъективной привлекательности девушки выставляют запаховым образцам мужчин с уровнем тестостерона, соответствующим нормальным значениям. В нашем случае группа исследуемых мужчин в среднем характеризовалась концентрацией тестостерона, соответствующей норме, и повышение уровня андрогенов привело бы к уменьшению ольфакторной привлекательности, что биологически нецелесообразно.

Кроме того, стабилизация уровня тестостерона, является косвенным показателем улучшения иммунного ответа. Известно, что андрогены обладают иммунодепрессивным влиянием [2, 3]. Например, в исследовании D. Furman (2014) показано, что у мужчин с высоким уровнем тестостерона наблюдается низкий иммунный ответ на антитела сезонной вакцины против гриппа.

У молодых мужчин с аллергическими заболеваниями применение осмоферона не привело к изменению уровня самочувствия активности и настроения, уровня личностной и ситуативной тревожности. Анализ средних значений балла привлекательности запаха показал, что ольфакторная привлекательность молодых мужчин в результате использования женского феромона не изменилась.

Однако после воздействия феромона снизился уровень эозинофилов. Данное изменение указывает на снижение активности отсроченной фазы аллергических реакций немедленного типа в результате уменьшения количества вторичных медиаторов [9].

Отсутствие изменений ольфакторной привлекательности у молодых мужчин с аллергическими заболеваниями связано с этиологией самой аллергии. Аллергические заболевания – это широко распространённые патологии многофакторной природы. Для всех аллергических за-

болеваний характерна общность механизмов – аллергического, связанного с взаимодействием лимфоцитов, дендритных клеток, эозинофилов и базофилов [18]. Аллергические заболевания имеют наследственную основу. Чаще всего они проявляются в виде атопии – врождённой индивидуальной или семейной тенденции к продукции повышенного уровня IgE в ответ на малые дозы аллергенов – и развития типичных симптомов заболеваний [37]. Современные исследования указывают на наличие генов аллергического воспаления [38]. В настоящее время установлены синтропные гены бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита, поллиноза, пищевой и лекарственной аллергии, крапивницы и уровня IgE: TNF, IL13, IL4, IL4R, TGFβ1, MS4A2, HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DQA1, CD14 и другие [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, женский феромон оказывает воздействие на психоэмоциональное состояние молодых мужчин, активирует гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему через нормализацию уровня андрогенов. Степень и характер воздействия феромона связаны с изначальным состоянием иммунной системы. Иммунная система функционирует по своим внутренним закономерностям и программам. Однако её деятельность в интересах целого организма интегрируется и регулируется нервной и эндокринной системами. Следовательно, модулирующее влияние на функцию иммунной системы можно оказывать опосредованно через них, что можно осуществить, через предьявление феромонов (улучшение психоэмоционального состояния юношей, стабилизация уровня тестостерона и снижение уровня эозинофилов).

Работа поддержана внутривузовским научным грантом программы развития КемГУ и грантом РФФИ № 16-34-00691 мол_а

ЛИТЕРАТУРА

1. Klein SL, Poland GA. Personalized vaccinology: One size and dose might not fit both sexes. *Vaccine*. 2013; 31(23): 2599-2600. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.02.070.
2. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmun*. 2012; 38(2-3): 282-291. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.013.
3. Sakiani S, Olsen NJ, Kovacs WJ. Gonadal steroids and humoral immunity. *Nat Rev Endocrinol*. 2013; 9: 56-62. doi: 10.1038/nrendo.2012.206.
4. Мошкин М.П., Герлинская Л.А., Евсиков В.И. Иммунная система и реализация поведенческих стратегий размножения при паразитарных стрессах. *Журнал общей биологии*. 2003; 64(1): 23-44.
5. Litvinova EA, Goncharova EP, Zaydman AM, Zenkova MA, Moshkin MP. Female scent signals enhance the resistance of male mice to influenza. *PLoS One*. 2010; 5(3): e9473. doi: 10.1371/journal.pone.0009473.
6. Tamagawa A, Gerlinskaya LA, Nagatomi R, Moshkin MP. Female pheromone and physical exercise improve endocrine status in elderly Japanese men. *Anti-Aging Medicine*. 2008; 5(6): 57-62. doi: https://doi.org/10.3793/jaam.5.57.
7. Бедарева А.В., Иванов В.И., Литвинова Н.А., Могилина А.А., Зубрикова К.Ю. Особенности юношей с низкой и высокой чувствительностью к запахам противоположного пола. *Вестник Томского государственного университета. Биология*. 2011; 2(14): 65-72.
8. Litvinova NA, Bulatova OV, Traskovsky VV, Zubrikova KY. Differences in brain activity during olfactory testing of female body odors between young men with and without sexual experience. *Hum Physiol*. 2017; 43(3): 345-352. doi: 10.1134/S0362119717020116.

9. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. *Аллергические заболевания*. М.: Медицина; 1991.
10. Kirk-Smith M, Booth D, Canol D, Davies P. Human sexual attitudes affected by androstenol. *Res Comm Psychol Psychiatr Behav*. 1978; 3(4): 379-384.
11. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the 'Sniffin' sticks' including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007; 264(3): 237-243. doi: 10.1007/s00405-006-0173-0.
12. Lenochova P, Roberts SC, Havlicek J. Methods of human BO sampling: the effect of freezing. *Chem Senses*. 2008. 34(2): 127-138. doi: <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn067>.
13. Allen C, Havlicek J, Roberts SC. Effect of fragrance use on discrimination of individual body odor. *Front Psychol*. 2015; 6: 1115. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01115.
14. Fialová J, Roberts SC, Havlicek J. Consumption of garlic positively affects hedonic perception of axillary body odour. *Appetite*. 2016; 97(1): 8-15. doi: 10.1016/j.appet.2015.11.001.
15. Мошкин М.П., Литвинова Н.А., Бедарева А.В., Бедарев М.С., Литвинова Е.А., Герлинская Л.А. Запах как элемент субъективной оценки привлекательности юношей и девушек. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2011; 47(1): 62-72.
16. Литвинова Н.А., Бедарева А.В., Зубрикова К.Ю., Разоренова Ю.Ю., Кучко Т.И. Влияние женского феромона на уровень здоровья и функциональное состояние юношей. *Вестник Кемеровского государственного университета*. 2014; 3(3): 16-20. doi: 10.21603/2078-8975-2014-3-16-20.
17. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 370(11): 997-1007. doi: 10.1056/NEJMoa1315226.
18. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev*. 2011; 242(1): 31-50. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01020.x.
19. Корнева Е.К., Клименко В.М., Шхимек В.К. *Нейрогуморальное обеспечение иммунного гомеостаза*. Л.: Наука; 1978.
20. Lissoni P, Rovelli F, Vigorè L, Messina G, Lissoni A, Porro G, et al. How to monitor the neuroimmune biological response in patients affected by immune alteration-related systemic diseases. *Psychoneuroimmunology. Methods in Molecular Biology*. NY: Humana Press; 2018; 1781: 171-191. doi: 10.1007/978-1-4939-7828-1_10.
21. Song J, Tanida M, Shibamoto T, Zhang T, Wang M, Kuda Y, et al. The role of lumbar sympathetic nerves in regulation of blood flow to skeletal muscle during anaphylactic hypotension in anesthetized rats. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0150882. doi: 10.1371/journal.pone.0150882 2016.
22. Kavaliers M, Choleris E, Agmo A, Braun WJ, Colwell DD, Muglia LJ, et al. Inadvertent social information and the avoidance of parasitized male mice: A role for oxytocin. *Proceeding of the National Academy of Sciences of USA*. 2006; 10: 4293-4298. doi: 10.1073/pnas.0600410103.
23. Bhutta MF. Sex and the nose: human pheromonal responses. *J RSoc Med*. 2007; 100(6): 268-274. doi: 10.1177/014107680710000612.
24. Gaby JM, Zayas V. Smelling is telling: human olfactory cues influence social judgments in semi-realistic interactions. *Chem Sens*. 2017; 42: 405-418. doi: 10.1093/chemse/bjx012.
25. Oren C, Shamay-Tsoory SG. Preliminary evidence of olfactory signals of women's fertility increasing social avoidance behavior towards women in pair-bonded men. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 11056. doi: 10.1038/s41598-017-11356-0.
26. Grammer K, Fink B, Neave N. Human pheromones and sexual attraction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 118(2): 135-142. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.08.010.
27. Hanser HI, Faure P, Robert-Hazotte A, Artur Y, Duchamp-Viret P, Coureaud G, et al. Odorant-odorant metabolic interaction, a novel actor in olfactory perception and behavioral responsiveness. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 10219. doi: 10.1038/s41598-017-10080-z.
28. White TL, Cunningham C. Sexual preference and the self-reported role of olfaction in mate selection. *Chem Percept*. 2017; 10(1-2): 31-41. doi: 10.1007/s12078-017-9223-9.
29. Olsson MJ, Lundström JN, Kimball BA, Gordon AR, Karshikoff B, Hosseini N, et al. The scent of disease: human body odor contains an early chemosensory cue of sickness. *Psychol Sci*. 2014; 25(3): 817-823. doi: 10.1177/0956797613515681.
30. Grigoleit JS, Kullmann JS, Wolf OT, Hammes F, Wegner A, Jablonowski S, et al. Dose-dependent effects of endotoxin on neurobehavioral functions in humans. *PLoS One*. 2011; 6(12): e28330. doi: 10.1371/journal.pone.0028330.
31. Neto MF, Nguyen QH, Marsili J, McFall SM, Voisine C. The nematode *Caenorhabditis elegans* displays a chemotaxis behavior to tuberculosis-specific odorants. *J Clin Tubercul Other Mycobacterial Dis*. 2016; 4: 44-49. doi: 10.1016/j.jctube.2016.06.001.
32. Oberzaucher E, Grammer K. Immune reactivity and attractiveness. *Gerontology*. 2010; 56(6): 521-524. doi: 10.1159/000265559.
33. Heil M. Host manipulation by parasites: cases, patterns, and remaining doubts. *Front Ecol Evol*. 2016; 4: 80. doi: 10.3389/fevo.2016.00080.
34. Vyas A. Parasite-augmented mate choice and reduction in innate fear in rats infected by *Toxoplasma gondii*. *J Exp Biol*. 2013; 216(1): 120-126. doi: 10.1242/jeb.072983.
35. Milinski M, Croy I, Hummel T, Boehm T. Reply to a human chemosensory modality to detect peptides in the nose? *Proc R Soc B*. 2014; 281: 20132816. doi: 10.1098/rspb.2013.2816.
36. Суринов Б.П., Исаева В.Г., Карпова Н.А. Иммунизирующая хемосигнализация у животных при вторичных иммунодефицитных состояниях. *Доклады Академии наук*. 2008; 418(2): 282-285.
37. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy organization. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(5): 832-836. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.
38. Zhang AH, Wang SX. Saliva metabolomics opens door to biomarker discovery, disease diagnosis, and treatment. *Appl Biochem Biotechnol*. 2012; 168: 1718-1727. doi: 10.1007/s12010-012-9891-5.
39. Смольникова М.В., Фрейдин М.Б., Смирнова С.В. Гены цитокинов как генетические маркеры атопической бронхальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением. *Медицинская иммунология*. 2017; 19(5): 605-614. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-605-614.

REFERENCES

1. Klein SL, Poland GA. Personalized vaccinology: One size and dose might not fit both sexes. *Vaccine*. 2013; 31(23): 2599-2600. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.02.070.
2. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmun*. 2012; 38(2-3): 282-291. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.013.
3. Sakiani S, Olsen NJ, Kovacs WJ. Gonadal steroids and humoral immunity. *Nat Rev Endocrinol*. 2013; 9: 56-62. doi: 10.1038/nrendo.2012.206.
4. Moshkin MP, Gerlinskaya LA, Evisikov VI. Immune system and behavioral reproduction strategies at parasitogenic stress. *Zhurnal obshchey biologii*. 2003; 64(1): 23-44. (In Russ.)
5. Litvinova EA, Goncharova EP, Zaydovsky AM, Zenkova MA, Moshkin MP. Female scent signals enhance the resistance of male mice to influenza. *PLoS One*. 2010; 5(3): e9473. doi: 10.1371/journal.pone.0009473.
6. Tamagawa A, Gerlinskaya LA, Nagatomi R, Moshkin MP. Female pheromone and physical exercise improve endocrine status in elderly Japanese men. *Anti-Aging Medicine*. 2008; 5(6): 57-62. doi: <https://doi.org/10.3793/jaam.5.57>.
7. Bedareva AV, Ivanov VI, Litvinova NA, Mogilina AA, Zubrikova KY. Peculiarities of young males with low and high sensibility to female body odors. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya*. 2011; 2(14): 65-72. (In Russ.)
8. Litvinova NA, Bulatova OV, Traskovskiy VV, Zubrikova KY. Differences in brain activity during olfactory testing of female body odors between young men with and without sexual experience. *Hum Physiol*. 2017; 43(3): 345-352. doi: 10.1134/S0362119717020116.

9. Pytskiy VI, Adrianova NV, Artomasova AV. *Allergic diseases*. M.: Meditsina; 1991. (In Russ.)
10. Kirk-Smith M, Booth D, Canol D, Davies P. Human sexual attitudes affected by androstenol. *Res Comm Psychol Psychiatr Behav*. 1978; 3(4): 379-384.
11. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the 'Sniffin' sticks' including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007; 264(3): 237-243. doi: 10.1007/s00405-006-0173-0.
12. Lenochova P, Roberts SC, Havlicek J. Methods of human BO sampling: the effect of freezing. *Chem Senses*. 2008. 34(2): 127-138. doi: <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn067>.
13. Allen C, Havlíček J, Roberts SC. Effect of fragrance use on discrimination of individual body odor. *Front Psychol*. 2015; 6: 1115. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01115.
14. Fialová J, Roberts SC, Havlíček J. Consumption of garlic positively affects hedonic perception of axillary body odour. *Appetite*. 2016; 97(1): 8-15. doi: 10.1016/j.appet.2015.11.001.
15. Moshkin MP, Litvinova NA, Bedareva AV, Bedarev MS, Litvinova EA, Gerlinskaya LA. Odor as an element of subjective assessment of an attractiveness of young females and males. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii*. 2011; 47(1): 62-72. (In Russ.)
16. Litvinova NA, Bedareva AV, Zubrikova KYu, Razorenova YuYu, Kuchko TI. Effect of female pheromone on the health and functional state of young males. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014; 3(3): 16-20. doi: 10.21603/2078-8975-2014-3-16-20. (In Russ.)
17. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 370(11): 997-1007. doi: 10.1056/NEJMoa1315226.
18. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev*. 2011; 242(1): 31-50. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01020.x.
19. Korneva EK, Klimenko VM, Shkhimek VK. *Neurohumoral support of immune homeostasis*. L.: Nauka; 1978. (In Russ.)
20. Lissoni P, Rovelli F, Vigore L, Messina G, Lissoni A, Porro G, et al. How to monitor the neuroimmune biological response in patients affected by immune alteration-related systemic diseases. *Psychoneuroimmunology. Methods in Molecular Biology*. NY: Humana Press; 2018; 1781: 171-191. doi: 10.1007/978-1-4939-7828-1_10.
21. Song J, Tanida M, Shibamoto T, Zhang T, Wang M, Kuda Y, et al. The role of lumbar sympathetic nerves in regulation of blood flow to skeletal muscle during anaphylactic hypotension in anesthetized rats. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0150882. doi: 10.1371/journal.pone.0150882 2016.
22. Kavaliers M, Choleris E, Agmo A, Braun WJ, Colwell DD, Muglia LJ, et al. Inadvertent social information and the avoidance of parasitized male mice: A role for oxytocin. *Proceeding of the National Academy of Sciences of USA*. 2006; 10: 4293-4298. doi: 10.1073/pnas.0600410103.
23. Bhutta MF. Sex and the nose: human pheromonal responses *J R Soc Med*. 2007; 100(6): 268-274. doi: 10.1177/014107680710000612.
24. Gaby JM, Zayas V. Smelling is telling: human olfactory cues influence social judgments in semi-realistic interactions. *Chem Sens*. 2017; 42: 405-418. doi: 10.1093/chemse/bjx012.
25. Oren C, Shamay-Tsoory SG. Preliminary evidence of olfactory signals of women's fertility increasing social avoidance behavior towards women in pair-bonded men. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 11056. doi: 10.1038/s41598-017-11356-0.
26. Grammer K, Fink B, Neave N. Human pheromones and sexual attraction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 118(2): 135-142. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.08.010.
27. Hanser HI, Faure P, Robert-Hazotte A, Artur Y, Duchamp-Viret P, Coureaud G, et al. Odorant-odorant metabolic interaction, a novel actor in olfactory perception and behavioral responsiveness. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 10219. doi: 10.1038/s41598-017-10080-z.
28. White TL, Cunningham C. Sexual preference and the self-reported role of olfaction in mate selection. *Chem Percept*. 2017; 10(1-2): 31-41. doi: 10.1007/s12078-017-9223-9.
29. Olsson MJ, Lundström JN, Kimball BA, Gordon AR, Karshikoff B, Hosseini N, et al. The scent of disease: human body odor contains an early chemosensory cue of sickness. *Psychol Sci*. 2014; 25(3): 817-823. doi: 10.1177/0956797613515681.
30. Grigoleit JS, Kullmann JS, Wolf OT, Hammes F, Wegner A, Jablonowski S, et al. Dose-dependent effects of endotoxin on neurobehavioral functions in humans. *PLoS One*. 2011; 6(12): e28330. doi: 10.1371/journal.pone.0028330.
31. Neto MF, Nguyen QH, Marsili J, McFall SM, Voisine C. The nematode *Caenorhabditis elegans* displays a chemotaxis behavior to tuberculosis-specific odorants. *J Clin Tubercul Other Mycobacteriol Dis*. 2016; 4: 44-49. doi: 10.1016/j.jctube.2016.06.001.
32. Oberzaucher E, Grammer K. Immune reactivity and attractiveness. *Gerontology*. 2010; 56(6): 521-524. doi: 10.1159/000265559.
33. Heil M. Host manipulation by parasites: cases, patterns, and remaining doubts. *Front Ecol Evol*. 2016; 4: 80. doi: 10.3389/fevo.2016.00080.
34. Vyas A. Parasite-augmented mate choice and reduction in innate fear in rats infected by *Toxoplasma gondii*. *J Exp Biol*. 2013; 216(1): 120-126. doi: 10.1242/jeb.072983.
35. Milinski M, Croy I, Hummel T, Boehm T. Reply to a human chemosensory modality to detect peptides in the nose? *Proc R Soc B*. 2014; 281: 20132816. doi: 10.1098/rspb.2013.2816.
36. Surinov BP, Isaeva VG, Karpova NA. Immune stimulating chemosignalling system in animals with secondary immune deficiency. *Doklady Akademii nauk*. 2008; 418(2): 282-285. (In Russ.)
37. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockett RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy organization. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(5): 832-836. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.
38. Zhang AH, Wang SX. Saliva metabolomics opens door to biomarker discovery, disease diagnosis, and treatment. *Appl Biochem Biotechnol*. 2012; 168: 1718-1727. doi: 10.1007/s12010-012-9891-5.
39. Smolnikova MV, Freidin MB, Smirnova SV. Cytokines genes as genetic markers for atopic bronchial asthma with controlled and uncontrolled course. *Meditsinskaya immunologiya*. 2017; 19(5): 605-614. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-605-614. (In Russ.)

Сведения об авторах

Литвинова Надежда Алексеевна – доктор биологических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», e-mail: nadyakemsu@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-2719-344X>

Бедарева Алена Владимировна – кандидат биологических наук, старший преподаватель, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», e-mail: leona511@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-6068-5473>

Зубрикова Ксения Юрьевна – ассистент, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», e-mail: ksenka2010zubr@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-1091-8491>

Information about the authors

Nadezhda A. Litvinova – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Kemerovo State University, e-mail: nadyakemsu@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-2719-344X>

Alena V. Bedareva – Cand. Sc. (Biol.), Senior Lecturer, Kemerovo State University, e-mail: leona511@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-6068-5473>

Ksenia Yu. Zubrikova – Teaching Assistant, Kemerovo State University, e-mail: ksenka2010zubr@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-1091-8491>

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.9

Современные тенденции развития детей младшего школьного возраста (обзор литературы)

Чанчаева Е.А.¹, Айзман Р.И.², Сидоров С.С.¹, Попова О.И.¹, Симонова О.И.¹

¹ ФГБОУ ВО «Горно-Алтайский государственный университет» (649000, г. Горно-Алтайск, ул. Ленкина, 1, Россия)

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет» (630126, г. Новосибирск, ул. Вилуйская, 28, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Айзман Роман Иделевич, e-mail: aizman.roman@yandex.ru

Резюме

Начало школьного обучения детей, сопровождающееся значительным сокращением суточной двигательной активности, изменением режима дня, эмоциональной и интеллектуальной нагрузкой, которые часто неадекватны возрастным психофизиологическим возможностям ребёнка, является потенциальным риском развития морфофункциональных и психофизиологических отклонений в организме. В данной работе проведён анализ литературы о развитии современных детей младшего школьного возраста по результатам оценки морфологических, функциональных и психических показателей. Выявление общей тенденции в развитии младших школьников необходимо для определения приоритетного направления здоровьесберегающей деятельности в системе современного образования. Обзор данных о развитии младших школьников за последние 20 лет свидетельствует об увеличении количества детей с отклонениями в физическом развитии, ухудшении физической подготовленности, отставании биологического возраста от паспортного, напряжении функций сердечно-сосудистой системы, снижении жизненной ёмкости лёгких и мышечной силы. Эта закономерность проявляется независимо от региона проживания и национальности детей. Отмечается увеличение количества детей с трудностями в обучении. Среди причин указанных изменений исследователи выделяют усложнение образовательной программы, гиподинамию, замедление физического развития и вместе с тем медико-социальные успехи государства, позволяющие сохранить жизнь новорожденным детям даже с соматическими и неврологическими отклонениями. В связи с выявленной тенденцией развития современных школьников начальных классов необходимы мероприятия по оптимизации учебной деятельности детей по критериям: уровень физической активности, интенсивность и напряжённость интеллектуальных нагрузок, режим отдыха.

Ключевые слова: младший школьный возраст, физическое развитие, психическое развитие, гиподинамия, учебные нагрузки, биологический и календарный возраст

Для цитирования: Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Сидоров С.С., Попова О.И., Симонова О.И. Современные тенденции развития детей младшего школьного возраста (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 59-65. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.9.

Modern Trends of the Development of Primary School-Aged Children (Literature Review)

Chanchayeva E.A.¹, Aizman R.I.², Sidorov S.S.¹, Popova O.I.¹, Simonova O.I.¹

¹ Gorno-Altai State University (ul. Lenkina 1, Gorno-Altai 649000, Russian Federation)

² Novosibirsk State Pedagogical University (ul. Vilyuiskaya 28, Novosibirsk 630126, Russian Federation)

Corresponding author: Roman I. Aizman, e-mail: aizman.roman@yandex.ru

Abstract

The beginning of children's school education is a potential risk of morphofunctional and psycho-physiological disorders in the body because of the significant reduction in daily physical activity, the change in day regimen, emotional and intellectual stress, which are often inadequate for the age-related psycho-physiological capabilities of schoolchildren. In this paper, we analyzed the literature on the development of modern children of primary school age according to the results of the assessment of morphological, functional and mental indicators. The identification of a general trend in the development of primary school-aged children is necessary for determination and development of health-saving programs to implement in the system of modern education. A review of data on the development of younger school children over the past 20 years shows an increase in the number of children with digressions in physical development, deterioration in physical fitness, delay of biological age from actual age, stress of the cardiovascular system, decrease in lung capacity and muscle strength. This pattern is manifested regardless of the region of residence and the nationality of children. There is an increase in the number of children with learning difficulties. Among the reasons for these changes, researchers highlight the complexity of the educational program, physical inactivity, the delay of physical

development and, at the same time, medical and social successes of the state, allowing preserving the life of newborns even with somatic and neurological abnormalities. In connection with the identified trend of development of modern primary school children, the measures are needed to optimize children's learning activities by the following criteria: level of physical activity, intensity of intellectual loads, rest mode.

Key words: *primary school age, physical development, mental development, hypodynamia, training loads, biological and actual age*

For citation: Chanchayeva E.A., Aizman R.I., Sidorov S.S., Popova O.I., Simonova O.I. Modern trends of the development of primary school-aged children (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 59-65. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.9.

Период детства – возрастной этап, характеризующийся процессом непрерывных качественных и количественных изменений организма. Начало школьного обучения детей, сопровождающееся значительным сокращением суточной двигательной активности, эмоциональной и интеллектуальной нагрузкой, является потенциальным риском развития морфофункциональных отклонений [1]. Увеличенным объёмом информации, который якобы стимулировал ростовые процессы и ускорял созревание организма, пытались объяснить причину акселерации в 70–80-е годы прошлого века (информационная гипотеза) [2, 3]. В настоящее время, наоборот, считается, что неадекватная возрасту интеллектуальная нагрузка может тормозить ростовые процессы [3, 4, 5]. Высокая напряжённость и интенсивность учебного процесса, крайне ограниченное время для усвоения необходимой информации ухудшают психофункциональное состояние ребёнка. Более того, в сочетании с нарушением режима сна, снижением физической активности эти факторы оказывают стрессовое воздействие на развивающийся организм [6]. В данной работе проведён анализ данных литературы о развитии современных детей младшего школьного возраста по результатам оценки морфологических, функциональных, психических показателей и готовности детей к занятиям физической культурой. Выявление общей тенденции в развитии младших школьников необходимо для определения приоритетных направлений в организации здоровьесберегающей деятельности в системе современного образования.

ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОВРЕМЕННЫХ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Одним из главных критериев, отражающих состояние здоровья детей, является уровень физического развития [1]. В конце XX – начале XXI вв. авторы [7] отмечали замедление темпов физического развития детей, по сравнению со второй половиной прошлого столетия. В частности, по результатам исследований, проведённых в 14 регионах России в 2006–2012 гг., количество детей, биологический возраст которых отставал от календарного (паспортного), увеличилось с 7 % до 27 %. При этом статистически значимых отличий в физическом развитии детей, проживающих в разных регионах, выявлено не было. Это позволяет рассматривать указанную тенденцию как проявление более медленных темпов биологического созревания.

Длина тела 7-летних детей меньше, чем их ровесников 10 лет назад и в конце прошлого века. В то же время масса тела статистически значимо не отличается от данных 10- и 20-летней давности [8]. По данным других авторов [9], в России за последние 30 лет отклонения в физическом развитии дошкольников (с 12,7 % до 20,6 %) проявлялись преимущественно за счёт избытка массы тела, в европейских странах (по данным 2010 г.) избыточ-

ная масса тела среди детей 6–9 лет составляла 18–57 %, а ожирение встречалось у 6–31 % детей [6]. Сравнение морфологических показателей современных детей с региональными нормативами прошлых лет показало увеличение количества школьников с низкорослостью и избыточной или недостаточной массой тела [10, 11]. Стабилизация скорости роста, а в последнее десятилетие и снижение этого показателя, по сравнению с данными исследований прошлого века, свидетельствуют о прекращении процесса акселерации на данном отрезке онтогенеза [8]. Так, результаты исследований в 2010 г. показали, что младшие школьники 8–10 лет г. Москвы и Архангельска отличались от своих сверстников 1960-х и 1980-х гг. сниженными показателями физического развития [12]. Из года в год возрастает количество школьников с различными функциональными нарушениями опорно-двигательного аппарата [5, 9, 13, 14]: в частности, процент нарушений осанки среди современных детей в среднем составляет от 60 до 80 % [14]. Хотя изменённый тип осанки детей не является диагнозом, он, тем не менее, требует коррекционных мероприятий.

Большинство исследователей среди основных причин замедления ростовых процессов и дисгармоничности физического развития рассматривают гиподинамию [7, 8, 12, 15]. Среди причин столь масштабной гиподинамии детей в основном выделяют широкое внедрение в жизнь технических средств, отсутствие интереса к занятиям спортом, предпочтение пассивного отдыха [5, 7, 9, 13, 16, 17].

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Результаты популяционного мониторинга функциональных показателей, проведённого за период 1970–1980 и 1990–2010 гг., указывают на тенденцию к повышению систолического и диастолического артериального давления у детей младшего школьного возраста, что привело к увеличению доли детей с артериальной гипертензией. За этот период отмечалась тенденция к увеличению количества детей с тахикардией. По мнению исследователей [7], это свидетельствует о растущем напряжении ресурсов адаптационных процессов роста и созревания учащихся в современных условиях среды обучения и воспитания.

Обучение современных детей осуществляется по новым образовательным программам, предполагающим увеличение объёма умственной нагрузки, интенсификации и компьютеризации процесса обучения, ограничение двигательного режима динамического характера и преобладание статического. Интенсивная умственная деятельность требует максимальной концентрации внимания, активизации памяти и мыслительных процессов, сопровождается изменением функциональных показателей различных систем организма. Возможность

успешного обучения в таких условиях определяется состоянием здоровья детей, их личностными качествами, уровнем адаптационного потенциала [18, 19]. Установлена прямая зависимость между успешностью обучения детей младшего школьного возраста и активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы в регуляции сердечной деятельности [20]. В частности, анализ состояния сердечно-сосудистой системы детей первого года обучения показал увеличение на 20 % количества детей с симпатикотонией к концу учебного года [21]. У детей, ведущих малоподвижный образ жизни, изменения силы сердечных сокращений и величины ударного объёма крови во время устных ответов более выражены и с возрастом увеличиваются, в отличие от школьников, у которых систематические мышечные тренировки способствуют менее выраженному проявлению реакции, быстрому восстановлению показателя, снижению с возрастом величины и частоты её проявления [22].

Начиная с 1980 г., имело место снижение показателей жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ), что особенно было выражено в 1990-х гг. За последующие десять лет была зафиксирована положительная тенденция нарастания ЖЕЛ у мальчиков. По мнению исследователей [23], увеличение показателей ЖЕЛ на фоне стабилизации длины тела и восстановления массы тела можно расценивать как проявление синдрома хронической гипоксии у жителей современных крупных промышленных центров. Среди детей младшего школьного возраста, начинающих заниматься в спортивных секциях [24] и поступивших в детские оздоровительные лагеря [25], во всех возрастных группах в 2012–2014 гг. были выявлены низкие показатели (около 73 % от нормы) жизненной ёмкости лёгких. Показатели ЖЕЛ, соответствующие должным значениям, имели от 44 до 51 % обследуемых младших школьников [21].

Сила мышц является интегральным физическим качеством, отражающим степень развития мускулатуры и физической подготовленности человека [9]. Данные по снижению силовых показателей детей в XXI в. подтверждаются многими исследованиями [9, 21, 26, 27]. Снижение силовых показателей связывают с отсутствием интереса к активным занятиям спортом, малоподвижным образом жизни, широким внедрением в жизнь технических средств, нарушением питания [16]. Тенденция к снижению показателей кистевой динамометрии у детей младшего школьного возраста отмечалась авторами в период с 1980–1990 гг. до 2006–2010 гг. [28]. В частности, у 36 % мальчиков и 54 % девочек был выявлен неудовлетворительный результат кистевой динамометрии [28]. Лонгитюдные наблюдения динамики развития мышечной силы детей 7–8 лет показали сниженные темпы увеличения данного показателя в течение учебного года [21]. Таким образом, функциональное состояние организма современных детей в условиях возросшей интеллектуальной нагрузки характеризуется напряжением сердечно-сосудистой системы, сниженными показателями жизненной ёмкости лёгких и мышечной силы.

ИЗМЕНЕНИЯ ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ

Нейрокогнитивное развитие в онтогенезе включает основные компоненты мыслительных процессов – восприятие, внимание, память (усвоение, сохранение,

использование информации), зрительно-моторную координацию [28]. В младшем школьном возрасте (6,6–10 лет) процессы дифференциации нейронов коры больших полушарий в целом завершаются. Так, рост коры больших полушарий в толщину продолжается в затылочной области и глазодвигательной зоне до 6 лет, в височно-теменно-затылочной области и медиальной префронтальной зоне – до 7 лет, в двигательной коре – до 8–9 лет. Размеры пирамидных нейронов увеличиваются в двигательной коре до 6 лет, на медиальной поверхности лобной доли – до 8 лет, в височно-теменно-затылочной области и дорсальной зоне префронтальной коры – до 9–10 лет [29].

К 5–6 годам усложняется система связей по горизонтали за счёт роста в длину и разветвления базальных дендритов и развития боковых терминалей апикальных дендритов. Хотя у большинства детей формирование альфа-ритмов происходит к 5–7 годам, у некоторых к 7 годам признаки данного процесса как показателя созревания коры больших полушарий не проявляются, что является одной из причин трудностей в процессе обучения [30]. Внимание как процесс сосредоточенности сознания является базой для других познавательных функций. Нарушение этого процесса приводит к изменению психомоторной деятельности, ухудшению восприятия, памяти, аналитико-синтетических процессов [31]. Организация произвольного внимания зависит от развития речи и формирования необходимой доминанты, поэтому у детей 6–7 лет обучение на основе произвольного внимания затруднительно. В младших классах мобилизация познавательных процессов учащихся возможна за счёт активации преимущественно непроизвольного внимания [32].

Монотония, однообразие раздражителей, а также длительное умственное напряжение – основные факторы, существенно ограничивающие продолжительность произвольного внимания. Объём внимания младшего школьника 7–8 лет в среднем составляет 4–6 объектов, способность распределять внимание слабая, продолжительность произвольного внимания – 10–15 мин, характерно быстрое развитие утомления, запредельного торможения [30].

В последние годы увеличилось число детей, имеющих сложности при обучении в школе. Дисфункция психоневрологического развития отмечается у 30–56 % практически здоровых школьников [33]. Неспособность освоить школьную программу в 50 % случаев приходится на неклинические формы несформированности у детей высших психических функций [34, 35]. Результаты исследований в различных регионах России лишь подтверждают данную статистику. Так, в детской популяции хантов и группы славян в подавляющем большинстве выявлены низкая скорость простой зрительно-моторной реакции (88,0 % и 61,4 % случаев соответственно) [36], низкие показатели произвольного внимания и психомоторной деятельности [37]. 27,2 % детей Архангельска имели низкий уровень логического мышления [38], у всех первоклассников г. Кирова была установлена слабая пространственная визуализация [33, 39]. Данную статистику низкого уровня развития когнитивных функций у детей и трудностей в обучении исследователи объясняют, с одной стороны, высоким процентом детей с врождёнными заболеваниями (80–85 %), в том числе с неврологическими отклонениями (12–32 %) [40, 41], а

с другой стороны – прогрессом в сфере исследований когнитивных функций мозга [28]. Многие авторы отмечают прямую зависимость между уровнем физической активности детей и когнитивными показателями (внимание, память, мышление) [42, 43, 44]. Результаты данных исследований согласуются с концепцией А. Анастаси (1954), Б.Г. Ананьева (1968), Б.М. Теплова (1991) о единстве структурных признаков человека, т. е. его анатомических, физиологических и биохимических показателей, с его психическими характеристиками.

Таким образом, среди причин увеличения количества детей с трудностями в обучении исследователи выделяют недостаточную сформированность высших психических функций [34, 35, 36, 37, 38], усложнение образовательной программы [5], гиподинамию [8, 45], высокий процент детей с неврологическими и нейropsychическими отклонениями [40, 41].

ФИЗИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВЛЕННОСТЬ ДЕТЕЙ К ЗАНЯТИЯМ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРОЙ

Анализ физической подготовленности современных детей, проведённый на основе стандартных двигательных тестов по физической культуре для общеобразовательных школ, показал, что дети в этом возрасте имеют в основном средний и низкий уровни подготовленности [44]. Интегративный показатель, обобщающий состояние отдельных физических качеств, в среднем по образовательной организации составлял 73 %, при этом суммарный дефицит развития ведущих физических качеств был более 27 %. В частности, в младшем школьном возрасте индекс физической подготовленности у мальчиков составил 59 %, у девочек – 65 % [46]. Среди школьников 4-х классов удовлетворительная физическая подготовленность выявлена у 61,9 % девочек и у 63,2 % мальчиков, остальные школьники имели неудовлетворительную физическую подготовленность. Только по отдельным физическим качествам каждый второй школьник соответствовал среднему уровню развития [47].

Общеизвестно, что физическая активность – необходимое условие здоровья и развития человека [32]. При этом целью физического воспитания является не столько достижение спортивных результатов, сколько высокого уровня здоровья, которое необходимо для продуктивной жизни, как в социальном, так и в экономическом отношении [48]. Доказано, что физическая и умственная активность положительно влияют на когнитивные способности человека [49].

Многие исследователи отмечают, что в системе современного образования первостепенным является получение знаний и формирование учебных навыков, при этом двигательный компонент физической активности, необходимый для детского организма, ограничен за счёт увеличения статической нагрузки [8]. По результатам анкетирования, на выполнение домашнего задания у детей младшего школьного возраста в среднем уходит 2–4 часа, за компьютерными играми дети проводят 2–6 часов, на просмотр телепрограмм тратят 1–4 часа, около 25 % детей не заняты внеурочной деятельностью, связанной с двигательной активностью [45]. Хронический дефицит двигательной активности современных школьников является одной из главных причин низкого уровня физической подготовленности и нарушений физического развития. В связи с этим сотрудниками НИИ гигиены и

охраны здоровья детей и подростков Национального исследовательского центра здоровья детей Министерства здравоохранения России обозначена необходимость объективного анализа процессов интенсификации и оценки напряжённости учебной деятельности детей [5].

Таким образом, анализ литературы о развитии современных детей младшего школьного возраста позволил выявить тенденцию увеличения детей с отклонениями в физическом, функциональном и психическом развитии. Одной из главных причин указанной тенденции развития является гиподинамия. В связи с этим представляется крайне необходимым изменить в системе образования соотношение между интеллектуальными нагрузками и двигательной активностью детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы о развитии детей младшего школьного периода за последние 20 лет свидетельствует об увеличении количества детей с отклонениями в физическом развитии, ухудшении физической подготовленности, отставании биологического возраста от паспортного, напряжении функций сердечно-сосудистой системы, снижении жизненной ёмкости лёгких и мышечной силы. Эта закономерность проявляется независимо от региона проживания и национальности детей. Отмечается увеличение количества детей с трудностями в обучении. Среди причин данной тенденции исследователи выделяют усложнение образовательной программы, гиподинамию, замедление физического, функционального и психического развития, отставание биологического возраста от календарного и вместе с тем медико-социальные успехи государства, позволяющие сохранить жизнь новорожденным детям даже с соматическими и неврологическими отклонениями. В связи с этим необходимы мероприятия по оптимизации учебной деятельности детей по критериям интенсивности и напряжённости интеллектуальных нагрузок, уровню физической активности, режима отдыха.

Конфликт интересов относительно материала статьи отсутствует.

Финансовая поддержка статьи отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Кучма В.Р. (ред.). *Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации*: Сборник материалов (выпуск VI). М.: ПедиатрЪ; 2013.
2. Исмаилова С.С. Физиология ребенка: теоретические аспекты и информационная гипотеза акселерации. *Биомедицина (Баку)*. 2010; 2: 29-31.
3. Becker B. Social disparities in children's vocabulary in early childhood. Does preschool education help to close the gap? *EDUC Research Group Conference*. 2009: 1-28.
4. Година Е.З. Секулярный тренд: история и перспективы. *Физиология человека*. 2009; 35(6): 128-135.
5. Кучма В.Р., Ткачук Е.А., Ефимова Н.В. Гигиеническая оценка интенсификации учебной деятельности детей в современных условиях. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2015; (1): 4-11.
6. Wijnhoven T, van Raaij JM, Spinelli A. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6-9-year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009/2010. *BMC Public Health*. 2014; 14: 806. doi: 10.1186/1471-2458-14-806
7. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А., Сухарева Л.М., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А. Лонгитудинальные исследо-

вания физического развития школьников г. Москвы (1960-е, 1980-е, 2000-е гг.). *Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации*. М.: ПедиатрЪ; 2013: 32-44.

8. Филиппова Т.А., Верба А.С. Физическое развитие и состояние здоровья детей на рубеже дошкольного и младшего школьного возраста. *Новые исследования*. 2013; (4): 145-158.

9. Березина Н.О., Степанова М.И., Лашнева И.П. Особенности физического развития современных дошкольников. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2017; (4): 34-39.

10. Жанабаев Н.С., Булешов М.А., Омарова Б.А., Булешова А.М., Ботабаева Р., Тажибаева К.Н., и др. Использование международных критериев для оценки физического развития первоклассников Южно-Казахстанской области Республики Казахстан. *Экология человека*. 2017; (2): 32-38.

11. Березин И.И., Гаврюшин М.Ю. Современные тенденции физического развития школьников г. Самары. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2016; (2): 17-23.

12. Скоблина Н.А., Федотов Д.М., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А., Татаринчик А.А. Характеристика физического развития детей и подростков Архангельска и Москвы: исторические аспекты. *Журнал медико-биологических исследований*. 2016; (2): 110-122. doi: 10.12738/issn2308-3174.2016.2.110

13. Кучма В.Р. Современное дошкольное воспитание: гигиенические проблемы, пути решения, медико-профилактическая эффективность. М.: Изд-во ГУ НЦЗД РАМН; 2011.

14. Фурман Ю. Осанка человека в системе мониторинговых исследований. *Науковий вісник Волинського Національного Університету імені Лесі Українки*. 2012; (8): 13-17.

15. Кирилова И.А., Осипова Е.В. Особенности физического развития детской популяции г. Иркутска. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 1(5): 195-197. <https://doi.org/10.12737/23423>

16. Милушкина О.Ю., Федотов Д.М., Бокарева Н.А., Скоблина Н.А. Возрастная динамика мышечной силы современных школьников. *Вестник РГМУ*. 2013; (1): 62-65.

17. Мирская Н.Б., Синякина А.Д., Коломенская А.Н. Использование малых форм физического воспитания в профилактике нарушений и заболеваний органа зрения. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(5): 98-102.

18. Литвинова Н.А., Казин Э.М., Лурье С.Б., Булатова О.В. Роль индивидуальных психофизиологических особенностей в адаптации к умственной деятельности. *Вестник Кемеровского государственного университета*. 2011; (1): 141-147.

19. Dieleman GC, Huizink AC, Tulen JH, Utens EM, Creemers HE, van der Ende J, et al. Alterations in HPA-axis and autonomic nervous system functioning in childhood anxiety disorders point to a chronic stress hypothesis. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 51: 135-150. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.09.002

20. Варич Л.А., Сорокина Ю.В. Особенности психофизиологической адаптации учащихся младшего школьного возраста. *Вестник Кемеровского государственного университета*. 2017; (2): 117-122. doi: 10.21603/2078-8975-2017-2-117-122

21. Ефимова Н.В., Шибков А.А., Шибкова О.В. Особенности физического развития детей 7-8 лет, проживающих в различных районах промышленного мегаполиса. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. 2017; 28(4): 140-144.

22. Вахитов И.Х., Камалиева Л.Р. Изменения показателей ударного объема крови детей младшего школьного возраста во время устных ответов на теоретических уроках. *Физиология человека*. 2014; 40(3): 133-136. doi: 10.7868/S0131164614030199

23. Евлахов В.И., Пуговкин А.П., Рудакова Т.Л., Шаловская Л.Н. *Основы физиологии сердца*. СПб.: СпецЛит; 2015.

24. Бородиневский Д.В. Оценка жизненной емкости легких по результатам мониторинга физического и функционального состояния юных спортсменов г. Тюмени. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. 2015; (4): 33-36.

25. Варнавских Е.А. Оценка влияния формы летнего отдыха на физическое здоровье детей 8-11 лет. *Фундаментальные исследования*. 2014; (4): 58-62.

26. Жданова О.А., Стахурлова Л.И., Гурович О.В. Показатели динамометрии школьников Воронежской области. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2015; (6-2): 140-143.

27. Билецкая В.В. Силовые способности детей младшего школьного возраста и способы их оценки. *Физическое воспитание студентов*. 2010; (1): 3-6.

28. Баранов А.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Онтогенез нейрокognитивного развития детей и подростков. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012; 67(8): 26-33. doi: 10.15690/vramn.v67i8.346

29. Цехмистренко Т.А., Васильева В.А., Шумейко Н.С. Структурные преобразования коры большого мозга у детей и подростков. *Физиология человека*. 2017; 43(2): 5-14. doi: 10.7868/S0131164617020151

30. Дубровинская Н.В., Фарбер Д.А., Безруких М.М. *Психопсихофизиология ребенка: психофизиологические основы детской валеологии*. М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2000.

31. Безруких М.М., Фарбер Д.А. Актуальные проблемы физиологии развития ребенка. *Новые исследования*. 2014; (3): 4-20.

32. Айзман Р.И., Лысова Н.Ф., Завьялова Я.Л. *Возрастная анатомия, физиология и гигиена: учебное пособие*. М.: КНОРУС; 2017. doi: 10.15216/978-5-406-04901-3

33. Сухарева Л.М., Надеждин Д.С., Кузенкова Л.М., Маслова О.И., Глоба О.В., Андреев Н.В., и др. Особенности психических функций у детей младшего школьного возраста с изменениями психоневрологического статуса. *Российский педиатрический журнал*. 2009; (2): 28-34.

34. Сергеева О.А., Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Психологическая готовность к школьному обучению детей с задержкой психического развития. *Бюллетень медицинской Интернет-конференции*. 2014; 4(11): 1292-1294.

35. Calkins SD, Dollar JM. Emotion: commentary. A biosychosocial perspective on maternal psychopathology and the development of child emotion regulation. *J Pers Disord*. 2014; 28(1): 70-77. doi: 10.1521/pedi.2014.28.1.70

36. Лобова В.А. Сенсомоторная деятельность у детей-ханты и детей-славян в ХМАО-Югре. *Вестник Югорского государственного университета*. 2017; (1): 49-55.

37. Винокурова С.П., Саввина Н.В. Количественные показатели когнитивной деятельности у детей младшего школьного возраста 7-9 лет, обследованных с помощью тестовой компьютерной системы «Психомат». *Профилактическая и клиническая медицина*. 2014; (2): 86-92.

38. Белых А.И., Звягина Н.В., Колосова Т.С. Некоторые корреляты психофизиологического развития детей младшего школьного возраста г. Архангельска. *Экология образования: актуальные проблемы*. 2010; (2): 39-42.

39. Tvardovskaya AA, Savinar EV. Development of higher mental functions in first-grades during the school year depending on the intensity of educational activities. *Int J Environ Sci Ed*. 2016; 11(8): 2085-2097. doi: 10.12973/ijese.2016.580a

40. Виноградова И.В., Краснов М.В. Постнатальная адаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных с экстремально низкой массой тела. *Вестник Чувашского университета*. 2010; (3): 63-69.

41. Abbasi S, Oxford C, Gerdes J, Sehdev H, Ludmir J. Antenatal corticosteroids prior to 24 weeks gestation and neonatal outcome of extremely low birth weight infants. *Am J Perinat*. 2010; 27(1): 061-066. doi: 10.1055/s-0029-1223269

42. Горелик В.В. Оценка психофизиологических показателей школьников в условиях общеобразовательной школы. *Вектор науки ТГУ*. 2013; (1): 27-30.

43. Benito E, Kerimoglu C, Ramachandran B, Pena-Centeno T, Jain G, Stilling RM, et al. RNA-dependent intergenerational inheritance of enhanced synaptic plasticity after environmental enrichment. *Cell Reports*. 2018; 23(2): 546-554. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.059

44. Волокитина Т.В., Лукманова Н.Б., Сафонова О.А. Характеристика физического состояния детей 7-9 лет с раз-

ным уровнем физической подготовленности (лонгитюдное исследование). *Вестник Поморского университета. Серия: естественные науки*. 2011; (1): 38-44.

45. Тарасова О.В. Досуг и физическая активность школьников. *Материалы VI Российского форума с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» (4–5 сентября 2014)*. СПб.; 2014: 163-164.

46. Синявский Н.И., Китайкина Н.А. Мониторинг физической подготовленности и здоровья школьников Среднего Приобья. *Успехи современного естествознания*. 2009; (3): 62-63.

47. Инглик Т.Н., Чернявская Н.М., Айбазова Л.Б. Изучение уровня физической подготовленности школьников начальных классов. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; (6): 340.

48. Калиниченко И.А. Физическое развитие детей с разным уровнем двигательной активности. *Здоровье и окружающая среда*. 2011; (18): 132-136.

49. Llamas-Velasco S, Contador I, Villarejo-Galende A, Lora-Pablos D, Bermejo-Pareja F. Physical activity as protective factor against dementia: a prospective population-based study (NED-ICES). *J Int Neuropsychol Soc*. 2015; 21(10): 861-867. doi: 10.1017/S155617715000831

REFERENCES

1. Baranov AA, Kuchma VR. (eds.). *Physical development of children and adolescents in the Russian Federation: source book (volume VI)*. M.: Pediatr; 2013. (In Russ.)

2. Ismaylova SS. Child physiology: theoretical aspects and informational hypothesis of acceleration. *Biomeditsina (Baku)*. 2010; 2: 29-31. (In Russ.)

3. Becker B. Social disparities in children's vocabulary in early childhood. Does preschool education help to close the gap? *EDUC Research Group Conference*. 2009: 1-28.

4. Godina EZ. Secular trend: history and perspective. *Fiziologiya cheloveka*. 2009; 35(6): 128-135. (In Russ.)

5. Kuchma VR, Tkachuk EA, Efimova NV. Hygienic assessment of intensification of children's educational activity in modern conditions. *Voprosy shkol'noy i universitetskoy meditsiny i zdorov'ya*. 2015; (1): 4-11. (In Russ.)

6. Wijnhoven T, van Raaij JM, Spinelli A. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6-9-year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009/2010. *BMC Public Health*. 2014; 14: 806. doi: 10.1186/1471-2458-14-806

7. Baranov AA, Kuchma VR, Skoblina NA, Sukhareva LM, Milushkina OYu, Bokareva NA. Longitudinal study of physical development of schoolchildren living in Moscow (1960s, 1980s, 2000s). *Fizicheskoe razvitiye detey i podrostkov Rossiyskoy Federatsii*. M.: Pediatr; 2013: 32-44. (In Russ.)

8. Filippova TA, Verba AS. Physical development and health state of children between preschool and primary school age. *Novye issledovaniya*. 2013; (4): 145-158. (In Russ.)

9. Berezina NO, Stepanova MI, Lashneva IP. Peculiarities of physical development of modern preschool children. *Voprosy shkol'noy i universitetskoy meditsiny i zdorov'ya*. 2017; (4): 34-39. (In Russ.)

10. Zhanabaev NS, Buleshov MA, Omarova BA, Buleshova AM, Botabaeva R, Tazhibaeva KN, et al. Using international criteria for the assessment of physical development of first-graders in South Kazakhstan Region of the Republic of Kazakhstan. *Ekologiya cheloveka*. 2017; (2): 32-38. (In Russ.)

11. Berezin II, Gavryushin MYu. Modern tendencies of physical development of schoolchildren living in Samara. *Voprosy shkol'noy i universitetskoy meditsiny i zdorov'ya*. 2016; (2): 17-23. (In Russ.)

12. Skoblina NA, Fedotov DM, Milushkina OYu, Bokareva NA, Tatarinchik AA. Characteristics of physical development of children and adolescents living in Arkhangelsk and Moscow: historical perspective. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2016; (2): 110-122. doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.2.110 (In Russ.)

13. Kuchma VR. *Modern preschool education: hygienic problems, ways for solution, medical and preventative effectiveness*. M.: Izd-vo GU NTSZD RAMN; 2011. (In Russ.)

14. Furman Yu. Human body posture in the system of monitoring researches. *Naukoviy visnik Volins'kogo Natsional'nogo Universitetu imeni Lesi Ukrainki*. 2012; (8): 13-17. (In Russ.)

15. Kirilova IA, Osipova EV. Features of physical development of children population of Irkutsk. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 1(5): 195-197. <https://doi.org/10.12737/23423> (In Russ.)

16. Milushkina OYu, Fedotov DM, Bokareva NA, Skoblina NA. Age-related dynamics of muscle strength of modern schoolchildren. *Vestnik RGMU*. 2013; (1): 62-65. (In Russ.)

17. Mirskaya NB, Sinyakina AD, Kolomenskaya AN. Using small forms of physical development in the prevention of visual organ disorders and diseases. *Gigiena i sanitariya*. 2015; 94(5): 98-102. (In Russ.)

18. Litvinova NA, Kazin EM, Lurye SB, Bulatova OV. Role of individual psychophysiological features in the adaptation for mental activity. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011; (1): 141-147. (In Russ.)

19. Dieleman GC, Huizink AC, Tulen JH, Utens EM, Creemers HE, van der Ende J, et al. Alterations in HPA-axis and autonomic nervous system functioning in childhood anxiety disorders point to a chronic stress hypothesis. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 51: 135-150. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.09.002

20. Varich LA, Sorokina YuV. Features of psychophysiological adaptation of primary school age children. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2017; (2): 117-122. doi: 10.21603/2078-8975-2017-2-117-122 (In Russ.)

21. Efimova NV, Shibkov AA, Shibkova OV. Features of physical development of children aged 7-8 years living in different districts of industrial metropolis. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'e*. 2017; 28(4): 140-144. (In Russ.)

22. Vakhitov IKh, Kamaliev LR. Changes in the indices of stroke volume in primary school age children during recitation at theoretic lessons. *Fiziologiya cheloveka*. 2014; 40(3): 133-136. doi: 10.7868/S0131164614030199 (In Russ.)

23. Evlakhov VI, Pugovkin AP, Rudakova TL, Shalovskaya LN. *Basic heart physiology*. SPb.: SpetsLit; 2015. (In Russ.)

24. Borodinevskiy DV. Assessment of lung capacity by the results of monitoring of physical and functional state of young sportsmen living in Tyumen. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2015; (4): 33-36. (In Russ.)

25. Varnavskikh EA. Assessment of influence of summer holidays form on physical health of children aged 8-11 years. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; (4): 58-62. (In Russ.)

26. Zhdanova OA, Stakhurlova LI, Gurovich OV. Indices of dynamometry of schoolchildren of the Voronezh Region. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. 2015; (6-2): 140-143. (In Russ.)

27. Biletskaya VV. Strength capacities of primary school age children and methods of their assessment. *Fizicheskoe vospitanie studentov*. 2010; (1): 3-6. (In Russ.)

28. Baranov AA, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Ontogeny of neurocognitive development of children and adolescents. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012; 67(8): 26-33. doi: 10.15690/vramn.v67i8.346 (In Russ.)

29. Tsekhmistrenko TA, Vasilieva VA, Shumeiko NS. Structural changes in cortex of cerebrum in children and adolescents. *Fiziologiya cheloveka*. 2017; 43(2): 5-14. doi: 10.7868/S0131164617020151 (In Russ.)

30. Dubrovinskaya NV, Farber DA, Bezrukh MM. *Psychophysiology of children: psychophysiological basics of pediatric valeology*. M.: Gumanit. izd. tsentr VLADOS, 2000. (In Russ.)

31. Bezrukh MM, Farber DA. Current problems of children's developmental physiology. *Novye issledovaniya*. 2014; (3): 4-20. (In Russ.)

32. Aizman RI, Lysova NF, Zavyalova YaL. *Developmental anatomy, physiology and hygiene: teaching guide*. M.: KNORUS; 2017. doi: 10.15216/978-5-406-04901-3 (In Russ.)

33. Sukhareva LM, Nadezhdin DS, Kuzenkova LM, Maslova OL, Globa OV, Andreenko NV, et al. Features of psychological functions in primary school age children with changes in neurological status. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2009; (2): 28-34. (In Russ.)
34. Sergeeva OA, Filippova NV, Barylnik YuB. Psychological readiness for school education of children with developmental delay. *Byulleten' meditsinskoy Internet-konferentsii*. 2014; 4(11): 1292-1294.
35. Calkins SD, Dollar JM. Emotion: commentary. A biopsychosocial perspective on maternal psychopathology and the development of child emotion regulation. *J Pers Disord*. 2014; 28(1): 70-77. doi: 10.1521/pedi.2014.28.1.70
36. Lobova V.A. Sensomotor activity in Khanty and Slavonian children in Khanty-Mansiysk Autonomous District (Yugra). *Vestnik Yugorskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2017; (1): 49-55. (In Russ.)
37. Vinokurova SP, Savvina NV. Quantitative indices of cognitive performance in primary school age children aged 7–9 years examined using test computing system «Psychomat». *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2014; (2): 86-92. (In Russ.)
38. Belykh AI, Zvyagina NV, Kolosova TS. Some correlates of psychophysiological development of primary school age children living in Arkhangelsk. *Ekologiya obrazovaniya: aktual'nye problemy*. 2010; (2): 39-42. (In Russ.)
39. Tvardovskaya AA, Savinar EV. Development of higher mental functions in first-grades during the school year depending on the intensity of educational activities. *Int J Environ Sci Ed*. 2016; 11(8): 2085-2097. doi: 10.12973/ijese.2016.580a
40. Vinogradova IV, Krasnov MV. Postnatal adaptation of cardiovascular system in extremely low birth weight infants. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2010; (3): 63-69. (In Russ.)
41. Abbasi S, Oxford C, Gerdes J, Sehdev H, Ludmir J. Antenatal corticosteroids prior to 24 weeks gestation and neonatal outcome of extremely low birth weight infants. *Am J Perinat*. 2010; 27(1): 061-066. doi: 10.1055/s-0029-1223269
42. Gorelik VV. Assessment of psychophysiological indices in schoolchildren in general schools. *Vektor nauki TGU*. 2013; (1): 27-30. (In Russ.)
43. Benito E, Kerimoglu C, Ramachandran B, Pena-Centeno T, Jain G, Stilling RM, et al. RNA-dependent intergenerational inheritance of enhanced synaptic plasticity after environmental enrichment. *Cell Reports*. 2018; 23(2): 546-554. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.059.
44. Volokitina TV, Lukmanova NB, Safonova OA. Characteristics of physical state of children aged 7–9 years with different levels of physical fitness (longitudinal study). *Vestnik Pomorskogo universiteta. Seriya: estestvennye nauki*. 2011; (1): 38-44. (In Russ.)
45. Tarasova OV. Leisure and physical activity of schoolchildren. *Materialy VI Rossiyskogo foruma s mezhdunarodnym uchastiem «Pediatriya Sankt-Peterburga: opyt, innovatsii, dostizheniya» (4–5 sentyabrya 2014)*. SPb.; 2014: 163-164. (In Russ.)
46. Sinyavskiy NI, Kitaykina NA. Monitoring of physical fitness and health of schoolchildren of Sredneye Pribye. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2009; (3): 62-63. (In Russ.)
47. Inglik TN, Chernyavskaya NM, Aybazova LB. Studying the level of physical fitness of lower grades schoolchildren. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; (6): 340. (In Russ.)
48. Kalinichenko IA. Physical development of children with different levels of physical activity. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*. 2011; (18): 132-136. (In Russ.)
49. Llamas-Velasco S, Contador I, Villarejo-Galende A, Lora-Pablos D, Bermejo-Pareja F. Physical activity as protective factor against dementia: a prospective population-based study (NED-ICES). *J Int Neuropsychol Soc*. 2015; 21(10): 861-867. doi: 10.1017/S1355617715000831

Сведения об авторах

Чанчаева Елена Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, профессор, ФГБОУ ВО «Горно-Алтайский государственный университет», e-mail: chan.73@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-5281-1145>

Айзман Роман Иделевич – доктор биологических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», e-mail: aizman.roman@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0002-7776-4768>

Сидоров Сергей Сергеевич – аспирант, ФГБОУ ВО «Горно-Алтайский государственный университет», e-mail: sidorovss10@mail.ru <http://orcid.org/0000-0001-9201-5805>

Попова Елена Викторовна – кандидат биологических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Горно-Алтайский государственный университет», e-mail: opvc@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-4241-3669>

Симонова Ольга Ивановна – кандидат биологических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Горно-Алтайский государственный университет», e-mail: soi1777@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-7345-8237>

Information about the authors

Elena A. Chanchaeva – Dr. Sc. (Biol.), Gorno-Altai State University, e-mail: chan.73@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-5281-1145>

Roman I. Aizman – Dr. Sc. (Biol.), Novosibirsk State Pedagogical University, e-mail: aizman.roman@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0002-7776-4768>

Sergey S. Sidorov – Postgraduate, Gorno-Altai State University, e-mail: sidorovss10@mail.ru <http://orcid.org/0000-0001-9201-5805>

Elena V. Popova – Cand. Sc. (Biol.), Gorno-Altai State University, e-mail: opvc@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-4241-3669>

Olga I. Simonova – Cand. Sc. (Biol.), Gorno-Altai State University, e-mail: soi1777@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-7345-8237>

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ OCCUPATIONAL DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.10

Качество жизни работников угольной промышленности Кузбасса

Раудина С.Н.¹, Семенихин В.А.², Петров А.Г.²

¹ ГАУЗ Кемеровской области «Областной клинический центр охраны здоровья шахтёров» (652509, г. Ленинск-Кузнецкий, ул. Микрорайон № 7, 9, Россия); ² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Раудина Светлана Наильевна, e-mail: raudinasn@mail.ru

Резюме

Концепция исследования качества жизни в медицине признана во всем мире, приоритетным признано и научное его изучение.

Цель исследования: изучить качество жизни (КЖ) работников угольной отрасли Кузбасса, подвергающихся воздействию физических факторов, а также оценить выраженность и степень влияния симптомов заболеваний на КЖ.

Методы. В работе применялся метод оценки КЖ, основанный на использовании метода оценки индивидуального КЖ и нормирования интенсивных показателей. Для субъективной оценки выраженности симптомов профессионального заболевания (ПЗ) и влияния этих симптомов на КЖ использовался метод анкетирования, согласно рекомендациям М.П. Дьякович и П.В. Казаковой (2013).

Результаты. В исследовании индивидуального КЖ участвовали 400 шахтёров с ПЗ, вызванными воздействием физических факторов. Установлено, что среди низких значений индексов, отражающих структуру детерминации КЖ работников угольной отрасли, удовлетворённость прошлым является наиболее высокой. Наименее благоприятны индексы удовлетворённости будущим. Преобладание субъективного позитива над негативом, возможно, связано с социальной удовлетворённостью.

В исследовании участвовали 98 пациентов, у которых наблюдаются симптомы заболеваний, вызванных воздействием физических факторов. У пациентов с сенсоневральной тугоухостью по субъективной оценке выявлено значительное влияние симптомов болезни на КЖ, особенно это касается симптомов, ухудшающих психоэмоциональное состояние пациентов, что в дальнейшем может привести к снижению их трудоспособности и инвалидизации.

Заключение. Оценка индивидуального КЖ, а также выраженности симптомов заболевания и их влияния на КЖ даёт возможность правильно диагностировать личностный ответ больного на болезнь, а также оценить результативность лечения. В дальнейшем полученную информацию врач может использовать при разработке реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: шахтёры, физические факторы производства, сенсоневральная тугоухость, качество жизни

Для цитирования: Раудина С.Н., Семенихин В.А., Петров А.Г. Качество жизни работников угольной промышленности Кузбасса. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 66-71. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.10.

Quality of Life of Kuzbass Coal Industry Workers

Raudina S.N.¹, Semenikhin V.A.², Petrov A.G.²

¹ Regional Clinical Center of the Miners' Health Protection of Kemerovo Region (Mikrorayon N 7 9, Leninsk-Kuznetsky 652509, Russian Federation); ² Kemerovo State Medical University (ul. Voroshilova 22a, Kemerovo 650056, Russian Federation)

Corresponding author: Svetlana N. Raudina, e-mail: raudinasn@mail.ru

Abstract

The study of the quality of life (QoL) in medicine is recognized worldwide, its scientific study is also recognized as a priority.

Aim. To study the quality of life of workers in the Kuzbass coal industry, who are exposed to physical factors, as well as to assess the severity and degree of influence of diseases on QoL.

Methods. The method of QoL assessment was based on of individual QoL assessment and the rationing of intensive indicators. For the subjective assessment of the severity of symptoms of the occupational disease (OD) and the effect of these symptoms on QoL, we used the questionnaire method, recommended by Dyakovich M.P. and Kazakova P.V. (2013).

Results. The study of individual QoL included 400 miners with OD, caused by exposure to physical factors. We found that among the low indices, reflecting determination of quality of life of workers in the coal industry, satisfaction with the past was the highest. Indices of satisfaction with the future were the lowest. The predominance of subjective positive over negative was possibly related to social satisfaction.

The study involved a group of 98 patients, who had symptoms of diseases, caused by exposure to physical factors. Subjective assessment of patients with sensorineural hearing loss (SHL) revealed a significant effect of symptoms of the disease on QoL, especially with regard to symptoms that worsened their psycho-emotional state, which might further lead to impairments and disabilities.

Conclusion. Evaluation of individual QoL, as well as the severity of the symptoms and their effect on QoL, helps correctly diagnose the patient's personal response to the disease, and to evaluate the effectiveness of treatment. In the future, doctors can use the received information when developing rehabilitation measures.

Key words: miners, physical factors of production, sensorineural hearing loss, quality of life

For citation: Raudina S.N., Semenikhin V.A., Petrov A.G. Quality of Life of Kuzbass Coal Industry Workers. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 66-71. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.10.

ОБОСНОВАНИЕ

Наибольшее число профессиональных заболеваний в Кемеровской области выявляется при воздействии на организм физических факторов¹. В составе общероссийской структуры болезней, развивающихся вследствие производственного воздействия физических факторов, сенсоневральная тугоухость (СНТ) лидирует, занимая одно из ведущих мест², а проблемам её формирования в последние годы уделяется большое внимание [1, 2]. В структуре профессиональной патологии Кузбасса СНТ также занимает лидирующее место после заболеваний опорно-двигательного аппарата и вибрационной болезни. В угольной отрасли Кузбасса тенденции к снижению развития СНТ профессионального генеза нет³.

Нами были проанализированы данные по впервые выявленным профессиональным заболеваниям среди пациентов, обследованных в Центре профпатологии ГАУЗ КО ЦОЗШ с 2007 по 2017 гг. Несмотря на снижение общей профессиональной заболеваемости (в 2007 г. – 88 случаев впервые выявленных профессиональных заболеваний; в 2008 г. – 103; в 2009 г. – 138; в 2010 г. – 104; в 2011 г. – 96; в 2012 г. – 71; в 2013 г. – 81; в 2014 г. – 80; в 2015 г. – 80; в 2016 г. – 76; в 2017 г. – 49 случаев), как и в целом по РФ^{4,5} [3], в процентном соотношении определяется рост впервые выявленной СНТ (рис. 1).

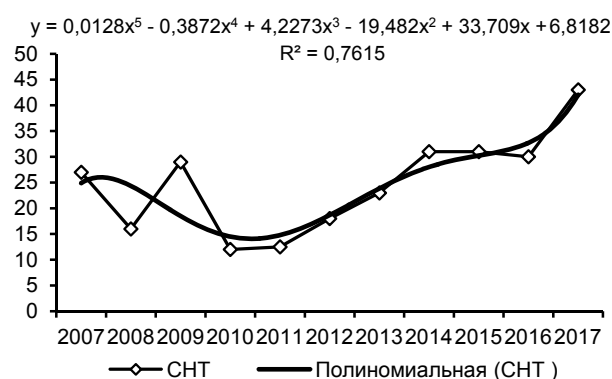


Рис. 1. Доля случаев СНТ в общем количестве профессиональных заболеваний, впервые выявленных в Центре профпатологии ГАУЗ КО ЦОЗШ за период с 2007 по 2017 гг.

Fig. 1. The proportion of cases of sensorineural hearing loss in the total number of occupational diseases newly identified in the center of occupational pathology, the department of Regional Clinical Center of the Miners' Health Protection between 2007–2017.

¹ О состоянии условий и охраны труда в Кемеровской области в 2015 году: региональный обзор / Под ред. Е.И. Степина. Кемерово; 2016: 86.

² О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: государственный доклад. М.; 2017: 220.

³ О состоянии условий и охраны труда в Кемеровской области в 2015 году: региональный обзор / Под ред. Е.И. Степина. Кемерово; 2016: 86.

⁴ О состоянии условий и охраны труда в Кемеровской области в 2015 году: региональный обзор / Под ред. Е.И. Степина. Кемерово; 2016: 86.

⁵ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: государственный доклад. М.; 2017: 220.

В 2017 г. СНТ занимала первое место среди случаев профессиональных заболеваний, впервые выявленных в центре профпатологии ГАУЗ КО ЦОЗШ, составляя до 43 % от общего количества случаев профессиональных заболеваний.

Качество жизни (КЖ) в медицине и здравоохранении является универсальным инструментом, позволяющим изменить общепринятый взгляд на концепцию больного и болезни. По определению ВОЗ, качество жизни – это «степень восприятия отдельными людьми или группами людей того, что их потребности удовлетворяются, а необходимые для достижения благополучия и самореализации возможности представляются» [4].

Исследования КЖ пациентов с различными заболеваниями привлекают внимание российских и зарубежных авторов [5, 6]. Научные исследования, проводимые в этом направлении при помощи опросников – универсальных инструментов изучения КЖ, отвечающих требованиям социальных, региональных и языковых различий, – признаны приоритетом. В то же время изучение КЖ в отечественной профпатологии не является широко распространённым [6, 7]. Изучению качества жизни лиц с СНТ посвящены единичные работы [8, 9, 10]. Субъективная оценка пациентами выраженности симптомов заболевания и их влияния на КЖ представляет особый интерес. Всё вышесказанное обуславливает актуальность изучения КЖ работников угольной отрасли.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить КЖ работников угольной отрасли Кузбасса, подвергающихся воздействию физических факторов, а также оценить выраженность и степень влияния симптомов профессиональных заболеваний от воздействия физических факторов на КЖ.

МЕТОДЫ

В нашей работе применялся метод оценки КЖ работников угольной отрасли Кузбасса, основанный на использовании метода оценки индивидуального качества жизни [11] и метода нормирования интенсивных показателей [12]. Использовались критерии удовлетворённости жизнью и требований к жизни (прошлой); своей нужности людям и зависимости от людей (самодостаточность); своих перспектив и уровня притязаний (будущее); интереса жизни и значимости своей деятельности (настоящее); своего здоровья и риска ухудшения здоровья (здоровье). Рассчитывались индексы, являющиеся отношением уровня удовлетворённости определённым аспектом жизни к соответствующему уровню психологических притязаний. Сумма значений индексов являлась показателем КЖ. В рамках данного

метода оценки показатель КЖ изменяется в диапазоне от 4 % до 100 %. Для обозначения уровней КЖ использовали следующую шкалу: менее 20 % – очень низкий; 21–40 % – низкий; 41–60 % – средний; 61–80 % – высокий; 81–100 % – очень высокий уровень.

В исследование индивидуального КЖ были включены 400 пациентов с ПЗ, связанными с воздействием физических факторов, в том числе включающими вибрационную болезнь (ВБ) и СНТ, которые проходили лечение в профпатологическом отделении стационара ГАУЗ Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева».

Интересным представлялось определить, насколько адекватно пациенты оценивают состояние своего здоровья и отличается ли субъективная оценка выраженности проявления симптомов и влияние этих симптомов на КЖ у пациентов с профессиональной патологией и пациентов с заболеваниями, вызванными воздействием физических факторов, у которых связь с профессией не была установлена на момент исследования.

Для субъективной оценки влияния симптомов болезней на КЖ и выраженности этих симптомов были обследованы 98 пациентов, которые проходили обследование и лечение в профпатологическом отделении ГАУЗ КО ЦОЗШ, у которых наблюдаются симптомы заболеваний, вызванных воздействием физических факторов.

Всем обследуемым проводилось аудиометрическое исследование слуха на частотах 125 Гц, 250 Гц, 500 Гц, 1000 Гц, 2000 Гц, 4000 Гц, 6000 Гц и 8000 Гц. Нарушение слуха оценивали на основании федеральных клинических рекомендаций [13].

В обследование не включались лица, имеющие в анамнезе воспалительные заболевания среднего уха, оперативные вмешательства на среднем ухе, лица с отягощенной наследственностью в плане снижения слуха у ближайших родственников, с нарушением слуховой функции с одной стороны и с черепно-мозговыми травмами в анамнезе.

Пациентам предлагали заполнить анкету, согласно рекомендациям [14], которая включала 17 вопросов, касающихся оценки симптомов по 10-балльной шкале (0 баллов – нет симптомов; 10 баллов – симптомы настолько выражены, насколько можно себе представить), и 5 вопросов, касающихся оценки по 10-балльной шкале того, насколько эти симптомы повлияли на качество жизни (0 баллов – слабо влияют; 10 баллов – сильно влияют). Рассматривались такие направления, как влияние на общую активность, настроение, деятельность (включая дела по дому), отношения с другими людьми, способность радоваться жизни. По результатам субъективной оценки выраженности основных симптомов выделялись лёгкая (от 0 до 55 баллов), средняя (от 56 до 112 баллов) и выраженная (от 113 до 170 баллов) степени. По оценке влияния симптомов на КЖ пациента выделялись лёгкая (от 0 до 16 баллов), умеренная (от 17 до 33 баллов) и выраженная (от 34 до 50 баллов) степени влияния на КЖ.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписали информированное согласие.

Математико-статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ

Statistica 8.0. Для сравнения показателей использовали t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведённое исследование выявило, что средний показатель КЖ обследованных составил $27,7 \pm 2,1$ %, т. е. средний уровень КЖ шахтёров является низким. Среднее значение индекса удовлетворённости прошлым составило $12,9 \pm 3,7$ %; индекса удовлетворённости настоящим – $4,2 \pm 2,3$ %; индекса удовлетворённости будущим – $3,6 \pm 1,9$ %; индекса социальной удовлетворённости – $5,9 \pm 2,7$ %; индекса оценки здоровья – $4,2 \pm 2,4$ %. Кроме указанных основных индексов, которые являются компонентами показателя КЖ, были рассчитаны индексы субъективного позитива ($4,3 \pm 2,3$ %) и субъективного негатива ($2,8 \pm 0,9$ %). Как показывают расчёты, сумма коэффициентов субъективного позитива была статистически значимо выше, чем сумма коэффициентов субъективного негатива ($17,0$ против $11,0$ %; $p < 0,001$).

Установлено, что среди низких значений индексов, отражающих структуру детерминации КЖ работников угольной отрасли, удовлетворённость прошлым является наиболее высокой. Наименее благоприятны индексы удовлетворённости будущим. Преобладание субъективного позитива над негативом, возможно, связано с социальной удовлетворённостью.

При изучении влияния симптомов на КЖ лиц, подвергавшихся воздействию физических факторов на производстве, обследованные были разделены на две группы. Первую группу составляли пациенты (47 % всех обследованных) с заболеваниями, связанными с профессией, из них пациенты с СНТ вошли в подгруппу А (34 %); пациенты с СНТ в сочетании с ВБ – в подгруппу Б (66 %). Вторую группу (53 % всех обследованных) составляли лица, не имеющие ПЗ, работающие в контакте с физическими факторами, и имеющие снижение слуховой функции. Анализ санитарно-гигиенических характеристик показал, что во всех установленных случаях профессиональной СНТ шум на рабочих местах превышал предельно допустимый уровень на 6–16 дБа. При объективном обследовании у обследованных определялось снижение слуха от I до II степени, то есть проявление симптомов СНТ у них соответствуют таковому у пациентов с ПЗ.

Результаты оценки выраженности основных симптомов и их влияния на КЖ обследованных представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1
Распределение пациентов с профессиональными заболеваниями по субъективной оценке выраженности основных симптомов, %

Table 1
Distribution of patients with occupational diseases by subjective assessment of the severity of the main symptoms, %

Подгруппы	Степень выраженности основных симптомов заболеваний		Итого
	Лёгкая	Средняя	
А (СНТ)	$60,0 \pm 12,7$	$40,0 \pm 12,7$	100,0
Б (СНТ + ВБ)	$31,0 \pm 8,6$	$69,0 \pm 8,6$	100,0

Таблица 2
Распределение пациентов с профессиональными заболеваниями по субъективной оценке влияния симптомов на качество жизни, %

Table 2
Distribution of patients with occupational diseases by subjective assessment of the impact of symptoms on the quality of life, %

Подгруппы	Степени выраженности влияния основных симптомов заболеваний на качество жизни		Итого
	Лёгкая	Средняя	
А (СНТ)	67,0 ± 12,1	33 ± 12,1	100,0
Б (СНТ + ВБ)	31,0 ± 8,6	69,0 ± 8,6	100,0

Установлено, что доля лиц со средней степенью выраженности основных симптомов заболеваний и влияния на КЖ статистически значимо выше у лиц, имеющих две нозологии профессионального генеза (69,0 ± 8,6 против 31,0 ± 8,6 %; $p < 0,05$)

Сравнивая результаты субъективной оценки выраженности основных симптомов и их влияния на КЖ пациентов с ПЗ, можно отметить, что у лиц с одной нозологией (СНТ) определяется несоответствие степени выраженности симптомов и степени влияния симптомов на КЖ в 7 % случаев, то есть речь идет о недооценке состояния своего здоровья. Пациенты указывали на влияние основных симптомов заболевания на общую активность, деятельность (включая дела по дому), при этом влияние симптомов на КЖ, по их мнению, не проявлялось. Следует отметить, что оценка влияния симптомов на отношения с другими людьми, настроение и способность радоваться жизни была значительной, что в свою очередь может приводить к психоэмоциональным изменениям.

В группе с двумя нозологиями (СНТ и ВБ) наблюдалось полное совпадение степени выраженности симптомов и степени влияния этих симптомов на КЖ, что подтверждает адекватность субъективной оценки пациентами своего состояния. Здесь влияние симптомов на КЖ определяется по всем пунктам опросника.

Сравнивая результаты субъективной оценки выраженности основных симптомов и их влияния на КЖ обследованных пациентов (табл. 3, 4), можно отметить, что несовпадение степени выраженности симптомов и степени влияния симптомов на КЖ лиц с установленными ПЗ проявилось лишь в 2,3 % случаев.

У лиц, имеющих снижение слуховой функции с не установленной связью с профессией, подобный факт установлен в 14,8 % случаев. У последних следует отметить также статистически значимое превышение доли лиц, демонстрировавших среднюю степень выраженности основных симптомов заболеваний (68,5 ± 6,3 против 31,5 ± 6,3 %). Давая оценку средней степени выраженности влияния симптомов на общую активность, деятельность (включая дела по дому), такие пациенты считали, что их влияние на КЖ не проявлялось или проявлялось в меньшей степени. При этом они указывали на значительное влияние симптомов на отношения с другими людьми, настроение и способность радоваться жизни, т. е. на ухудшение их психоэмоционального состояния. Полученные результаты свидетельствуют о большей недооценке своего состояния пациентами, не имеющими ПЗ, так как пациент продолжает выполнять ту же работу, что и до болезни.

Таблица 3
Распределение пациентов по субъективной оценке выраженности основных симптомов, %

Table 3
Distribution of patients by subjective assessment of the severity of the main symptoms, %

Группы пациентов	Степень выраженности основных симптомов заболеваний		Итого
	Лёгкая	Средняя	
Имеющие ПЗ	40,9 ± 7,4	59,1 ± 7,4	100,0
Не имеющие ПЗ	31,5 ± 6,3	68,5 ± 6,3	100,0

Таблица 4
Распределение пациентов по субъективной оценке влияния симптомов на качество жизни, %

Table 4
Distribution of patients by subjective assessment of the impact of symptoms on the quality of life, %

Группы пациентов	Степень выраженности влияния основных симптомов заболеваний на качество жизни		Итого
	Лёгкая	Средняя	
Имеющие ПЗ	43,2 ± 7,5	56,8 ± 7,5	100,0
Не имеющие ПЗ	46,3 ± 6,8	53,7 ± 6,8	100,0

ОБСУЖДЕНИЕ

Субъективная оценка выраженности основных симптомов заболеваний шахтёров является важным моментом в изучении КЖ, может быть использована для повышения эффективности лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий заболеваний, вызванных воздействием вредных физических факторов. Низкий уровень КЖ работников угольной промышленности Кузбасса можно объяснить их беспокойством о своём здоровье и возможности качественной социализации при условии своего нездоровья. Заболевания, вызванные воздействием на организм физических факторов, оказывают неблагоприятное воздействие не только на состояние здоровья работников, но и на их психоэмоциональный статус, что подтверждается субъективной оценкой влияния основных симптомов заболевания на КЖ, в значительной степени влияя на отношение с другими людьми, настроение и способность радоваться жизни.

Оценка степени проявления основных симптомов заболевания не всегда соответствует степени оценки влияния этих симптомов на КЖ пациентов. Сравнение субъективных оценок пациентов с ПЗ и лиц, не имеющих ПЗ, но с таким же объективным проявлением симптомов снижения слуховой функции, как у пациентов с ПЗ, позволило выявить у последних несоответствие степени проявлений основных симптомов и степени оценки влияния симптомов на КЖ. В группе лиц с ПЗ степень проявления симптомов соответствует степени влияния симптомов на КЖ в 97,7 % случаев, что говорит об адекватности оценки. В группе лиц без установленного ПЗ степень проявления симптомов выше, чем степень влияния этих симптомов на КЖ, это говорит о недооценке своего здоровья у пациентов с нарушением слуховой функции. Количество нозологий профессионального генеза не влияет на изменение КЖ, но по-разному влияет на психоэмоциональный статус и физическое здоровье. У пациентов с

СНТ по субъективной оценке выявлено значительное влияния симптомов болезни на КЖ, что особенно касается симптомов, ухудшающих их психоэмоциональное состояние, что в дальнейшем может привести к снижению трудоспособности и инвалидизации. Это согласуется с мнением и других авторов [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка индивидуального КЖ, а также выраженности симптомов заболевания и их влияния на КЖ даёт возможность правильно диагностировать личностный ответ больного на болезнь, а также оценить результативность лечения у этого пациента. В дальнейшем появляется возможность корректировки лечения пациентов с профессиональными заболеваниями и проведения профилактики заболеваний у работников, находящихся в группе риска развития заболеваний от воздействия вредных физических факторов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аденинская Е.Е., Симонова Н.И., Мазитова Н.Н., Низяева И.В. Принципы диагностики потери слуха, вызванной шумом, в современной России. *Вестник современной клинической медицины*. 2017; 10(3): 48-53. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(3).48-55
2. Панкова В.Б., Таварткиладзе Г.А., Мухамедова Г.Р. Профессиональная тугоухость: новые подходы к диагностике, экспертизе трудоспособности и реабилитации. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2013; 1(43): 25-29.
3. Панкова В.А., Лакхман О.Л., Пережогин А.Н., Тюткина Г.А., Кулешова М.В., Смирнова О.В. Динамика профессиональной заболеваемости в Восточной Сибири. *Гигиена и санитария*. 2016; (12): 1175-1179. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-12-1171-1175
4. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position Paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine*. 1995; (41): 1403-1409.
5. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. М.: ОЛМА; 2007.
6. Bandyrel K, Johnston BC. Recent advances in patient and proxy-reported quality of life research. *Health Qual Life Outcomes*. 2014; 12: 110. doi: 10.1186/s12955-014-0110-7
7. Дьякович М.П., Рукавишников В.С. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с профессиональной патологией. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; (1): 23-26.
8. Дьякович М.П., Панков В.А., Казакова П.В., Кулешова М.В., Тихонова И.В. Качество жизни лиц летного состава гражданской авиации, пострадавших от воздействия производственного шума. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(10): 887-893. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-10-887-89
9. Семенихин В.А., Дьякович М.П., Казакова П.В., Раудина С.Н. Особенности субъективной оценки качества жизни лиц с патологией профессионального генеза. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014; (2): 32-37.
10. Del Vecchio FB, Corrente JE, Goncalves A, Faria MM, Padovani CR, Vilarta R. Multivaried analysis of the interaction between quality of life and physical capacities for people occupationally intoxicated by mercury. *Acta Med Port*. 2007; 20(2): 131-137.
11. Машенко И.В. Метод оценки индивидуального качества жизни. *Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи*. 2008; (8): 8-14.
12. Шиган Е.Н. *Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях*. М.: Медицина; 1986.
13. Аденинская Е.Е., Бухтияров И.В., Бушманов А.Ю., Дайхес Н.А., Денисов Э.И., Измеров Н.Ф., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике потери слуха, вызванной шумом. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016; (3): 37-48.
14. Дьякович М.П., Казакова П.В. *Организация исследования по комплексной оценке качества жизни лиц с профессиональной патологией: методические рекомендации*. Иркутск: НЦРВХ СО РАМН; 2013.
15. Илькаева Е.Н. Медико-социальные аспекты потери слуха в трудоспособном возрасте. *Медицина труда и промышленная экология*. 2009; (12): 32-38.

REFERENCES

1. Adeninskaya EE, Simonova NI, Mazitova NN, Nizyaeva IV. Principles of diagnostics of noise-induced hearing loss in modern Russia. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2017; 10(3): 48-53. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(3).48-55 (In Russ.)
2. Pankova VB, Tavartkiladze GA, Mukhamedova GR. Occupational bradyacusia: new approaches to the diagnosis, working capacity examination and rehabilitation. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2013; 1(43): 25-29. (In Russ.)
3. Pankova VA, Lakhman OL, Perezhogin AN, Tyutkina GA, Kuleshova MV, Smirnova OV. Dynamics of occupational morbidity in the Eastern Siberia. *Gigiena i sanitariya*. 2016; (12): 1175-1179. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-12-1171-1175 (In Russ.)
4. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position Paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine*. 1995; (41): 1403-1409.
5. Shevchenko YuL, Novik AA, Ionova TI. *Guidelines on the research of life quality in medicine*. M.: OLMA; 2007. (In Russ.)
6. Bandyrel K, Johnston BC. Recent advances in patient and proxy-reported quality of life research. *Health Qual Life Outcomes*. 2014; 12: 110. doi: 10.1186/s12955-014-0110-7
7. Dyakovich MP, Rukavishnikov VS. Assessment of health related quality of life in patients with occupational pathology. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017; (1): 23-26. (In Russ.)
8. Dyakovich MP, Pankov VA, Kazakova PV, Kuleshova MV, Tikhonova IV. Life quality of civilian aviation air staff affected by occupational noise. *Gigiena i sanitariya*. 2018; 97(10): 887-893. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-10-887-89 (In Russ.)
9. Semenikhin VA, Dyakovich MP, Kazakova PV, Raudina SN. Features of subjective assessment of life quality of people with occupational pathology. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2014; (2): 32-37. (In Russ.)
10. Del Vecchio FB, Corrente JE, Goncalves A, Faria MM, Padovani CR, Vilarta R. Multivaried analysis of the interaction between quality of life and physical capacities for people occupationally intoxicated by mercury. *Acta Med Port*. 2007; 20(2): 131-137.
11. Mashchenko IV. Method of assessment of individual life quality. *Voprosy ekspertizy i kachestva meditsinskoy pomoshchi*. 2008; (8): 8-14. (In Russ.)
12. Shigan EN. *Methods of prediction and modelling in social and hygienic researches*. M.: Meditsina; 1986. (In Russ.)
13. Adeninskaya EE, Bukhtiyarov IV, Bushmanov AYU, Daykhes NA, Denisov EI, Izmerov NF, et al. Federal clinical recommendation on the diagnosis, treatment and prevention of noise-induced loss hearing. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2016; (3): 37-48. (In Russ.)
14. Dyakovich MP, Kazakova PV. *Management of study on complex assessment of life quality of people with occupational pathology: guidelines*. Irkutsk: NTSRVKH SO RAMN; 2013. (In Russ.)
15. Ilkayeva EN. Medical and social aspects of hearing loss in people of active working age. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2009; (12): 32-38. (In Russ.)

Сведения об авторах

Ряудина Светлана Наильевна – заведующая отделением оториноларингологии ГАУЗ Кемеровской области «Областной клинический центр охраны здоровья шахтёров», профпатолог, e-mail: raudinasn@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-9080-5539>

Семенихин Виктор Андреевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, профпатологии и эндокринологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный профпатолог Кемеровской области, e-mail: viansem@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-9209-67291>

Петров Андрей Георгиевич – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

Information about the authors

Svetlana N. Raudina – Head of the Otorhinolaryngology Department, Regional Clinical Center of the Miners' Health Protection, Occupational Pathology Specialist, e-mail: raudinasn@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-9080-5539>

Victor A. Semikhin – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Intermediate Level General Medicine, Occupational Pathology and Endocrinology, Kemerovo State Medical University, Chief Occupational Pathology Specialist of the Kemerovo Region, e-mail: viansem@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-9209-67291>

Andrey G. Petrov – Dr. Sc. (Pharm.), Associate Professor at the Department of Pharmacy Administration and Economy, Kemerovo State Medical University

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.11

Препараты лития в психиатрии, наркологии и неврологии (к 70-летию открытия Джона Кейда). Часть I. Историческая

Беккер Р.А.¹, Быков Ю.В.²

¹ Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве (8410501, г. Беэр-Шева, б. Бен-Гурион, Израиль); ² ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия),

Автор, ответственный за переписку: Беккер Роман Александрович, e-mail: bekker1@gmail.com

Резюме

Применение солей лития в психиатрии имеет давнюю, более чем двухтысячелетнюю историю. Оно восходит к идеям Гипократа II, Галена и Сорана Эфесского о целесообразности применения минеральных вод определённых источников, которые, как мы сегодня знаем, были богаты солями лития, магния и брома, для лечения маниакальных и депрессивных состояний. Позднее этот эффект солей лития был повторно открыт – независимо друг от друга – в середине 19-го века американским психиатром Уильямом Александром Хэммондом и датским психиатром Карлом Ланге. Однако из-за того, что это открытие базировалось на неверных научных предположениях, а именно на теории «мозгового мочекислотного диатеза» как причины психических заболеваний, оно было не принято или проигнорировано и даже осмеяно коллегами. Переоткрытие антиманиакального эффекта солей лития Джоном Кейдом в 1948 году относится к числу крупнейших открытий психиатрии XX века.

Механизмы антидепрессивного, антиманиакального и профилактического нормотимического действия лития чрезвычайно сложны, многообразны и до конца не изучены по сей день. Первоначально Джон Кейд предположил, что этот эффект лития связан с дефицитом его в организме больных с биполярным аффективным расстройством и с компенсацией этого дефицита или с неким врождённым нарушением обмена лития, при котором больным требуются более высокие его суточные дозы, чем здоровым. Однако уже вскоре было показано, что это не так.

Несмотря на появление значительного количества альтернативных нормотимиков, таких как вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин, некоторые атипичные антипсихотики, литий сохраняет актуальность в психиатрии по сей день. Особую актуальность применению лития в психиатрии придаёт сравнительно недавнее обнаружение у него специфической антисуицидальной активности, а также обнаружение того факта, что литий является не только лекарственным препаратом, но и важным для организма микроэлементом.

Ключевые слова: литий, мания, депрессия, биполярное аффективное расстройство, история психиатрии

Для цитирования: Беккер Р.А., Быков Ю.В. Препараты лития в психиатрии, наркологии и неврологии (к 70-летию открытия Джона Кейда). Часть I. Историческая. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 72-80. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.11

Lithium Preparations in Psychiatry, Addiction Medicine and Neurology (To the 70th Anniversary of John Cade's Discovery). Part I. History

Bekker R.A.¹, Bykov Yu.V.²

¹ Ben-Gurion University of the Negev (bulv. Ben-Gurion Beer-Sheva 8410501, Israel); ² Stavropol State Medical University (ul. Mira 310, Stavropol 355017, Russian Federation)

Corresponding author: Roman A. Bekker, e-mail: bekker1@gmail.com

Abstract

The use of lithium salts in psychiatry has a long, more than two-thousand-year history. It goes back to the ideas of Hippocrates II, Galen and Soran of Ephesus regarding the feasibility of using mineral waters from certain sources, which, as we know today, were rich in lithium, magnesium and bromine salts, for the treatment of both manic and depressive states. Later, this effect of lithium salts was rediscovered – independently of each other – in the mid-19th century by the American psychiatrist William Alexander Hammond and the Danish psychiatrist Carl Lange. However, since this discovery was based on incorrect premises, namely, on the theory of «brain urine acid diathesis» as the cause of mental illness, it was not accepted, ignored and even ridiculed by colleagues. The rediscovery of the anti-manic effect of lithium salts by John Cade in 1948 is one of the greatest discoveries of psychiatry of the 20th century.

The mechanisms of lithium therapeutic action are complex, diverse and not fully understood to this day. Initially, John

Cade suggested that this effect of lithium is associated with its deficiency in patients with bipolar disorder and that exogenous lithium aids in compensation of such deficiency, or that patients with bipolar disorder suffer from some congenital disorder of lithium metabolism, thus requiring higher daily lithium doses than healthy people. However, it was soon shown that this was not the case.

Despite the emergence of a significant number of alternative mood stabilizers, lithium remains relevant in psychiatry to this day.

Key words: lithium, mania, major depression, bipolar affective disorder, history of psychiatry

For citation: Bekker R.A., Bykov Yu.V. Lithium preparations in psychiatry, addiction medicine and neurology (to the 70th anniversary of John Cade's discovery). Part I. History. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 72-80. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.11

ОБЩИЕ ХИМИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Литий – третий химический элемент таблицы Менделеева, первый и самый лёгкий из твёрдых при нормальных условиях (то есть при комнатной температуре и атмосферном давлении) химических элементов [1, 2, 3]. Он является первым элементом 2-го периода 1-й группы – группы щелочных металлов. К этой химической группе принадлежат, помимо лития, весьма биологически важные макроэлементы натрия Na и калий K, а также микроэлемент рубидий Rb, чья физиологическая микроэлементная роль, как и микроэлементная роль лития, установлена относительно недавно. Литий имеет атомный порядковый номер 3, стандартную атомную массу 6,941 а.е.м и химическое обозначение Li [1, 3, 4].

ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЛИТИЯ В МЕДИЦИНЕ

У препаратов лития в медицине сложная, необычная, извилистая и в некоторых аспектах даже трагическая судьба. Ниже мы подробно расскажем читателю об этой истории.

Ранний эмпирический этап: от Гиппократов II до Парацельса

Впервые соли лития в медицине начали применять ещё в глубокой древности, задолго до их выделения в чистом виде. Исторически первым применением лития было лечение аффективных расстройств. Оно и сегодня является основной сферой их медицинского применения. Античные медики открыли это свойство лития сугубо эмпирическим путём, применяя лечебные минеральные воды с высокой концентрацией лития. При этом они не имели представления ни о том, каким именно компонентом или какими компонентами обусловлено лечебное действие этих минеральных вод, ни, тем более, о биохимических механизмах этого действия [5, 6]. В то же время, как указал ещё в 1968 г. Натан Кляйн, было бы неправильным сегодня приписывать лечебное действие этих минеральных вод исключительно воздействию лития, так как в тех же минеральных водах одновременно обнаруживается высокое содержание магния, бромидов и боратов. Между тем давно известно, что и магний, и бромиды, и бораты тоже обладают выраженными психотропными свойствами [5, 6]. Таким образом, ранняя история применения солей лития в медицине неотделима от ранней истории применения в медицине бромидов, боратов и солей магния [5, 6].

Знаменитый американский психиатр, психофармаколог и историк психиатрии Н. Кляйн, первооткрыватель антипсихотического эффекта резерпина и антидепрессивного эффекта ипрониазида, в 1968 году представил на конгрессе Американской психиатрической ассоциации (АПА) один из самых полных и подробных до настоящего времени докладов об истории применения солей лития в медицине. Этот доклад широко цитируется до сих пор [5, 6].

В частности, в этом докладе Н. Кляйн указал, что ещё жившим в период с 460 г. до н. э. по 370 г. до н. э. древнегреческим врачом Гиппократом II, впервые давшим подробное клиническое описание состояний «мании» и «меланхолии» и впервые предположившим, что эти два внешне противоположных состояния психики представляют собой две сменяющие друг друга стороны одного и того же заболевания, упоминалась целесообразность применения для питья, приёма ванн и введения в клизмах при обоих этих состояниях минеральной воды одного конкретного, ныне уже не функционирующего, источника на Крите, в осадочных отложениях которого современными химиками обнаружено высокое содержание лития, магния и брома [5, 6].

Несколько позже древнеримские врачи активно использовали щелочные минеральные воды ряда источников в Северной Италии, в которых современными методами также обнаружено высокое содержание лития, магния, бромидов и боратов, для лечения больных, находившихся в состоянии «ажитации», «мании» или «эйфории» [5, 6]. Так, например, уже в II веке н. э. древнеримский медик греческого происхождения Соран Эфесский, ссылаясь как на авторитет Гиппократов, так и на собственный опыт, рекомендовал «природные воды, такие как щелочные источники», внутрь и в клизмах для лечения «мании» или «ажитации» [5, 6]. Примерно в то же время Клавдий Гален рекомендовал для лечения этих же состояний питьё, применение ванн и клизм из минеральных вод тех же источников [5, 6]. Ещё немного позже, уже в V веке, другой древнеримский медик Целий Аврелиан в своём переводе с древнегреческого на латынь трактата Сорана Эфесского «Об острых и хронических болезнях» (*De morbis acutis et chronicis*) в примечаниях к переводу также писал о собственном положительном опыте применения «щелочных минеральных источников» Северной Италии внутрь и в клизмах при лечении «мании» или «ажитации» [5, 6].

В средневековой Европе из-за догматического влияния христианской церкви многие знания древнегреческих и древнеримских медиков были утрачены или игнорировались как «языческие». Долгие столетия в средневековой Европе психически больных считали «одержимыми дьяволом». В связи с этим их нередко лечили не врачи, а священники и монахи – «изгнанием бесов», побоями, поркой, связыванием, голодом, «молитвой, смирением и покаянием», тяжёлым монастырским физическим трудом [6]. Вместе с тем в народе сохранялась вера в то, что некоторые минеральные источники имеют особые целебные свойства, в том числе и в плане лечения нервных и психических заболеваний. В этом качестве был особенно известен источник в Сент-Филланс (*St. Fillans*), небольшом горном селении в Шотландии [5, 6]. Современными учёными доказано, что минеральные

воды источника Сент-Филланс также содержат высокую концентрацию лития, магния и бромидов [5, 6].

Позднее, уже в эпоху Возрождения, знаменитый швейцарский алхимик и врач XVI века Парацельс (настоящее имя – Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм) среди прочих своих научных интересов очень интересовался бальнеотерапией, да и вообще возможностями применения в медицине измельчённых природных минералов вплоть до драгоценных камней, минеральных солей, выпаренных им из природных минеральных источников, или простых химических веществ и их соединений, таких, например, как ртуть и её хлориды (сулема, каломель), «белый мышьяк» (триоксид мышьяка), коллоидное золото или порошки железа, цинка, меди, для лечения различных заболеваний [7, 8, 9]. Именно Парацельсу принадлежит изобретение самого названия «цинк» (нем. *Zinken*, лат. *Zincum*) для этого металла. Это название он произвёл от немецкого слова *Zinke* – острая игла (кристаллы металлического цинка действительно похожи на иглы) [10].

Парацельс много ездил по странам Европы. В частности, он бывал во Франции, Германии, Австрии, изучал их минеральные воды, их руды и горные породы как с точки зрения алхимии, так и с точки зрения возможностей их применения в медицине [7, 8, 9].

Ныне Парацельса считают основоположником всей современной ятрохимии (медицинской химии), медицинской минералогии и медицинской геохимии, бальнеологии и курортологии [7, 8, 9]. Так, например, в Германии в Бад-Халле, возле одного из минеральных источников, которые посещал и изучал Парацельс в своё время, ныне в его честь создан Институт бальнеологии и курортологии имени Парацельса [11].

В рамках этого своего интереса к бальнеологии и медицинской химии Парацельс, изучая минеральные воды знаменитого источника из шотландской деревни Сент-Филланс, сумел доказать, что выпаренные из него минеральные соли очень сходны и по своим органолептическим, химическим и физическим свойствам, и по лечебному действию с ископаемыми отложениями солей из рекомендовавшегося ещё Гиппократом для лечения «мании» и «меланхолии» источника на Крите, ныне уже не функционирующего, а также с минеральными солями, выпаренными им из источников в Северной Италии, позднее рекомендовавшихся для лечения тех же состояний Сораном Эфесским и Клавдием Галеном [5, 6].

Точно идентифицировать состав этих минеральных солей или разделить их на компоненты Парацельс не смог, так как в алхимии того времени ещё не существовало таких методов. Однако Парацельс писал, что минеральные соли этих источников явно отличаются по составу, физико-химическим и лечебным свойствам и от морской соли, и от минеральных солей из других источников и пригодны в первую очередь для лечения психических заболеваний («мании» и «меланхолии»). К сожалению, это открытие Парацельса, как и многие другие его открытия, опередило своё время и было практически полностью проигнорировано современниками [5, 6].

Иоганн Август Арфведсон, Уильям Томас Бранде, Роберт Бунзен и открытие лития как самостоятельного химического элемента

В 1800 году бразильский государственный деятель Жозе Бонифацио де Андрада-и-Силва, интересовавшийся

в свободное от государственных дел время также химией, минералогией и петрологией, отдыхая на шведских фьордах, обнаружил на острове Юто в Северной Швеции необычный лёгкий минерал, который он назвал петалитом [12, 13]. Сегодня мы знаем, что петалит является алюмосиликатом лития и имеет приблизительный химический состав $\text{LiAlSi}_4\text{O}_{10}$ [13, 14]. В 1817 году шведский химик Иоганн Август Арфведсон, работавший в то время в лаборатории другого знаменитого шведского химика Йенса Якоба Берцелиуса, анализируя петалитовую руду, обнаружил, что она содержит некий новый, ранее неизвестный, лёгкий химический элемент [13, 15]. Этот неизвестный химический элемент образовывал соединения, сходные с соединениями уже известных щелочных металлов – натрия и калия. Однако его карбонат и гидроксид были менее растворимы в воде и давали менее сильную щелочную реакцию, чем карбонаты и гидроксиды натрия и калия [13, 15, 16].

Й. Берцелиус предложил для этого нового щелочного металла название «литион» или «литина», которое он произвёл от древнегреческого слова $\lambda\iota\theta\omicron\varsigma$ («литос», что означает «камень»). Предлагая такое название для лития, Й. Берцелиус желал с его помощью подчеркнуть, что новый щелочной металл был впервые открыт при исследовании твёрдого минерала – петалита, в противоположность калию, который был впервые открыт при исследовании золы, получающейся при сгорании растений, и натрия, который был известен во многом благодаря его достаточно высокому содержанию в крови животных [13, 15, 17]. Британский химик Хэмфри Дэви не согласился с первоначально предложенным Й. Берцелиусом названием «литион» для нового химического элемента и предложил, чтобы английское и латинское названия нового элемента, по аналогии с английскими и латинскими названиями для натрия и калия, оканчивались на -um (*sodium/natrium* и *potassium/kalium*, соответственно, на английском и на латыни). Так появилось название «lithium» – литий [13, 17].

Позднее И. Арфведсон сумел показать, что этот же лёгкий щелочной элемент – литий – содержится также в двух других минералах – сподумене и лепидолите [13, 18, 19]. В 1818 году Христиан Гмелин первым обнаружил, что соли лития окрашивают пламя в яркий красный цвет [13, 20]. Однако ни И. Арфведсон, ни Х. Гмелин не смогли выделить чистый металлический литий из его солей [13, 18, 20].

Чистый металлический литий был впервые выделен Уильямом Томасом Бранде только в 1821 году с помощью электролиза расплавленного оксида лития. Этот же электролитический процесс ранее уже был использован Х. Дэви для получения двух других щелочных металлов – натрия и калия – из расплавов их оксидов [13, 21, 22]. У. Бранде также впервые описал получение и химические свойства некоторых чистых солей лития, например, бромида и хлорида. Он также, основываясь на предположении, что «лития» (оксид лития) содержит около 55 % металлического лития, привёл первую приблизительную оценку молярной массы металлического лития. По его данным, она должна была составлять около 9,8 г/моль [21, 22, 23]. Современное общепринятое значение для молярной массы лития – около 6,941 г/моль (так получается из-за того, что природный литий представляет собой смесь изотопа лития-7 с небольшим количеством лития-6) [13, 22].

В 1855 году Роберт Бунзен и Аугуст Матиссен открыли более дешёвый и менее энергозатратный способ получения больших количеств металлического лития, предложив подвергать электролизу не оксид лития, а более легкоплавкий и легче диссоциирующий на ионы лития хлорид [13, 22, 24]. Это позволило получать литий и его соли в промышленных количествах [13, 22].

Карл Ланге, Уильям Александр Хэммонд и теория «мозгового мочекислотного диатеза»

Первые попытки осознанного, а не эмпирического применения препаратов лития для лечения психических заболеваний, хотя и основанные на неверных теоретических предпосылках, в зарождавшейся научной медицине, относятся уже к XIX веку. Они связаны с именами датского врача Карла Ланге (1834–1900) и американского врача Уильяма Александра Хэммонда (1828–1900) [5, 6, 25].

В 1886 году К. Ланге опубликовал книгу, озаглавленную «О периодических депрессиях и их патогенезе». В ней он представил исторически первое описание периодических депрессий, не чередующихся с маниями. Эти состояния известны нам сегодня как униполярное рекуррентное депрессивное расстройство (РДР). В этой книге К. Ланге, в частности, писал о том, что это заболевание на самом деле встречается гораздо чаще, чем признававшийся тогда единственно возможным аффективным расстройством «классический» маниакально-депрессивный психоз (МДП), проявляющийся более или менее регулярным чередованием маний и депрессий. Он отметил также, что это заболевание было очень частым не только в его собственной практике, но и в практике многих других врачей [25, 26].

К. Ланге обнаружил, что подагра и уратная форма мочекаменной болезни часто сочетаются как с депрессивными состояниями, так и с «классическим» МДП. Он также показал, что и депрессивные состояния, и МДП сопровождаются повышенным содержанием мочевой кислоты в крови и повышенным выделением её с мочой, даже в отсутствие сопутствующего заболевания подагрой или уратной формой мочекаменной болезни. На этом основании К. Ланге предположил, что в основе патогенеза обоих видов аффективных расстройств – как впервые описанных им «периодических депрессий», так и классического МДП, – может лежать избыток мочевой кислоты в крови и в мозгу больных – своеобразный «мозговой мочекислотный диатез» или «мозговая подагра» [25, 26].

Дополнительным обоснованием этой теории для К. Ланге послужило то, что в ткани мозга больных с аффективными расстройствами, умерших от суицида, действительно обнаруживался повышенный, по сравнению с умершими, не страдавшими при жизни аффективными расстройствами, уровень мочевой кислоты [25, 26]. Сегодня мы знаем, что этот повышенный уровень мочевой кислоты в ЦНС аффективных больных связан с повышенным уровнем апоптоза (программируемой клеточной гибели) нервных клеток при этих расстройствах [25, 26].

В то время уже было известно, что урат лития является самой растворимой из солей мочевой кислоты, и что большие дозы препаратов лития (на грани токсических) могут способствовать растворению уратных камней в почках при мочекаменной болезни, отложений мочевой кислоты в тканях при подагре и могут снижать уровень мочевой кислоты в крови и повышать её выведение с мочой [25, 26].

В рамках своей гипотезы о «мозговом мочекислотном диатезе» или «мозговой подагре» как о причине аффективных расстройств К. Ланге предложил для лечения обоих видов аффективных расстройств (как МДП, так и периодических депрессий) меры, способствующие снижению содержания мочевой кислоты в крови или ускорению её выведения из организма. В частности, он рекомендовал при этих состояниях применение такой же диеты, какая рекомендовалась при подагре и мочекаменной болезни, и назначение солей лития. Он также описал свой личный, по его данным, чрезвычайно положительный опыт лечения маний и депрессий этим методом в общей сложности более чем у 2000 пациентов за 20 лет [25, 26].

Однако, как рекомендации К. Ланге по лечению аффективных расстройств антиподагрической диетой и солями лития, так и его выделение «периодических депрессий без маний» в отдельную нозологическую группу, отличающуюся от «классического МДП», и его теория «мозгового мочекислотного диатеза» или «мозговой подагры» как причины аффективных расстройств, были отвергнуты и высмеяны тогдашним психиатрическим сообществом [25, 26].

Немного ранее, в 1870-х годах, У. Хэммонд, первый американский врач, сознательно ограничивший свою практику исключительно нервными и психическими заболеваниями и ставший к этому времени профессором нервных и психических заболеваний одновременно в госпитале Бельвю (в 1867 году) и в Нью-Йоркском университете (в 1874 году), обратил внимание на то, что у больных, страдающих одновременно и подагрой или мочекаменной болезнью, и МДП, применение солей лития для лечения подагры или мочекаменной болезни приводит также к улучшению психического состояния [27, 28]. Это побудило У. Хэммонда попытаться применить соли лития для лечения маниакальных и депрессивных состояний также у больных, не страдавших одновременно подагрой или мочекаменной болезнью. При этом он, так же, как позднее и независимо от него К. Ланге, отметил выраженный положительный эффект лития на психику больных, причём как антиманиакальный, так и антидепрессивный [27, 28].

В 1871 году У. Хэммонд опубликовал свою основную и наиболее известную научную работу, впоследствии неоднократно переиздававшуюся, – книгу «Трактат о нервных заболеваниях» (*Treatise on Diseases of the Nervous System*) [27, 28]. В этой работе У. Хэммонд подробно описывал, среди прочего, и наблюдавшийся им терапевтический эффект солей лития при маниакальных и депрессивных состояниях [27, 28]. В отличие от К. Ланге, У. Хэммонд не предлагал никакой собственной теории этиологии и патогенеза аффективных расстройств. В частности, У. Хэммонд, в отличие от К. Ланге, вовсе не связывал их с «накоплением мочевой кислоты в мозгу», «мозговым мочекислотным диатезом» или «мозговой подагрой». Он лишь эмпирически описал наблюдавшийся им терапевтический эффект лития при маниакальных и депрессивных состояниях. Больных с подагрой и мочекаменной болезнью У. Хэммонд упоминал лишь в контексте того пути, который привёл его к открытию лечебного эффекта лития при аффективных расстройствах [27, 28].

Однако американская психиатрия и неврология в то время развивались весьма изолированно от психиатрии

и неврологии Старого Света и не имели в Старом Свете такого большого и заслуженного научного авторитета, как английская, немецкая или французская психиатрические школы [28]. Поэтому и книга, и предыдущая статья У. Хэммонда о лечении аффективных расстройств солями лития были практически проигнорированы мировым научным и практическим медицинским сообществом, о чём он и сам с горечью писал [27, 28].

В 1888 году У. Хэммонд переехал в Вашингтон. Там он основал специализированную клинику по лечению нервных и психических расстройств [28, 29]. В своей клинике он продолжал широко применять соли лития для лечения как маниакальных, так и депрессивных состояний [28, 29]. Его клинику можно считать исторически первой так называемой «литиевой клиникой» [28, 29].

Таким образом, К. Ланге и У. Хэммонд, независимо друг от друга и на разных научных основаниях – один на основании сформулированной им теории «накопления мочевой кислоты в мозгу», то есть «мозгового мочекалового диатеза» или «мозговой подагры», как возможной причины аффективных расстройств, а другой на основании прямого эмпирического наблюдения им лечебного эффекта солей лития у больных, страдавших одновременно и подагрой или мочекаменной болезнью, и МДП, – пришли к открытию аниманиакальных и антидепрессивных свойств лития [25, 27, 28]. Но открытия обоих врачей были, к сожалению, не замечены или проигнорированы (или даже отвергнуты и осмеяны, как в случае К. Ланге) научным и практическим медицинским сообществом того времени, хотя и по разным причинам [25, 27, 28].

Приблизительно в это же время (в XIX и XX веках) врачи, применявшие препараты лития для лечения подагры и мочекаменной болезни, обратили внимание на то, что длительное применение лития часто приводит к развитию гипотиреоза и даже зоба [30]. Кроме того, врачи отметили также, что при сочетании подагры или мочекаменной болезни с сахарным диабетом (СД) применение лития может приводить к уменьшению или купированию симптомов не только подагры, но и СД [31, 32, 33]. В это же время была отмечена и способность препаратов лития уменьшать проявления ревматоидного артрита (РА) [34, 35].

В связи с этим, а также в связи с отсутствием в то время других, более эффективных средств лечения тиреотоксикоза (таких современных тиреостатиков, как метилтиоурацил, мерказолил) и средств лечения СД (инсулина и сахароснижающих препаратов) литий в то время получил новую сферу применения – в зарождавшейся тогда эндокринологии, для лечения тиреотоксикоза и СД [30, 31, 32]. Сегодня мы знаем, что литий среди прочих своих эффектов повышает чувствительность тканей к инсулину. Этим и был обусловлен его лечебный эффект при СД [31, 32, 33].

Наличие у лития известных ныне иммуномодулирующих и противоревматических свойств привело к тому, что до появления более современных и эффективных болезнь-модифицирующих средств, таких как препараты золота, а позднее – хлорохин и гидроксихлорохин, сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид и другие, препараты лития в XX веке довольно широко применялись в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или с другими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС) также для лечения РА [34, 35]. Осо-

бенно часто применяли литий для лечения РА в случаях коморбидности РА с психическими расстройствами, являющимися основным показанием к применению лития, или в случаях синдрома Фелти (сочетания РА с лейкопенией) [34, 35].

Стоит особо отметить, что, в отличие от применения лития для лечения подагры и мочекаменной болезни и от его применения для лечения СД, полностью устаревших и отвергнутых на сегодня в связи с наличием более эффективных и безопасных средств лечения этих заболеваний, применение лития в качестве тиреостатика не полностью устарело и по сей день. Препараты лития в комбинации с современными тиреостатиками (метилтиоурацилом, мерказолилом) иногда применяются и сегодня для купирования тиреотоксических кризов. Это связано с тем, что литий, в отличие от других тиреостатиков, способен не только снижать продукцию тиреоидных гормонов щитовидной железой, но и, блокируя селен-зависимую 5'-монодейодиназу, уменьшать периферическую конверсию прогормона тироксина (T_4) в биологически активную форму – трийодтиронин (T_3) [30].

Не полностью устарело по сей день и применение препаратов лития, но уже в комбинации с современными болезнь-модифицирующими препаратами, для лечения РА, особенно в случаях коморбидности РА с психическими расстройствами (являющимися основным показанием к применению лития). Это связано с тем, что литий, помимо своих иммуномодулирующих и противоревматических свойств, способен также уменьшать или профилактировать вызываемую многими болезнь-модифицирующими препаратами (например, метотрексатом) лейкопению, а также лейкопению при синдроме Фелти (сочетании РА с лейкопенией) [34, 35].

Открытие Джона Кейда

Позднее, уже в 1948 году, молодой австралийский врач Джон Кейд пытался понять причины и механизмы возникновения аффективных расстройств. Изначально он предположил, что маниакальные и депрессивные состояния могут вызываться наличием некоего гипотетического токсина в крови и моче больных. Основанием для такого предположения Дж. Кейда послужил тот известный ему факт, что иногда случайное переливание одногруппной крови психически больного донора психически здоровому реципиенту приводит к кратковременному появлению у здорового реципиента симптомов, сходных с симптомами заболевания у больного донора [6, 36, 37].

Чтобы попытаться найти в моче больных токсин, вызывающий маниакальные состояния, Дж. Кейд решил поставить серию экспериментов на животных (мышах) с введением им внутривенно концентрированной (выпаренной) мочи больных с этими состояниями. Следует особо отметить, что для психиатрии того времени даже сам факт постановки экспериментов на животных для проверки той или иной гипотезы был необычным и революционным. В то время принято было считать, что психические заболевания уникальны для человека, и их никак нельзя воспроизвести или имитировать на животных [6, 37, 38].

Как позже вспоминал сам Дж. Кейд, особых условий для такого экспериментирования у него не было. Он занимался этим в свободное от работы в больнице время в обыкновенном сарае при больнице, который он временно переоборудовал в лабораторию. Даже моча, которую

он вводил мышам, сначала не была стерильной. Мыши, которым он вводил внутривбрюшинно мочу, вначале проявляли двигательное беспокойство и возбуждение. Эти симптомы, как сейчас понятно, были связаны с болью, воспалением и раздражением брюшины. Тем не менее, Дж. Кейд ошибочно интерпретировал появление этих симптомов у мышей, которым вводили внутривбрюшинно мочу, как проявления состояния, чем-то похожего на маниакальное возбуждение. Он воспринял это как сигнал, что его эксперимент правдоподобно имитирует клиническое состояние больных в маниакальном состоянии, и, следовательно, что он находится на верном пути в поисках токсина, содержащегося в моче маниакальных больных [6, 39, 40]. После короткого периода возбуждения и гиперактивности у внутривбрюшинно инъецированных мочой мышей, естественно, развивался сепсис или перитонит, и они погибали [6, 39, 40]. Дж. Кейд обнаружил, что моча больных, находящихся в маниакальном состоянии, токсичнее мочи здоровых людей или больных, находящихся в ремиссии. Моча маниакальных больных вызывала при внутривбрюшинном введении подопытным мышам более выраженное и продолжительное возбуждение и более быструю последующую гибель животных. Дж. Кейд воспринял это как ещё одно подтверждение своей изначальной теории о содержании в моче маниакальных больных некоего токсина, который, собственно, и вызывает манию [6, 37, 38].

Чтобы попытаться выделить из мочи маниакальных больных и затем идентифицировать этот токсин, Дж. Кейду был нужен некий «контроль», вещество сравнения – вещество, которое, как заведомо известно, всегда содержится также и в моче здоровых людей. Это вещество, по его плану, можно было бы инъецировать мышам из группы сравнения и затем сравнивать поведение этих мышей с поведением мышей, которым инъецирован очередной подозреваемый «маниакальный токсин». Сам же этот подозреваемый «маниакальный токсин» ещё только предстояло найти и выделить из мочи. Для чистоты эксперимента Дж. Кейду было желательно, чтобы вещество, выбранное на роль такого вещества сравнения, само обладало некой психотропной активностью. На роль такого «вещества сравнения» Дж. Кейд выбрал мочевую кислоту, так как ему было хорошо известно, что она содержится и в моче здоровых людей, что во время мании экскреция мочевой кислоты повышается, и что мочевая кислота сама обладает некой психотропной активностью – вызывает раздражительность как у больных с приступами подагры, так и у здоровых добровольцев при приёме внутрь [6, 38, 41].

Однако выбрав мочевую кислоту на роль вещества сравнения, Дж. Кейд столкнулся с небольшой технической трудностью. Мочевая кислота и многие её соли, в том числе даже натриевая и калиевая (натрия или калия урат), не говоря уже об образующем камни в почках кальция урате, плохо растворимы в воде. Это осложняло приготовление инъекционного раствора. Дж. Кейд вышел из этого затруднения, решив применить в качестве контроля именно литиевую соль мочевой кислоты – лития урат – как самую легко растворимую её соль. Но, вводя мышам раствор урата лития, Дж. Кейд заметил некий необычный седативный эффект – мыши становились сонливыми, вялыми, не проявляли агрессивности, пассивно позволяли экспериментатору перевернуть себя на спину и долго оставались в таком положении [6, 38, 41].

Совместное же введение урата лития и мочи больных приводило к уменьшению выраженности двигательного беспокойства и возбуждения, обычно развивавшегося у мышей после внутривбрюшинного введения мочи. Этот эффект Дж. Кейд интерпретировал как «антиманиакальный». Сначала Дж. Кейд решил было, что этот необычный эффект связан с действием урата. Но это противоречило тому, что ему было известно, что у человека мочевая кислота вызывает, наоборот, раздражительность. Поэкспериментировав с введением мышам других солей лития (карбоната и хлорида лития) и других солей мочевой кислоты (уратов натрия и калия), Дж. Кейд понял, что этот эффект обусловлен именно действием лития, а вовсе не уратом [6, 38, 41].

После проверки на себе эффекта от нескольких приёмов карбоната лития, убедившись в отсутствии неприемлемой токсичности или тяжёлых побочных эффектов (ПЭ), Дж. Кейд рискнул дать лития карбонат первым десяти своим больным с маниакальными состояниями. Результат оказался разительным – все 10 больных через несколько недель вышли в ремиссию. Это весьма воодушевило Дж. Кейда и побудило его продолжить клиническое изучение действия лития при маниях [6, 38, 41].

Продолжив свои эксперименты с солями лития, Дж. Кейд сумел показать, что применение лития при маниакальных состояниях эффективно приблизительно в 2/3 случаев. Эффект лития при маниях был настолько выраженным, что, впечатлившись им, Дж. Кейд даже отказался от теории «маниакального токсина». Вместо неё он выдвинул теорию о том, что, возможно, аффективные расстройства вызываются либо дефицитом лития в организме, либо таким врождённым нарушением обмена лития, при котором больному с МДП для нормального функционирования требуются количества лития, намного большие, чем здоровому человеку [6, 42].

Позже, однако, было показано, что это вовсе не так. Дефицит лития или врождённое нарушение его обмена не является основной причиной аффективных расстройств. А терапевтический эффект лития при аффективных расстройствах вовсе не связан с восполнением его дефицита или с коррекцией нарушения его обмена и наблюдается при дозах лития, гораздо более высоких, чем микроэлементные [42].

После Джона Кейда и до наших дней

Распространение литиевой терапии после повторного открытия Дж. Кейдом уже описанного ранее У. Хэммондом и К. Ланге антиманиакального эффекта лития было медленным по целому ряду причин. Одной из причин медленного принятия лития на вооружение психиатров всего мира был страх перед потенциальной токсичностью лития и перед возможными при его применении смертными случаями. О токсичности и возможной летальности лития было известно со времён попыток применения больших доз лития для лечения подагры и мочекаменной болезни, а также тиреотоксикоза и СД, в частности, со времён уже упоминавшихся К. Ланге и У. Хэммонда, тоже описавших смертные случаи при применении солей лития [6, 41].

Более поздние сообщения о токсичности препаратов лития и о возможных при их применении передозировках и летальных исходах связаны с попытками применения в 1930-х и 1940-х годах хлорида лития в качестве заменителя поваренной соли для лечения гипертонической

болезни [6, 41]. Это даже привело к тому, что в 1949 году, т. е. в том же году, в котором Дж. Кейд опубликовал своё переоткрытие антиманиакального действия лития, американское Управление по контролю за качеством продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, FDA) запретило как практику лечения хлоридом лития гипертонической болезни или использование хлорида лития в качестве заменителя поваренной соли, так и продажу и применение любых солей лития в качестве лекарств для чего бы то ни было. Этот запрет FDA сохранялся вплоть до 1961 года, несмотря на то, что в остальном мире препараты лития для лечения аффективных расстройств уже широко применялись [6, 41].

Другой важной причиной медленного распространения литиевой терапии было то, что соли лития как простые природные соединения не могли быть запатентованы. Соответственно, ни одна из фармацевтических фирм не была заинтересована в изучении и продвижении на рынок препаратов лития [6, 41]. Состоявшееся примерно в одно время с открытием Дж. Кейда обнаружение Яном Флемингом антибактериального действия пенициллина создало новые возможности для лечения нейросифилиса («прогрессивного паралича»). А открытие Жаном Деле и Пьером Деникером в 1953 г. антипсихотического и антиманиакального действия хлорпромазина (аминазина) и последовавшие за этим синтез и внедрение множества новых антипсихотиков (АП) открыли новую эру психофармакотерапии (ПФТ) в психиатрии. Позже появились первые антидепрессанты (АД). Эти, безусловно, важнейшие для психиатрии открытия временно затмили собой повторное открытие Дж. Кейдом антиманиакального эффекта лития и послужили причиной задержки распространения литиевой терапии в мире [6, 41].

Однако благодаря активности, целеустремлённости и настойчивости таких авторитетных «адвокатов» и пропагандистов литиевой терапии, как Могенс Шу и Поль Бааструп в Европе, Сэмюэль Гершон, Барон Шопсин и Н. Кляйн в США, терапия солями лития постепенно заняла своё законное место в арсенале современной психиатрии [6, 43, 44].

Настоящее время

В связи с появлением альтернативных нормотимиков (НТ), которые, в отличие от препаратов лития, могли быть запатентованы, таких как появившиеся ещё в 1960-х годах противоспилептические препараты (ПЭП) – карбамазепин и вальпроаты, появившийся в 1980-х годах ламотриджин, а также атипичные антипсихотики (ААП) с нормотимическим компонентом действия, такие, как кветиапин, оланзапин, арипипразол, и в связи с их активным, а порой даже агрессивным и недобросовестным, продвижением со стороны фирм-производителей, популярность препаратов лития в лечении БАР и РБС и частота их назначения для этой цели в последние десятилетия стала снижаться [45, 46].

Важной причиной снижения популярности лития в лечении БАР и РБС в последние десятилетия явился также страх врачей и пациентов перед возможными проявлениями токсичности и ПЭ лития. В первые десятилетия применения лития распространение литиевой терапии сдерживалось страхом перед его уже известными с XIX века острыми ПЭ, перед его возможной случайной (например, при поносе, рвоте, обезвоживании, лихорад-

ке, в жаркую погоду, или при случайном одновременном с литием приёмом тиазидного диуретика, НПВС или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)) или намеренной, например, суицидальной, передозировкой и возможными при этом летальными исходами [45, 46].

Однако сегодня, когда мы больше знаем о механизмах всасывания, распределения и выведения из организма лития, диапазонах его терапевтических доз и концентраций, мерах предосторожности при лечении им и мерах противодействия при уже развившейся литиевой интоксикации, фокус опасений врачей и пациентов в отношении литиевой терапии сместился в область возможных долгосрочных негативных последствий лечения литием или, иначе говоря, возможных проявлений хронической токсичности лития. Сюда относятся такие поздние и отсроченные ПЭ, как повреждение почек, снижение функции щитовидной железы вплоть до развития гипотиреоза и/или зоба, провокация развития аутоиммунного тиреоидита (АИТ), развитие остеопороза, гиперпаратиреоза, прибавка массы тела вплоть до развития ожирения и связанные с этим кардиометаболические риски (риск развития метаболического синдрома (МС), сахарного диабета 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)) [45, 46].

Однако современные данные говорят о том, что эти опасения, хотя сами по себе достаточно обоснованы, но во многом преувеличены. Они не должны служить основанием для отказа от литиевой терапии в тех случаях, когда она явно показана. Тем более что, как показывают исследования, при правильном лекарственном мониторинге, адекватном подборе доз лития, своевременной их корректировке при изменении клинической ситуации, своевременном назначении препаратов-корректоров ПЭ проявления хронической токсичности лития можно минимизировать или даже вообще их избежать [45, 46].

Ещё одной причиной постепенного снижения популярности лития в лечении БАР и РБС в последние десятилетия было укоренившееся у многих врачей и пациентов – и охотно поддерживаемое компаниями-производителями альтернативных НТ – неверное представление о литии как о якобы «устаревшем» и «неактуальном» препарате. На Западе, где отношение к принципам доказательной медицины среди врачей значительно строже, чем в странах СНГ, к этому добавлялось опасение многих врачей, что, возможно, те рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), на которых изначально базировались данные о высокой эффективности и достаточно хорошей безопасности применения лития при БАР и РБС, с современной точки зрения уже устарели. Сюда относится, например, опасение, что те изначальные РКИ по эффективности и безопасности лития при БАР сегодня могут быть признаны недостаточно методологически строгими и корректными по современным меркам или просто могут не отражать произошедшие за эти десятилетия изменения в формальных диагностических критериях БАР (в том числе зарождение концепции «расстройств биполярного спектра» (РБС)) и в реальной повседневной диагностической практике и, как следствие, изменения в эпидемиологии и общей структуре заболеваемости БАР и РБС – в частности, возросшее количество «мягких», субклинических («подпороговых») или атипичных вариантов, возросшую гетерогенность БАР [45, 46].

Однако современные данные показывают, что и этот аргумент не имеет силы. Проведённые в последние годы крупные, многоцентровые, безупречно методологически корректные по современным меркам РКИ лития при БАР и РБС, использовавшие новые диагностические критерии БАР и РБС по DSM-IV и DSM-5, вновь подтвердили высокую эффективность и достаточно хорошую безопасность применения лития при БАР и РБС [45, 46].

В связи с обнаружением у лития некоторых важных преимуществ, отсутствующих у других, альтернативных НТ, таких, как выраженное специфическое антисуицидальное действие, проявляющееся вне зависимости от эффективности лития в профилактике маниакальных или депрессивных состояний у конкретного больного, а также в связи с обнаружением того факта, что литий является не только лекарством, применяемым в больших дозах, но и – в гораздо меньших дозах – также необходимым для нормальной жизнедеятельности человека и животных микроэлементом, интерес к применению лития в психиатрии в последние годы возобновился, и частота его назначения при лечении БАР и РБС на Западе снова начала расти [45, 46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из приведённых нами данных литературы, препараты лития, несмотря на их более чем 2000-летнюю (со времён Гиппократ, Клавдия Галена и Сорана Эфесского – в виде минеральных вод, позднее – Уильямом Хэммондом и Карлом Ланге – в виде чистых солей лития) историю применения в психиатрии и неврологии, несмотря на их выявленную со временем острую и хроническую токсичность и на связанные с этим опасения врачей при их применении – до сих пор сохраняют свою актуальность в качестве одного из препаратов первой линии при лечении БАР как в купировании, так и в профилактике аффективных фаз обоёго знака. К важным преимуществам лития, отсутствующим у других, альтернативных НТ, относится наличие у него специфической антисуицидальной активности.

Повторное открытие Джоном Кейдом антиманиакального эффекта лития в 1948 году, 70-летний юбилей которого отмечается в этом году, безусловно, принадлежит к числу важнейших открытий в психиатрии XX века. Оно не только открыло возможность фармакологического лечения и профилактики БАР, но и способствовало уничтожению господствовавшего в психиатрии начала и середины XX века «терапевтического нигилизма» в отношении возможностей лекарственного лечения психических заболеваний. Таким образом, это открытие способствовало дальнейшему развитию психофармакологии, которое позднее увенчалось открытием первых антипсихотиков, а затем и первых антидепрессантов.

Кроме того, как показывает изучение истории применения лития в психиатрии, наркологии и неврологии, вопреки распространённому среди некоторых врачей мнению, литий вовсе не является «устаревшим препаратом». Более того, литий в психиатрии, наркологии и неврологии в принципе не может устареть никогда, поскольку он является не только лекарственным препаратом, применяемым в больших дозах, но и важным для нормальной жизнедеятельности человека и животных микроэлементом. Осознание важной физиологической роли лития для человека и животных пришло к учёным лишь совсем недавно.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Birch NJ. (Ed.). *Lithium and the cell: pharmacology and biochemistry*. Academic Press; 2012.
2. Greenwood NN, Earnshaw A. *Chemistry of the elements*. Elsevier; 2012.
3. Williams RB, Harwood AJ. Lithium metallothioretic. In: Gielen M, Tiekink ERT (eds.). *Metallothioretic drugs and metal-based diagnostic agents: the use of metals in medicine*. John Wiley & Sons; 2005: 1-18.
4. Haynes WM. *CRC handbook of chemistry and physics*; 95th ed. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2014.
5. Doongaji DR, Jathar VS, Satoskar RS. Manic depressive psychosis in India and the possible role of lithium as a natural prophylactic. I – Hypothesis. *J Postgrad Med*. 1980; 26(1): 34-38.
6. Kline NS. *The history of lithium usage in psychiatry*. A lecture in APA meeting, Boston; 1968.
7. Broder H. Old Bad Pfäfers and its Paracelsus memorial. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 1994; 83(13): 385-388.
8. Bycroft M. Iatrochemistry and the evaluation of mineral waters in France, 1600-1750. *Bull Hist Med*. 2017; 91(2): 303-330. doi: 10.1353/bhm.2017.0028.
9. Schadewaldt H. Paracelsus and balneology. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1994; 83(13): 371-376.
10. Agricola G. *De Re Metallica*. Transl. by Hoover HC, Hoover LH. New York: Dover Publications; 1950.
11. Jessorer H, Clodi P, Hitzberger G, Honetz N, Kotzaurek R. Clinical experiences with iodine-containing mineral water treatment in Bad Hall; report on results achieved during 5 years in the Internal Medicine Division of the Paracelsus Institute. *Wien Klin Wochenschr*. 1957; 69(46): 874-879.
12. D'Andrada J. Des caractères et des propriétés de plusieurs nouveaux minéraux de Suède et de Norvège, avec quelques observations chimiques faites sur ces substances. *Journal de Chimie et de Physique*. 1800; 51; 239-245.
13. Emsley J. *Nature's building blocks: an AZ guide to the elements*. Oxford University Press; 2011.
14. Weeks M. *Discovery of the Elements*. Whitefish, Montana, United States: Kessinger Publishing; 2003.
15. Berzelius J. Ein neues mineralisches Alkali und ein neues Metall. *Journal für Chemie und Physik*. 1817; 21: 44-48.
16. Sapse AM, Schleyer PR. (Eds.). *Lithium chemistry: a theoretical and experimental overview*. John Wiley and Sons; 1995.
17. Krebs RE. *The history and use of our earth's chemical elements: a reference guide*; 2nd ed. Westport, CT and London: Greenwood Publishing Group; 2006.
18. Arfwedson A. Undersökning af några vid Utö Jernmalmsbrott förekommande Fossilier, och af ett deri funnet eget Eldfast Alkali. *Afhandlingar i Fysik, Kemi och Mineralogi*. 1818; 6: 145-172.
19. Arfwedson A. Untersuchung einiger bei der Eisen-Grube von Utö vorkommenden Fossilien und von einem darin gefundenen neuen feuerfesten Alkali. *Journal für Chemie und Physik*. 1818; 22(1): 93-117.
20. Gmelin CG. Von dem Lithon. *Annalen der Physik*. 1818; 59(7): 238-241.
21. Brande WT. *A Manual of chemistry*; 2nd ed. London, England: John Murray; 1821; 2: 57-58.
22. Enghag P. *Encyclopedia of the elements: technical data-history-processing-applications*. John Wiley and Sons; 2004.
23. Brande WT, MacNeven WJ. *A manual of chemistry: Containing the principal facts of the science, arranged in the order in which they are discussed and illustrated in the lectures at the Royal Institution of Great Britain*. Ulan Press; 2012 (reprint of 1826).
24. Bunsen R. Darstellung des lithiums. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 1855; 94(1): 107-111.
25. Schioldann J. "On periodical depressions and their pathogenesis" by Carl Lange (1886). *Hist Psychiatry*. 2011; 22(85 Pt 1): 108-130. doi: 10.1177/0957154X10396807

26. Felber W. Lithium prevention of depression 100 years ago--an ingenious misconception. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1987; 55(5): 141-144. doi: 10.1055/s-2007-1001816
27. Hammond WA. *A treatise on the diseases of the nervous system*. United States: Palala Press; 2015 (reprint of 1881).
28. Yeragani VK, Gershon S. Hammond and lithium: Historical update. *Biol Psychiatry*. 1986; 21(11): 1101-1102. doi: 10.1016/0006-3223(86)90296-9
29. Schroeder-Lein GR, Hammond WA, Schroeder-Lein GR. (eds.) *The encyclopedia of civil war medicine*. Routledge; 2015: 149-185.
30. Eigenmann F, Bürgi H. Lithium acetate, a useful and well tolerated thyrostatic for selected cases of hyperthyroidism. *Schweiz Med Wochenschr*. 1978; 108(47): 1850-1853.
31. Männistö P, Koivisto V. Antidiabetic effects of lithium. *Lancet*. 1972; 2(7785): 1031. doi: 10.1016/S0140-6736(72)92444-0
32. Møllerup ET, Plenge P, Vendsborg P, Rafaelsen OJ, Kjeldsen H, Agerbaek H. Antidiabetic effects of lithium. *Lancet*. 1972; 300(7791): 1367-1368. doi: 10.1016/S0140-6736(72)92811-5
33. Saran AS. Antidiabetic effects of lithium. *J Clin Psychiatry*. 1982; 43(9): 383-384.
34. Gupta RC, Robinson WA, Smyth CJ. Efficacy of lithium in rheumatoid arthritis with granulocytopenia (Felt's syndrome). *Arthritis Rheum*. 1975; 18(2): 179-184. doi: 10.1002/art.1780180217
35. Olsson M. Lithium-responsive schizophrenia and rheumatoid arthritis. *Am J Psychiatry*. 1988; 145(11): 1478-1479. doi: 10.1176/ajp.145.11.1478a
36. Cole N, Parker G. Cade's identification of lithium for manic-depressive illness – the prospector who found a gold nugget. *J Nerv Ment Dis*. 2012; 200(12): 1101-1104. doi: 10.1097/NMD.0b013e318275d3cb
37. Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D. John Cade and the discovery of lithium treatment for manic depressive illness. *Med J Aust*. 1999; 171(5): 262-264.
38. Burrows GD, Tiller JW. Cade's observation of the antimanic effect of lithium and early Australian research. *Aust NZ J Psychiatry*. 1999; 33: S27-S31. doi: 10.1111/j.1440-1614.1999.00665.x
39. Parker G. John Cade. *Am J Psychiatry*. 2012; 169(2): 125-126. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11111697
40. Walter G. John Cade and lithium. *Psychiatr Serv*. 1999; 50(7): 969. doi: 10.1176/ps.50.7.969
41. Shorter E. The history of lithium therapy. *Bipolar Disord*. 2009; 11(Suppl 2): 4-9. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00706.x
42. Gallicchio VS, Bach RO. *Lithium and cell physiology*. Springer-Verlag; 2011 (reprint of 1990).
43. Gershon S. (ed.). *Lithium: its role in psychiatric research and treatment*. Springer Science and Business Media; 2012.
44. Schou M. *Lithium treatment of mood disorders: a practical guide*; 6th rev. ed. Karger; 2004.
45. Malhi GS, Berk M. Is the safety of lithium no longer in the balance? *Lancet*. 2012; 379(9817): 690-692. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61703-0
46. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*; 10th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2017.

Сведения об авторах

Беккер Роман Александрович – программист, инженер-математик, магистр в области компьютерных наук, исследователь лаборатории автономных роботов, факультет электроники и компьютерных наук, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве, e-mail: rbekker1@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

Быков Юрий Витальевич – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, врач психиатр-нарколог, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: yubykov@gmail.com <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Information about the authors

Roman A. Bekker – Programmer, Computer Engineer, Magister of Computer Science, Research Officer at the Laboratory of Autonomous Security Systems (Robotics), Faculty of Electrical and Computer Engineering, Ben-Gurion University of the Negev, e-mail: rbekker1@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

Bykov Yuriy Vitalievich – Cand. Sc. (Med.), Anesthesiologist, Psychiatrist, Narcologist, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Emergency Medicine of the Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University, e-mail: yubykov@gmail.com <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Структура психических расстройств и личностно-психологические особенности у больных кардиологического профиля

Петрова Н.Н.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Петрова Наталия Николаевна, e-mail: petrova_nn@mail.ru

Резюме

Обоснование. Значительная распространённость психических расстройств в общемедицинской практике актуализирует проблему их как можно более ранней диагностики и коррекции. Психические расстройства у пациентов с сердечно-сосудистой патологией оказывают отягчающее влияние на течение и исход основного заболевания, что обуславливает необходимость их изучения в реальной клинической практике.

Цель исследования: изучение частоты и феноменологии психических расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Методы. Объектом исследования послужили 60 пациентов кардиологического отделения городской многопрофильной больницы Санкт-Петербурга, которые составили две группы сравнения. В первую группу вошли 30 пациентов (10 мужчин и 20 женщин) в возрасте $43,1 \pm 11,7$ года с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью I–III стадии. Вторую группу составили 30 больных с хронической сердечной недостаточностью на этапе стабилизации состояния (средний возраст $65,6 \pm 10,8$ года). Исследование включало клинико-шкальную оценку.

Результаты. В структуре психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями преобладают лёгкие расстройства аффективного спектра, причём типична коморбидность тревоги и депрессии. Психические расстройства и личностные особенности у больных с хронической сердечной недостаточностью характеризуются определёнными отличиями от психических нарушений, ассоциированных с неосложнённой сердечно-сосудистой патологией. Психические расстройства выявляются в условиях кардиологической практики только у 1/3 пациентов, что актуализирует проблему подготовки интернистов по вопросу диагностики наиболее распространённых психических расстройств.

Заключение. Комплексная клинико-шкальная оценка в сочетании с результатами самооценки больных позволила выявить значительную распространённость аффективных нарушений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, находящихся на лечении в кардиологическом отделении городского многопрофильного стационара. Полученные данные свидетельствуют о наличии личностных факторов риска развития психических расстройств у кардиологических пациентов, преимущественно тревожно-депрессивных, невротического уровня, как нозогенного, так и ненозогенного характера, что требует комплексной психолого-психотерапевтической и психиатрической помощи этим больным.

Ключевые слова: психосоматическая медицина, психические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Петрова Н.Н. Структура психических расстройств и личностно-психологические особенности у больных кардиологического профиля. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 81-86. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.12

Mental Disorders and Personal Psychological Characteristics in Patients with Cardiovascular Diseases

Petrova N.N.

Saint-Petersburg State University (Universitetskaya nab. 7/9, Saint-Petersburg 199034, Russian Federation)

Corresponding author: Natalia N. Petrova, e-mail: petrova_nn@mail.ru

Abstract

Background. Today the prevalence of mental disorders have grown significantly, so it is urgent to diagnose and correct them as early as possible. Mental disorders in patients with cardiovascular diseases aggravate the course and outcomes of the underlying disease, which necessitates their investigation in clinical practice.

Aim: to study the frequency and phenomenology of mental disorders in patients with cardiovascular diseases.

Materials and methods. Sixty patients of the Cardiology Department of St. Petersburg Multidisciplinary Hospital became the objects of the study, and comprised 2 groups. The first group included 30 patients with cardiovascular diseases, such as coronary artery disease and hypertension I–III stages, among them 10 men and 20 women aged 43.1 ± 11.7 years. The second group consisted of 30 patients with chronic heart failure in stabilization period (mean age 65.6 ± 10.8 years). The study included clinical and scale assessment.

Results. We found that in patients with cardiovascular diseases mild disorders of affective spectrum prevail, with a typical comorbidity of anxiety and depression. Mental disorders and personal features in patients with chronic heart failure are different from those in patients with uncomplicated cardiovascular conditions. Mental disorders are detected in cardiological practice only in one third of patients, which reveals the problem of training internists, who could diagnose the most common mental disorders.

Conclusions. Complex clinical and scale assessment in combination with the results of patients' self-assessment showed a significant prevalence of affective disorders in the patients with cardiovascular diseases, who underwent treatment in the Cardiology Department of St. Petersburg Multidisciplinary Hospital. The results demonstrate that cardiac pa-

tients have personal risk factors for mental disorders development, predominantly anxiety and depressive disorders of neurotic level, both nosogenic and non-nosogenic, which requires a comprehensive psychological, psychotherapeutic and psychiatric care for these patients.

Key words: psychosomatic medicine, mental disorders, cardiovascular disease

For citation: Petrova N.N. Mental disorders and personal psychological characteristics in patients with cardiovascular diseases. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 81-86. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.12

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема выявления психических расстройств актуальна во всём мире. Несвоевременное начало лечения имеет место у 57 % больных с обсессивно-компульсивным расстройством, 56 % – с депрессией и дистимией, 50 % – с биполярным расстройством, 57,5 % – с генерализованным тревожным расстройством и 56 % – с паническим расстройством [1].

Большинство больных с психическими расстройствами диагностируются в учреждениях первичной медико-санитарной помощи [2], в том числе больные депрессией заметно чаще обращаются в амбулаторные учреждения общесоматической сети и госпитализируются в многопрофильные стационары, чем больные без сопутствующей депрессии [3].

С другой стороны, у значительного числа лиц, обращающихся в первичную медицинскую сеть, встречаются психические расстройства, частота которых колеблется от 20 до 57 % случаев [4, 5].

Результаты исследования с помощью стандартизованного опросника PRIME-MD (Primary Care Evaluation of Mental Disorders) для выявления психических нарушений в общемедицинской сети показали наличие психических расстройств у 74 % пациентов многопрофильного стационара, в структуре которых преобладали ассоциированные депрессивные и тревожные расстройства (37,1 % случаев) [6].

К наиболее распространённым психическим расстройствам среди пациентов первичной медико-санитарной помощи относятся тревожные, депрессивные и соматоформные расстройства [7]. Депрессия особенно широко распространена в общей популяции. Так, в 2015 г. 6,7 % взрослого населения США имели по крайней мере один депрессивный эпизод за последний год [8]. Это обуславливает большую вероятность наличия расстройств аффективного спектра у пациентов общемедицинской практики. Каждый третий человек, обратившийся к участковому врачу-терапевту, имел клинически очерченное психическое расстройство в течение предыдущих 12 месяцев [9].

По нашим данным, 16 % пациентов с «юношеской» депрессией попадают в поле зрения врачей-психиатров по рекомендации врача-интерниста [10]. Высока вовлечённость врачей общей практики в выявление кризисных расстройств – до 60 % больных поступают в кризисный стационар по направлению врача поликлиники [11]. Эти данные подчёркивают значение общей врачебной практики как передового «рубежа» для ранней диагностики психических нарушений.

Однако мета-анализ точности постановки диагноза «депрессия» на этапе первичного звена медицинской помощи позволил установить, что диагностическая чувствительность не превышает 50 %, т. е. выявляется примерно половина больных, причём ошибки преобладают над пропущенными случаями: в 10 случаях из 100 психическое расстройство будет пропущено, а в 15 случаях будет

выставлен неверный диагноз [12]. По нашим данным, 52 % психических расстройств у пациентов общемедицинской практики не диагностируются [13].

Кроме того, тревога и депрессия могут участвовать в патогенезе соматических, в том числе сердечно-сосудистых, расстройств, существенно осложнять их течение и прогноз, повышать риск инвалидизации и смерти. Сопутствующие психические расстройства имеют большое значение для эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у соматических больных, в частности, в силу негативного влияния на комплаенс и качество жизни пациентов [14]. Депрессия считается предиктором развития ишемической болезни сердца (ИБС) у здоровых людей [15]. Молодые люди в возрасте 23–35 лет, имеющие высокие (≥ 16 баллов) показатели по шкале депрессии (Center of Epidemiological studies of USA-Depression), имеют статистически значимо более высокий риск развития гипертонической болезни, в сравнении с теми, кто имеет низкий (≤ 7 баллов) показатель по этой шкале [16].

Важная роль, которую тревожные и депрессивные расстройства играют в развитии и течении многих соматических расстройств, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, повышает актуальность их раннего выявления и своевременной организации помощи больным депрессией и тревожными расстройствами в условиях общей практики [17].

Данное исследование проводилось с целью изучения частоты и феноменологии психических расстройств, а также личностно-психологических особенностей у больных с сердечно-сосудистой патологией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе кардиологического отделения городской многопрофильной больницы г. Санкт-Петербурга было обследовано 60 больных с верифицированной кардиологической патологией, составивших две группы сравнения.

Размер выборки предварительно не рассчитывался, исследование носило срезовой характер и было направлено на однократную оценку психического состояния и личностно-психологических характеристик пациентов кардиологического отделения.

В первую группу вошли 30 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с ИБС в форме стенокардии напряжения II–III функционального классов и с гипертонической болезнью I–III стадии, из них 10 мужчин и 20 женщин в возрасте $43,1 \pm 11,7$ года.

Вторую группу составили 30 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на этапе стабилизации состояния (средний возраст $65,6 \pm 10,8$ года) с ХСН 2-го и 3-го функционального классов (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (NYHA)).

На момент обследования все пациенты получали стандартную соматотропную терапию.

Обследование носило комплексный характер и включало клинко-психопатологический и эксперимен-

тально-психологический методы. Клинико-шкальная оценка осуществлялась с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, объективной клинической шкалы депрессии Гамильтона, шкалы тревожности Спилбергера. Личностные характеристики исследовались с помощью Торонтской алекситимической шкалы (TAS). Диагностика психических расстройств проводилась на основании критериев МКБ-10.

Для анализа первичных данных применяли пакет статистических программ SPSS. Статистические методы обработки первичных данных включали критерии Манна – Уитни, Стьюдента и Хи-квадрат. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 26,7 % всех обследованных кардиологических пациентов была выявлена наследственная отягощённость психическими расстройствами. На наличие в семье больных сердечно-сосудистыми заболеваниями указывали 43,3 % обследованных пациентов.

Согласно самооценке по Госпитальной шкале, уровень тревоги в этой группе был несколько выше, по сравнению с уровнем депрессии ($8,5 \pm 2,1$ и $7,5 \pm 3,1$ соответственно), но в целом соответствовал градации «субклинически выраженная тревога/депрессия». При оценке по шкале Спилбергера был выявлен высокий уровень реактивной тревожности (в среднем по группе – $49,08 \pm 7,4$ балла). 94 % пациентов первой группы сравнения предъявляли жалобы на отчётливо сниженное настроение в течение большей части дня. Выраженность депрессии в среднем по группе составила $16,3 \pm 3,4$ балла по шкале Гамильтона. Согласно клинико-шкальной оценке, более половины пациентов на момент обследования переносили малый и 38 % – большой депрессивный эпизод, в соответствии с градацией шкалы депрессии Гамильтона. В структуре депрессии доминировали психическая тревога (38 % случаев) и гипотимия (24 % случаев). Для больных с неотягощённой ХСН сердечно-сосудистой патологией была типична коморбидность тревоги и депрессии ($r = 0,36$; $p < 0,05$). Следует отметить, что у больных ИБС симптомы тревоги перекрывали проявления депрессии, что затрудняло выявление последней.

В соответствии с диагностическими критериями МКБ-10, тревожно-фобическое расстройство (F40) было установлено у 56 % пациентов, депрессивные расстройства – у 25 %, при этом у 13,3 % пациентов имелись депрессивные расстройства невротического уровня в рамках нозогенной реакции (расстройство адаптации, F43.2), соматоформное расстройство (F45) – у 19 % пациентов.

В группе пациентов с ХСН по результатам самооценки клинически очерченная депрессия была выявлена в 15 % случаев. Тревожные нарушения встречались заметно чаще (40 % больных). Клинические расстройства тревожного круга были выявлены у 68,1 % обследованных пациентов с ХСН. В структуре тревожных расстройств доминировала инсомния и, в несколько меньшей степени, когнитивный компонент тревоги. По данным клинико-шкальной оценки по шкале Гамильтона депрессия отмечалась у 77 % больных с ХСН и достигала $14,6 \pm 9,9$ балла. У 53,2 % пациентов состояние соответствовало критериям малого и у 23,4 % – большого депрессивного эпизода. В структуре депрессии у пациентов с ХСН преобладали гипотимия, ипохондрия и анергия. Утяжеление сомати-

ческого состояния больных в связи с присоединением ХСН сопровождалось повышением уровня тревожных нарушений. Отмечен параллелизм между выраженностью депрессивных расстройств и одышки, отражающей степень ХСН ($r = 0,92$; $p < 0,0001$).

В соответствии с критериями МКБ-10, у больных с ХСН были диагностированы такие расстройства, как F41.2 «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» (59,6 %), F41.1 «Генерализованное тревожное расстройство» (19,1 %), F32.0 «Депрессивный эпизод лёгкой степени» (10,6 %), F45.2 «Ипохондрическое расстройство» (6,4 %), F42.2 «Смешанные навязчивые мысли и действия» (4,3 %).

Несмотря на значительную частоту и выраженность, до начала исследования клинические аффективные нарушения у пациентов кардиологического стационара были диагностированы только в 1/3 случаев, что подчёркивает актуальность своевременного выявления и адекватной комплексной терапии, включая психофармакотерапию этих расстройств.

Уровень личностной тревожности больных первой группы сравнения оказался значительно выше среднего ($52,06 \pm 7,26$ балла по шкале Спилбергера).

Следует отметить, что у больных с ИБС, не отягощённой ХСН, наличие выраженного алекситимического радикала было установлено в 57 % случаев, когда уровень алекситимии достигал $78,1 \pm 7,2$ балла при норме до 62 баллов по TAS. В 29 % случаев выявлены пограничные значения показателя.

Все обследованные больные гипертонической болезнью также характеризовались наличием выраженного алекситимического радикала. Более чем в половине наблюдений алекситимия была высокой и достигла 88 баллов (в среднем $79,8 \pm 5,3$ балла по TAS). Только у 9 больных отсутствовал алекситимический радикал личности ($53,4 \pm 9,7$ балла). Больные, относящиеся к «non-dippers», т. е. демонстрирующие недостаточное снижение артериального давления в период ночного сна, отличались статистически значимо более высоким уровнем личностной тревожности по сравнению с «dippers»: $49,6 \pm 5,8$ и $41,8 \pm 7,7$ балла по шкале Спилбергера соответственно ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность прослеживается в отношении алекситимии – соответственно, $77,2 \pm 8,3$ и $70,4 \pm 9,8$ балла по TAS ($p < 0,05$).

У пациентов с сердечно-сосудистой патологией, отягощённой ХСН, личностная тревожность также была высокой, составив $55,8 \pm 1,7$ балла по шкале Спилбергера. Повышенный уровень алекситимии встречался заметно реже, чем в группе сравнения (39 % случаев; $74,6 \pm 2,5$ балла при норме до 62 баллов по TAS). Ещё у 32 % пациентов была выявлена тенденция к алекситимии.

Резюме основного результата исследования

Психические расстройства встречаются у подавляющего большинства госпитализированных пациентов кардиологического профиля, в структуре которых доминируют лёгкие аффективные нарушения, причём типична коморбидность депрессии и тревоги при доминировании тревожных расстройств.

Результаты оценки психического состояния пациентов кардиологической практики в значительной мере опосредуются методикой исследования, что обуславливает комплексный подход к диагностике психических расстройств.

Психические расстройства у больных хронической сердечной недостаточностью характеризуются опреде-

лёнными структурными и количественными отличиями от психических нарушений, ассоциированных с неосложнённой сердечно-сосудистой патологией.

Психические расстройства выявляются в условиях кардиологической практики только у 1/3 пациентов, что актуализирует проблему подготовки интернистов по вопросу диагностики наиболее распространённых психических расстройств.

Уровень алекситимии у обследованных больных независимо от нозологической принадлежности сердечно-сосудистой патологии превышал средний уровень, что соответствует современным представлениям о присутствии алекситимического радикала в структуре преморбидной личности больных как одного из возможных психологических факторов развития психосоматических расстройств. Личностные особенности кардиологических больных также отличались высокой тревожностью. Если личностная тревожность больных в группах сравнения статистически значимо не различалась, то уровень алекситимии у пациентов с отягощённой ХСН кардиологической патологией, был ниже. Таким образом, для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями типично снижение уровня алекситимии при нарастании реальной витальной угрозы, обусловленной прогрессированием болезни. Определённые взаимосвязи между психологическими характеристиками и прогностически значимыми факторами течения сердечно-сосудистой патологии отражают роль личностных характеристик в развитии этих заболеваний.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания и депрессивные расстройства относятся к числу наиболее распространённых болезней, снижающих трудоспособность и приводящих к инвалидизации, причём их ассоциированность не вызывает сомнения [18, 19]. Среди кардиологических больных доля пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, значительно больше, чем при других соматических заболеваниях и существенно превышает распространённость депрессий в популяции. Результаты клинико-эпидемиологического исследования КОМПАС, показали, что депрессивные расстройства имеются в среднем у 45,9 % пациентов общей практики, причём депрессия чаще наблюдается у стационарных, чем у амбулаторных больных. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями депрессия диагностируется более чем в половине наблюдений, причём самый высокий показатель отмечен при ХСН – 61 % случаев [20]. Большое депрессивное расстройство имеют, по данным разных авторов, от 17 % [21] до 36,5 % [22] госпитализированных пациентов старшего возраста с ХСН. У 9 % больных с выраженной ХСН обнаруживается невыраженное депрессивное расстройство [23]. Распространённость депрессии среди амбулаторных пациентов с ХСН также колеблется в широких пределах от 24 до 40 % [24, 25]. Необходимо отметить, что частота выявления депрессии у больных ХСН во многом определяется методом её выявления, в частности выбором опросника. Так, в исследовании S. Gottlieb et al. у 155 пациентов с ХСН II–IV функционального класса и фракцией выброса менее 40 % использовали опросник депрессии Бека [26]. Частота выявления депрессии (более 10 баллов по опроснику) составила 48 %, при этом депрессия чаще

регистрировалась у более молодых пациентов (моложе 65 лет) и у женщин. Несмотря на противоречивость имеющихся результатов, исследований психических нарушений у пациентов с ХСН недостаточно [27], особенно в сопоставлении с большим неосложнёнными формами сердечно-сосудистой патологии.

Полученные в результате данного исследования данные свидетельствуют о большей частоте психических, в том числе депрессивных, расстройств у стационарных пациентов кардиологического профиля, чем было установлено в многоцентровом исследовании «Синапс» – 14,3 % больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [28]. С результатами «Синапса» согласуются полученные данные о значительной частоте тревожно-фобических расстройств у кардиологических пациентов. В исследовании «Синапс» была отмечена сопоставимость доли нозогенных реакций и ипохондрических развитий (27,4 % и 26,3 % соответственно). В нашем исследовании ипохондрические нарушения встречались реже и наблюдались у больных с ХСН. Ненозогенные психические расстройства у обследованных нами больных были представлены соматогенной депрессией, причём отмечена прямая зависимость выраженности ненозогенных психических расстройств и тяжести соматического состояния пациентов. В исследовании «Синапс» факт того, что в кардиологической выборке была высока распространённость психических расстройств ненозогенной природы, был объяснён преобладанием соматоформных расстройств (долевое распределение – 23,5 %). При этом речь шла о кардионевротических расстройствах, диагностируемых интернистами как нейроциркуляторная (вегетососудистая) дистония. Пациенты направлялись на обследование в специализированную кардиологическую клинику в связи с необходимостью исключения сердечно-сосудистой патологии. Фактически, речь идёт о представленности психических расстройств у пациентов кардиологической практики независимо от наличия сердечно-сосудистых заболеваний. В наше исследование были включены только больные с верифицированной сердечно-сосудистой патологией, получавшие кардиотропную терапию.

Полученные данные совпадают с мнением большинства исследователей о большой частоте депрессивных расстройств у кардиологических пациентов [29, 30], причём особенностью депрессии являлась коморбидность с тревогой. Результаты исследования свидетельствуют о значительной представленности в клинической картине психических расстройств, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, расстройств тревожного круга.

Исследование продемонстрировало наличие личностных особенностей в виде высокой тревожности и алекситимии у кардиологических пациентов, причём отмечена определённая динамика последней на фоне прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Ограничения исследования

Объём выборки не позволил провести сравнительный анализ частоты и структуры психических расстройств у больных с разной сердечно-сосудистой патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования согласуются с мнением о том, что у больных с сердечно-сосудистой патологией, находящихся на лечении в кардиологическом отделении

городского многопрофильного стационара, высок риск расстройств аффективного спектра невротического уровня, при этом выделена роль тревожных нарушений в значительном числе случаев коморбидных депрессии. Наличие психических расстройств как нозогенного, так и ненозогенного характера, личностных факторов риска развития психогений требует комплексной психолого-психотерапевтической и психофармакологической помощи. Установлено, что психические расстройства были выявлены в условиях рутинной кардиологической практики только у 1/3 пациентов, что актуализирует проблему подготовки интернистов по вопросу диагностики наиболее распространённых психических расстройств в общемедицинской сети.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kohn R, Saxena Sh, Levav I, Saraceno B. The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(11): 858-866. doi: 10.1590/S0042-96862004001100011
2. Kessler R. Mental health care treatment initiation when mental health services are incorporated into primary care practice. *J Am Board Family Med.* 2012; 25(2): 255-259. doi: 10.3122/jabfm.2012.02.100125
3. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. *Психокardiология*. М.: Медицинское информационное агентство; 2005.
4. Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Коновалова А.В. Коррекция психических расстройств у больных в общесоматической сети. *Медицина. XXI век.* 2005; (1): 22-29.
5. Reilly S, Planner C, Hann M, Reeves D, Nazareth I, Lester H. The role of primary care in service provision for people with severe mental illness in the United Kingdom. *PLoS ONE.* 2012; 7(5): e36468. doi: 10.1371/journal.pone.0036468
6. Petrova N. Psychosomatic disorders: the problem of systematization, mechanisms of development, diagnosis, approaches to prevention and treatment. *Materials of International Congress Neuroscience for Medicine and Psychology.* 2009: 179-180.
7. Rodrigo A, Foo L, Majoor J. Have Primary Mental Health Teams lived up to their expectations? *Australasian Psychiatry.* 2013; 21(2): 127-130. doi: 10.1177/1039856212475324
8. The National Institute of Mental Health. *Mental Illness.* 2017. Available at: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/mental-illness.shtml>.
9. Bushnell JA, McLeod D, Dowell A, Salmond C, Ramage S, Collings S, et al. The nature and prevalence of psychological problems in New Zealand primary healthcare: a report on Mental Health and General Practice Investigation (MaGPIe). *N Zealand Med J.* 2003; 116(1171): U379.
10. Петрова Н.Н., Задорожная М.С. Особенности суицидального поведения и нарушения гендерной аутоидентификации у пациентов с юношескими депрессиями. *Обзор психиатрии и медицинской психологии.* 2013; (3): 59-64.
11. Петрова Н.Н., Палкин Ю.Р., Квятковская А.И. Кризисные пациенты в психиатрической практике. *Обзор психиатрии и медицинской психологии.* 2012; (3): 65-72.
12. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet.* 2009; 374(9690): 609-619. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60879-5
13. Кутузова А.Э., Петрова Н.Н., Алексеева Н.П. *Комплексная оценка состояния больного с хронической сердечной недостаточностью*. СПб.: Изд-во СПбГМУ; 2005.
14. Пилевина Ю.В., Шишкин А.Н., Петрова Н.Н. Психосоматические особенности и комплаентность больных с хронической сердечной недостаточностью. *Вестник СПбГУ. Медицина. Серия 11.* 2010; (3): 68-76.
15. Goldston K, Baillie AJ. Depression and coronary heart disease: a review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches. *Clin Psychol Rev.* 2008; 28(2): 288-306. doi: 10.1016/j.cpr.2007.05.005

16. Michal M, Wiltink J, Lackner K, Wild PS, Zwiener I, Blettner M, et al. Association of hypertension with depression in the community: results from the Gutenberg Health Study. *J Hypertens.* 2013; 31(5): 893-899. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835f5768
17. Костюк Г.П., Масыкин А.В. К проблеме организации оказания помощи больным депрессией и тревожными расстройствами в условиях общей практики. *Психические расстройства в общей медицине.* 2018; (1): 8-11.
18. Ladwig KH, Emeny RT, Hafner S, Lacruz ME. Depression. An underestimated risk for the development and progression of coronary heart disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2011; 54(1): 59-65. doi: 10.1007/s00103-010-1195-8
19. Pasic J, Levy WC, Sullivan MD. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med.* 2003; 65(2): 181-193. doi: 10.1097/01.PSY.0000058372.50240.38
20. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Ромасенко Л.В., Деев А.Д., Юферева Ю.М. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2011; 51(2): 59-66.
21. Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Caracciolo A, et al. Depression in elderly patients with congestive heart failure. *J Geriatric Psychiatry.* 1991; 24(1): 59-71.
22. Koenig HG. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. *Gen Hosp Psychiatry.* 1998; 20(1): 29-43. doi: 10.1016/S0163-8343(98)80001-7
23. Sullivan M, Levy WC, Russo JE, Spertus JA. Depression and health status in patients with advanced heart failure: a prospective study in tertiary care. *J Card Fail.* 2004; 10(5): 390-396. doi: 10.1016/j.cardfail.2004.01.011
24. Havranek EP, Ware MG, Lowes BD. Prevalence of depression in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1999; 84(3): 348-50.
25. Skotzko CE, Krichten C, Zietowski G, Alves L, Freudenberger R, Robinson S, et al. Depression is common and precludes accurate assessment of functional status in elderly patients with congestive heart failure. *J Card Fail.* 2000; 6(4): 300-305. doi: 10.1054/jcaf.2000.19222
26. Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, Einbinder L, Katzen S, Baker B, et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(9): 1542-1549. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.064
27. Nielsen OW, McDonagh T, Cowburn P, Blue L, Robb SD, Dargie H. Patient differences related to management in general practice and the hospital: a cross-sectional study of heart failure in the community. *Eur Heart J.* 2004; 25(19): 1718-1725. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.033
28. Андриященко А.В. Распространенность и структура психических расстройств в общей медицине. *Психические расстройства в общей медицине.* 2011; (1): 14-27.
29. Huffman JC, Celano CM, Beach SR, Motiwala SR, Januzzi JL. Depression and cardiac disease: epidemiology, mechanisms, and diagnosis. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2013; 2013: 695925. doi: 10.1155/2013/695925.
30. Weiss J. Psychocardiology: one heart and one soul. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010; 135(3): 2. doi: 10.1055/s-0030-1247666

REFERENCES

1. Kohn R, Saxena Sh, Levav I, Saraceno B. The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(11): 858-866. doi: 10.1590/S0042-96862004001100011
2. Kessler R. Mental health care treatment initiation when mental health services are incorporated into primary care practice. *J Am Board Family Med.* 2012; 25(2): 255-259. doi: 10.3122/jabfm.2012.02.100125
3. Smulevich AB, Syркин AL. *Psychocardiology*. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2005. (In Russ.)
4. Petrova NN, Kutuzova AE, Konovalova AV. Correction of mental disorders in patients of general hospitals. *Meditsina. XXI vek.* 2005; (1): 22-29. (In Russ.)

5. Reilly S, Planner C, Hann M, Reeves D, Nazareth I, Lester H. The role of primary care in service provision for people with severe mental illness in the United Kingdom. *PLoS ONE*. 2012; 7(5): e36468. doi: 10.1371/journal.pone.0036468
6. Petrova N. Psychosomatic disorders: the problem of systematization, mechanisms of development, diagnosis, approaches to prevention and treatment. *Materials of International Congress Neuroscience for Medicine and Psychology*. 2009: 179-180.
7. Rodrigo A, Foo L, Majoor J. Have Primary Mental Health Teams lived up to their expectations? *Australasian Psychiatry*. 2013; 21(2): 127-130. doi: 10.1177/1039856212475324
8. The National Institute of Mental Health. *Mental Illness*. 2017. Available at: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/mental-illness.shtml>.
9. Bushnell JA, McLeod D, Dowell A, Salmond C, Ramage S, Collings S, et al. The nature and prevalence of psychological problems in New Zealand primary healthcare: a report on Mental Health and General Practice Investigation (MaGPI). *N Zealand Med J*. 2003; 116(1171): U379.
10. Petrova NN, Zadorozhnaya MS. Peculiarities of suicidal behaviour and gender identity disorders in patients with adolescent depression. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoy psikhologii*. 2013; (3): 59-64. (In Russ.)
11. Petrova NN, Palkin YuR, Kvyatkovskaya AI. Critical patients in psychiatry. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoy psikhologii*. 2012; (3): 65-72. (In Russ.)
12. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; 374(9690): 609-619. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60879-5
13. Kutuzova AE, Petrova NN, Alekseeva NP. *Complex assessment of a condition of a patient with chronic heart failure*. Saint Petersburg: Izd-vo SPbGMU; 2005. (In Russ.)
14. Pilevina YuV, Shishkin AN, Petrova NN. Psychosomatic peculiarities and compliance of patients with chronic heart failure. *Vestnik SPbGU. Meditsina. Seriya 11*. 2010; (3): 68-76. (In Russ.)
15. Goldston K, Baillie AJ. Depression and coronary heart disease: a review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches. *Clin Psychol Rev*. 2008; 28(2): 288-306. doi: 10.1016/j.cpr.2007.05.005
16. Michal M, Wiltink J, Lackner K, Wild PS, Zwiener I, Blettner M, et al. Association of hypertension with depression in the community: results from the Gutenberg Health Study. *J Hypertens*. 2013; 31(5): 893-899. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835f5768
17. Kostyuk GP, Masyakin AV. On the problem of organization of delivery of health care for the patients with depression and anxious disorders in general hospitals. *Psikhicheskies rasstroystva v obshchey meditsine*. 2018; (1): 8-11. (In Russ.)
18. Ladwig KH, Emeny RT, Hafner S, Lacruz ME. Depression. An underestimated risk for the development and progression of coronary heart disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2011; 54(1): 59-65. doi: 10.1007/s00103-010-1195-8
19. Pasic J, Levy WC, Sullivan MD. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med*. 2003; 65(2): 181-193. doi: 10.1097/01.PSY.0000058372.50240.38
20. Oganova RG, Pogossova GV, Koltunov IE, Romasenko LV, Deev AD, Yufereva YuM. Depressive symptomatology worsens prognosis of cardiovascular diseases and decreases life duration in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2011; 51(2): 59-66. (In Russ.)
21. Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Caracciolo A, et al. Depression in elderly patients with congestive heart failure. *J Geriatric Psychiatry*. 1991; 24(1): 59-71.
22. Koenig HG. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. *Gen Hosp Psychiatry*. 1998; 20(1): 29-43. doi: 10.1016/S0163-8343(98)80001-7
24. Sullivan M, Levy WC, Russo JE, Spertus JA. Depression and health status in patients with advanced heart failure: a prospective study in tertiary care. *J Card Fail*. 2004; 10(5): 390-396. doi: 10.1016/j.cardfail.2004.01.011
24. Havranek EP, Ware MG, Lowes BD. Prevalence of depression in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1999; 84(3): 348-50.
25. Skotzko CE, Krichton C, Zietowski G, Alves L, Freudenberger R, Robinson S, et al. Depression is common and precludes accurate assessment of functional status in elderly patients with congestive heart failure. *J Card Fail*. 2000; 6(4): 300-305. doi: 10.1054/jcaf.2000.19222
26. Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, Einbinder L, Katzen S, Baker B, et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(9): 1542-1549. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.064
27. Nielsen OW, McDonagh T, Cowburn P, Blue L, Robb SD, Dargie H. Patient differences related to management in general practice and the hospital: a cross-sectional study of heart failure in the community. *Eur Heart J*. 2004; 25(19): 1718-1725. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.033
28. Andryushenko AV. Prevalence and structure of mental disorders in general practice. *Psikhicheskies rasstroystva v obshchey meditsine*. 2011; (1): 14-27. (In Russ.)
29. Huffman JC, Celano CM, Beach SR, Motiwala SR, Januzzi JL. Depression and cardiac disease: epidemiology, mechanisms, and diagnosis. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2013; 2013: 695925. doi: 10.1155/2013/695925.
30. Weiss J. Psychocardiology: one heart and one soul. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010; 135(3): 2. doi: 10.1055/s-0030-1247666

Сведения об авторах

Петрова Наталия Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», e-mail: petrova_nn@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

Information about the authors

Natalia N. Petrova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, e-mail: petrova_nn@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

Эмоциональная дисрегуляция как фактор психосоматических нарушений при депрессии и сердечно-сосудистой патологии (аналитический обзор иностранной литературы)

Собенников В.С.¹, Винокуров Е.В.^{1,2}, Рычкова Л.В.², Собенникова В.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия); ² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Собенников Василий Самуилович, e-mail: vsobennikov@gmail.com

Резюме

В обзоре представлены данные нарушений когнитивных процессов эмоциональной регуляции, которые являются результатом взаимодействия активности префронтальной коры и эмоциональных центров, в качестве важнейшего патогенетического звена психосоматических отношений депрессивных и сердечно-сосудистых заболеваний. Нейроанатомическим субстратом эмоциональной регуляции являются связи эмоциональных и когнитивных процессов, которые осуществляются посредством двунаправленных нейрональных взаимодействий между неокортексом и эмоциональными центрами. Эта связь позволяет эмоциональным центрам модулировать кортикальную активность, а когнитивным центрам через нисходящие кортикальные влияния – модулировать процессинг эмоций. В настоящее время подтверждены прямые и не прямые связи фронтальной коры с центрами вегетативной нервной системы и её возбуждающими симпатическими и ингибирующими парасимпатическими влияниями. Патогенетические звенья эмоциональной дисрегуляции включают нейробиологические и когнитивные (руминация, фиксация на негативной информации) процессы. Патологические механизмы депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний имеют общие звенья – дисрегуляция метаболических, иммунологических и гипоталамус-гипофиз-адренальной систем. Наклонность к негативному эмоциональному реагированию, преобладание негативных эмоций и алекситимия (низкая осознанность эмоций) выделяются в качестве предикторов развития как сердечно-сосудистых заболеваний, так и депрессии. При коморбидности с депрессией установлено снижение качества жизни и повышение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, даже с учётом таких известных биологических факторов риска, как высокий уровень холестерина и повышенное артериальное давление. Исследования, направленные на изучение типологии и значения эмоциональной дисрегуляции при различных формах психопатологических расстройств, в аспекте коморбидности и психосоматических отношений с соматическими заболеваниями могут оказаться плодотворными в плане поиска новых подходов к диагностике и терапии.

Ключевые слова: эмоциональная дисрегуляция, алекситимия, депрессия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Собенников В.С., Винокуров Е.В., Рычкова Л.В., Собенникова В.В. Эмоциональная дисрегуляция как фактор психосоматических нарушений при депрессии и сердечно-сосудистой патологии (аналитический обзор иностранной литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 87-92. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.13

Emotional Dysregulation as a Factor of Psychosomatic Disturbances in Depression and Cardiovascular Pathology (Analytical Review of Foreign Literature)

Sobennikov V.S.¹, Vinokurov E.V.^{1,2}, Rychkova L.V.², Sobennikova V.V.¹

¹ Irkutsk State Medical University (ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); ² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Vasilii S. Sobennikov, e-mail: vsobennikov@gmail.com

Abstract

The review presents data on cognitive processes of emotional regulation, which are the result of the interaction of the activity of the prefrontal cortex and emotional centers, as the most important pathogenetic link in the psychosomatic relations of depressive and cardiovascular diseases. The neuroanatomical substrate of emotional regulation is the connection between emotional and cognitive processes, which are carried out through bidirectional neuronal interactions between the neocortex and emotional centers. This connection allows emotional centers to modulate cortical activity, and cognitive centers, through descending cortical influences, to modulate the processing of emotions. At present, direct and indirect connections of the frontal cortex with the centers of the autonomic nervous system and its stimulating sympathetic and inhibitory parasympathetic influences have been confirmed. Pathogenetic links of emotional dysregulation include neurobiological and cognitive (rumination, fixation on negative information) processes. The pathophysiological mechanisms of depression and cardiovascular diseases have common links - the dysregulation of the metabolic, immunological and hypothalamus-pituitary-adrenal systems. The tendency to negative emotional response, the prevalence of negative emotions and alexithymia (low awareness of emotions) stand out as predictors of the development of both cardiovascular diseases and depression. Studies aimed at studying the typology and meaning of emotional dysregulation in various forms of psychopathological disorders in the aspect of comorbidity and psychosomatic relationships with somatic diseases can be fruitful in terms of finding new approaches to diagnosis and therapy.

Key words: cognitive emotion regulation, emotional dysregulation, alexithymia, depression, hypertension, cardiac disease

For citation: Sobennikov V.S., Vinokurov E.V., Rychkova L.V., Sobennikova V.V. Emotional dysregulation as a factor of psychosomatic disturbances in depression and cardiovascular pathology (analytical review of foreign literature). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 87-92. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.13

Проблема психосоматических отношений имеет многовековую историю. В настоящее время вопросы взаимодействия и взаимовлияния психики и сомы приобретают особую актуальность в связи с урбанизацией, ростом влияния стресса, вследствие социально-экономических, социально-политических, демографических и экологических условий. На этом фоне сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) правомерно рассматриваются как болезни цивилизации, поскольку риск развития ССЗ во многом определяется стрессом. Именно при ССЗ установлена значимая выраженность психоэмоциональных стрессовых влияний в течение жизни, частота сочетания с депрессивными расстройствами и более низкое качество жизни, чем у здоровых людей. Психоэмоциональный стресс и связанные с ним механизмы активации вегетативных, иммунных, эндокринных реакций на уровне функциональных и анатомических связей перекрываются с механизмами развития артериальной гипертензии (АГ). Также значимо влияние повышенной активации нейрогормонального каскада, включая симпатическую активацию, гипоталамус-гипофиз-адреналовую ось (HPA) и ренин-ангиотензин-альдостероновую ось (RAA) в индукции аритмии [1]. Имеют значение и стрессовые события в период раннего развития, однако их точный вклад пока не определен [2, 3].

Воздействие психосоциального стресса на здоровье опосредуется аномальным эмоциональным ответом, а значение эмоциональной сферы в развитии соматических расстройств [4] ещё на заре становления психосоматической медицины было подчеркнуто Helen Flanders Dunbar в знаменитой монографии «Emotions and Bodily Changes, A Survey of Literature on Psychosomatic Interrelationships 1910–1933» [5]. Во введении автор замечает: «... мы знаем, что многие физиологические процессы, крайне важные для здоровья не только индивидуума, но и общества, связаны с влиянием эмоций. Это является ключом ко многим проблемам превенции и лечения заболеваний, ... но эти знания используются недостаточно...». Современные исследования подтверждают, что тревога, депрессия и эмоциональный стресс представляют собой наиболее важные психологические факторы риска ССЗ [6, 7, 8]. Патологические механизмы депрессии и ССЗ имеют общие звенья – дисрегуляция метаболической, иммунологической и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой систем. Наклонность к негативному эмоциональному реагированию, преобладание негативных эмоций и алекситимия (низкая осознанность эмоций) выделяются в качестве предикторов развития как ССЗ, так и депрессии [9, 10, 11]. При коморбидности с депрессией установлено снижение качества жизни и повышение смертности от ССЗ, даже с учетом таких известных биологических факторов риска, как высокий уровень холестерина и повышенное АД [12, 13, 14]. Близнецовым методом выявлена ассоциация заболеваний сердца и артериальной гипертензии с симптомами депрессии, что, по мнению J.F. Scherrer и соавт. [15], предполагает общий генетический вклад, а не простое влияние общих факторов среды.

Подтверждением этого мнения являются и данные о высокой коморбидности ССЗ и аффективных расстройств [16], а депрессия рассматривается в качестве первичного фактора риска сердечно-сосудистой патологии [6]. Приведённые данные позволяют обозначить эмоциональные нарушения как важнейшее звено психосоматических отношений при ССЗ и депрессии.

В современной психологии адекватная регуляция эмоциональных процессов рассматривается как центральный компонент психического здоровья [17, 18], а эмоциональная дисрегуляция (ЭД) наделяется свойствами осевого нарушения и связующего звена психопатологических (ПТСР, депрессивные и тревожные расстройства) и соматических (ССЗ) последствий стресса [19, 20, 21, 22].

Само понятие «эмоциональная регуляция» было предложено для выделения когнитивных процессов, опосредующих переживание и выражение эмоции [23]. Они включают инициацию, модуляцию или подавление таких аспектов эмоционального реагирования, как собственно субъективное переживание эмоций, а также связанных с эмоциями когнитивных, физиологических и поведенческих процессов. Будучи основными элементами приспособления к негативным влияниям стресса [24], стратегии эмоциональной регуляции, по P.R. Goldin и соавт. [25], представляют собой два взаимосвязанных процесса:

1. Ранние стратегии – регуляция механизмов, предшествующих эмоциональному ответу: а) ситуационная селекция (включение в ситуацию или её избегание в зависимости от предвосхищения её эмоциогенного воздействия); б) изменение ситуации (трансформация окружающего для снижения эмоциогенного воздействия); в) селекция внимания (фокусирование внимания на ситуации или вне её в зависимости от её эмоциогенного потенциала); г) когнитивные механизмы – переоценка ситуации для изменения её эмоционального значения.

2. Поздние стратегии – регуляция собственно эмоционального ответа. Направлены на модификацию физиологических и иных компонентов эмоций, предшествующих их проявлению. Включают следующие типы регуляторных процессов: а) подавление эмоций; б) торможение эмоций; в) маскирование эмоций; г) эмоциональная интенсификация.

В научной литературе имеется несколько попыток определения ЭД. K.L. Gratz и L. Roemer [26] описывают её как многоаспектный феномен, включающий: недостаток осознания, понимания и принятия эмоций; дефицит адаптивных стратегий регуляции эмоционального ответа; нежелание испытывать дистресс при достижении цели; неспособность к деятельности в состоянии дистресса. Согласно P.M. Cole и S.E. Hall [27], ЭД характеризуется неэффективностью саморегуляции, поведенческими нарушениями из-за выраженности эмоций, качественным и количественным несоответствием эмоций ситуационному контексту. Например, у депрессивных больных установлены: 1) несоответствующая и неэффективная

эмоциональная регуляция; 2) затруднения в когнитивном контроле эмоций; 3) трудности переработки негативного материала, которые влекут за собой руминации, нарушение применения стратегий переоценки и преобладание экспрессивной супрессии, подавления внешнего выражения эмоций; 4) склонность к негативной самооценке [24]. Эти данные подтверждают более ранние результаты, указывающие на патогенетические связи депрессии, ССЗ и когнитивных нарушений [16].

Нейроанатомическим субстратом эмоциональной регуляции являются связи эмоциональных и когнитивных процессов, которые осуществляются посредством двунаправленных нейрональных взаимодействий между неокортексом и эмоциональными центрами. Эта связь позволяет эмоциональным центрам модулировать кортикальную активность, а когнитивным центрам через нисходящие кортикальные влияния – модулировать процессинг эмоций. В настоящее время подтверждены прямые и непрямые связи фронтальной коры с центрами вегетативной нервной системы (ВНС) и её возбуждающими симпатическими и ингибирующими парасимпатическими влияниями на сердце [28]. Патогенетические звенья ЭД, включают нейробиологические (гиперактивность гипоталамус-гипофиз-адреналовой системы, гиперпродукция кортизола) и когнитивные (руминации, фиксация на негативной информации) процессы [24, 29].

Эмоциональная дисрегуляция прежде всего отражает затруднения в осознании эмоций, неспособность идентифицировать собственный субъективный эмоциональный опыт [30]. В литературе такие нарушения противопоставляются «эмоциональной ясности» [31] и согласуются с понятием алекситимии [32].

Алекситимия выделяется в качестве черты личности и обнаруживается у 10 % людей на популяционном уровне, но среди пациентов с психосоматическими расстройствами её распространённость составляет 40–60 %, что позволяет оценивать её как ключевой элемент психосоматического процесса [33, 34, 35]. Установлено, что высокий уровень алекситимии ассоциирован с рядом как соматических (артериальная гипертензия, бронхиальная астма, хроническая боль, функциональные нарушения ЖКТ [36, 37, 38, 39, 40]), так и психопатологических расстройств, поскольку она коррелирует с показателями преувеличенной соматосенсорной чувствительности, участвует в механизмах соматизации и поведения больного [41]. Алекситимические особенности личности опосредуют нарушение процессов эмоциональной регуляции, а эмоциональная дисрегуляция, сопровождающаяся дисбалансом вегетативных и нейроэндокринных процессов, предрасполагает к развитию психосоматических нарушений [36]. Это подкрепляется данными о связи алекситимии и состояний со сниженным иммунитетом, повышенной кардиоваскулярной активностью и симпатикотонией [37]. Обсуждается не только значение когнитивных и поведенческих проявлений алекситимии в развитии органной патологии, но и возможность индукции алекситимии физическим страданием, а также общее действие одних и тех же биологических и социальных факторов в развитии алекситимии и соматического заболевания [42]. В этой связи интерес представляют публикации, указывающие на тесную ассоциацию между АГ и эмоциональным ответом на боль [43, 44]. При АГ установлена пониженная чувствительность к боли, указыва-

ющая на связь между когнитивной оценкой аверсивных стимулов и контролем АД [45]. Также отмечено снижение способности правильно оценивать выраженность влияния психологических стрессоров и уровня стресса, что соотносится с чувствительностью к боли [46, 47]. Эти данные предполагают ассоциацию повышения АД, (даже в рамках нормотонии) со снижением ответа на аверсивные, эмоционально заряженные стимулы. По другим данным, повышение АД характеризуется снижением интенсивности эмоционального ответа на стимулы как позитивного, так и негативного контента [48]. Следовательно, факторы риска гипертензии связаны с нарушением распознавания эмоций, а эмоциональная отгороженность влечёт затруднения социальных взаимоотношений и психологический дистресс, углубляющие дисрегуляцию АД [49].

Другим элементом ЭД является неадекватность эмоционального реагирования и низкий контроль эмоций. Установлено, что сильные эмоциональные реакции могут быть вызваны как недостатком контроля, так и чрезмерно сильным контролем [50, 51]. Продолжительное подавление негативного эмоционального опыта может не только ухудшить функционирование и не принести облегчения [52], но и усилить дистресс [53]. Выявление личностных факторов, определяющих способность к когнитивной регуляции эмоций, включая механизмы и состояния на психологическом, социальном и соматическом уровнях, является важной задачей превенции и терапевтического сопровождения эмоционально-аффективных и сердечно-сосудистых расстройств [4, 54].

Сенситивность и реактивность к внутренним и внешним стимулам, энергичность (скорость, темп, выносливость) и стиль межперсональных отношений отражают темперамент, который представляет биологическое ядро эмоциональной реактивности, и соотносятся с генетически опосредованной частью личности. Современные исследователи выделяют пять типов аффективного темперамента: гипертимный, гипотимный, тревожный, циклотимный, возбудимый. Аффективный темперамент предрасполагает к неадаптивным стратегиям эмоциональной регуляции, ретенции негативных эмоций (кроме гипертимного) и развитию не только депрессии, но и психосоматических нарушений [55, 56]. Например, циклотимный вариант аффективного темперамента связан с склонностью к артериальной гипертензии, острым коронарным событиям при гипертонической болезни, тревожный – с нарушениями сердечного ритма, диабетом 2-го типа, возбудимый – с нарушениями сердечного ритма, перееданием. В целом гипертензивные сосудистые реакции наиболее характерны для возбудимого и тревожного типов [57]. Кроме того, почти все аффективные типы (кроме гипертимного) характеризуются склонностью к повышенному уровню провоспалительных цитокинов, снижению уровня нейротрофического фактора (BDNF) при хроническом повышении АД [58, 59, 60]. Риск развития ССЗ существенно повышен у людей с личностным типом D, который характеризуется тенденцией переживать негативные эмоции, но не проявлять их в межличностных интеракциях [61].

В клиническом плане ЭД отражает крайности от чрезмерно ограниченной эмоциональной экспрессии до повышенной и эксцессивной эмоциональности с чрезмерной возбудимостью. ЭД включает: 1) интернальные (внутренние) проявления недостаточности эмоциональ-

ной регуляции – руминации, панику, самообвинения, социальное подавление, интерперсональную изоляцию, трудности концентрации внимания; 2) экстернальные (внешние, поведенческие) проявления – стремление избегать эмоциональные переживания – их подавление или интолерантность к ним, что проявляется брутальностью, агрессией, аутоагрессией и суицидальностью, злоупотреблением ПАВ, аномальным пищевым поведением. Сообщается о значимой связи аффективной нестабильности и агрессивного поведения, зависимости от ПАВ, неуверенности и склонности к перепроверкам, суицидов и пограничного расстройства личности [62, 63, 64, 65, 66].

В аспекте психосоматических отношений в литературе обсуждаются преимущественно интернальные проявления, где в качестве важнейшего элемента неадаптивных стратегий, отражающим проблемы переработки негативного материала, выделяются руминации – повторные нежелательные, ориентированные в прошлое негативные навязчивые размышления. Имеются доказательства нарушения когнитивного контроля как основного процесса, лежащего в основе мыслительных руминаций, и его значения – в качестве фактора, predisposing к депрессии. Это опосредовано тем, что руминации сочетаются с тревогой, предчувствиями, беспокойством и доминирующим когнитивным фокусом на возможных негативных событиях в будущем [67]. Продолжительная рефлексия и фиксация на прошлых обидах сочетается с продолжительной циркуляцией гормонов стресса. Мысленное «пережевывание» прошлых стрессовых событий определяет длительность физиологического эффекта стресса и способствует пролонгированной активации гипоталамус-гипофиз-адреналовой оси, повышению уровня кортизола. Поскольку повторное возвращение к стрессору вновь оживляет реакции на стресс, такие персеверативные когниции также пролонгируют типичную для стресса кардиоваскулярную активацию [68].

Эмоциональная регуляция как когнитивный процесс связана с функционированием префронтальной коры. Нейроанатомическими исследованиями установлено ингибирующее действие ГАМК-ергических связей префронтальной коры и амигдалы, а также ингибирующие связи амигдалы и парасимпатических и симпатических отделов вегетативной нервной системы, которые модулируют сердечный ритм и оказывают влияние на вариабельность сердечного ритма (ВСР). Нейропсихологические данные подтверждают взаимосвязь между ВСР и когнитивной регуляцией, особенно механизмами ингибиции [69, 70]. Фармакологические и нейровизуализационные исследования также свидетельствуют об ассоциации активности префронтальной коры с вагальной медиацией ВСР [71]. Более того, установлено, что все факторы риска, известные как благоприятствующие развитию кардиоваскулярной патологии, ассоциированы со снижением ВСР [72], что позволяет прогнозировать возможности изучения ВСР как метода верификации процессов эмоциональной дисрегуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в аналитическом обзоре данные позволяют выделить нарушения когнитивных процессов эмоциональной регуляции, которые являются результатом взаимодействия активности префронтальной коры

и эмоциональных центров, в качестве важнейшего патогенетического звена психосоматических отношений депрессивных и сердечно-сосудистых расстройств. Исследования, направленные на изучение типологии и значения эмоциональной дисрегуляции при различных формах психопатологических расстройств, в аспекте коморбидности и психосоматических отношений с соматическими заболеваниями могут оказаться плодотворными в плане поиска новых подходов к диагностике и терапии. Перспективным направлением исследований может быть комплексное изучение с интеграцией клинико-психологических и физиологических методов (в т. ч. вариабельности сердечного ритма).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Slepceky M, Kotianova A, Prasko J, Majercak I, et al. Which psychological, psychophysiological, and anthropometric factors are connected with life events, depression, and quality of life in patients with cardiovascular disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017; 2017(13): 2093-2104. doi: 10.2147/NDT.S141811
2. Everson-Rose SA, Lewis TT. Psychosocial factors and cardiovascular diseases. *Ann Rev Public Health*. 2005; 26: 469-500. doi: 10.1146/annurev.publhealth.26.021304.144542
3. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*. 1999; 99(16): 2192-2217. doi: 10.1161/01.CIR.99.16.2192
4. Abelson JL, Liberzon I, Young EA, Khan S. Cognitive modulation of the endocrine stress response to a pharmacological challenge in normal and panic disorder subjects. *Arch Gen Psychiatr*. 2005; 62(6): 668-675. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.668
5. Dunbar H, Flanders J, Foundation Josiah Macy. *Emotions and bodily changes: a survey of literature on psychosomatic interrelationships, 1910–1933*; 2nd ed. New York: Pub. for the Josiah Macy, Jr., Foundation by Columbia University Press; 1938.
6. Compare A, Zarbo C, Manzoni GM, Castelnuovo G, Baldassari E, Bonardi A, et al. Social support, depression, and heart disease: a ten year literature review. *Front Psychol*. 2013; 4: 384. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00384
7. Smith PJ, Blumenthal JA. Psychiatric and behavioral aspects of cardiovascular disease: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Revista Espanola De Cardiologia*. 2011; 64(10), 924-933. doi: 10.1016/j.recesp.2011.06.003
8. Van Dooren FE, Nefs G, Schram MT, Verhey FR, Denollet J, Pouwer F. Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(3): e57058. doi: 10.1371/journal.pone.0057058
9. Pizzi C, Manzoli L, Mancini S, Bedetti G, Fontana F, Costa GM. Autonomic nervous system, inflammation and preclinical carotid atherosclerosis in depressed subjects with coronary risk factors. *Atherosclerosis*. 2010; 212(1): 292-298. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.038
10. Smith TW, Ruiz JM. Psychosocial influences on the development and course of coronary heart disease: current status and implications for research and practice. *J Consult Clin Psychol*. 2002; 70(3): 548-568. doi: 10.1037/0022-006X.70.3.548
11. Suls J, Bunde J. Anger, anxiety, and depression as risk factors for cardiovascular disease: the problems and implications of overlapping affective dispositions. *Psychol Bull*. 2005; 131(2): 260-300. doi: 10.1037/0033-2909.131.2.260
12. Asimakopoulou KG, Skinner TC, Spimpolo J, Marsh S, Fox C. Unrealistic pessimism about risk of coronary heart disease and stroke in patients with type 2 diabetes. *Patient Educ Couns*. 2008; 71(1): 95-101. doi: 10.1016/j.pec.2007.12.007

13. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(1), 31-37. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.033
14. Valkamo M, Hintikka J, Honkalampi K, Niskanen L, Koivumaa-Honkanen H, Viinamäki H. Alexithymia in patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res*, 50(3), 125-130. doi: 10.1016/S0022-3999(00)00209-9
15. Scherrer JF, Xian H, Bucholz KK, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, et al. A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. *Psychosom Med*. 2003; 65: 548-557.
16. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatr*. 1998; 55(7): 580-592. doi: 10.1001/archpsyc.55.7.580
17. Berenbaum H, Raghavan C, Le H-N, Vernon LL, Gomez JJ. A taxonomy of emotional disturbances. *Clin Psychol Sci Pract*. 2003; 10(2): 206-226. doi: 10.1093/clipsy.bpg011
18. Mennin D, Farach F. Emotion and evolving treatments for adult psychopathology. *Clin Psychol Sci Pract*. 2007; 14(4): 329-352. doi: 10.1111/j.1468-2850.2007.00094.x
19. Aldao A, Gee GG, De Los Reyes A, Seager I. Emotion regulation as a transdiagnostic factor in the development of internalizing and externalizing psychopathology: Current and future directions. *Dev Psychopathol*. 2016; 28(4 Pt 1): 927-946. doi: 10.1017/S0954579416000638
20. Bradley B, DeFife JA, Guarnaccia C, Phifer J, Fani N, Ressler KJ, et al. Emotion dysregulation and negative affect: association with psychiatric symptoms. *J Clin Psychiatr*. 2011; 72(5), 685-691. doi: 10.4088/JCP.10m06409blu
21. Sarason IG, Johnson JH, Siegel JM. Assessing the impact of life changes: development of the Life Experiences Survey. *J Consult Clin Psychol*. 1978; 46(5): 932-946.
22. Schwartz D, Proctor LJ. Community violence exposure and children's social adjustment in the school peer group: the mediating roles of emotion regulation and social cognition. *J Consult Clin Psychol*. 2000; 68(4): 670-683.
23. Gross JJ. Antecedent- and response-focused emotion regulation: divergent consequences for experience, expression, and physiology. *J Pers Soc Psychol*. 1998; 74: 224-237.
24. Compare A, Zarbo C, Shonin E, Van Gordon W, Marconi C. Emotional regulation and depression: a potential mediator between heart and mind. *cardiovascular psychiatry and neurology*. 2014; 2014: 324374. doi: 10.1155/2014/324374
25. Goldin PR, McRae K, Ramel W, Gross JJ. The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. *Biol Psychiatr*. 2008; 63(6): 577-586. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.031
26. Gratz KL, Roemer L. Multidimensional assessment of emotion regulation and dysregulation: development, factor structure, and initial validation of the difficulties in emotion regulation scale. *J Psychopathol Behav Assess*. 2008; 30(4): 315-315. doi: 10.1007/s10862-008-9102-4
27. Cole PM, Hall SE. Emotion dysregulation as a risk factor for psychopathology. In: Beauchaine TP, Hinshaw SP. (Eds.) *Child and Adolescent Psychopathology*. Princeton, N.J.: John Wiley&Sons; 2008: 265-287.
28. Kretsoulas C, Anand SS. The impact of social determinants on cardiovascular disease. *Canadian J Cardiol*. 2010; 26(Suppl C): 8C-13C. doi: 10.1016/S0828-282X(10)71075-8
29. Zoccola PM, Dickerson SS, Zaldivar FP. Rumination and cortisol responses to laboratory stressors. *Psychosom Med*. 2008; 70(6): 661-667. doi: 10.1097/PSY.0b013e31817bbc77
30. Penza-Clyve S, Zeman J. Initial validation of the Emotion Expression Scale for Children (EESC). *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2002; 31(4): 540-547. doi: 10.1207/153744202320802205
31. Salovey P, Stroud LR, Woolery A, Epel ES. Perceived emotional intelligence, stress reactivity, and symptom reports: further explorations using the trait meta-mood scale. *Psychol Health*. 2002; 17: 611-627. doi: 10.1080/08870440290025812
32. Sifneos PE. The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom*. 1973; 22: 255-262. doi: 10.1159/000286529
33. Simons JS, Carey KB. An affective and cognitive model of marijuana and alcohol problems. *Addict Behav*. 2006; 31(9): 1578-1592. doi: 10.1016/j.addbeh.2005.12.004
34. Dragoș D, Tănăsescu MD. The critical role of psychosomatics in promoting a new perspective upon health and disease. *J Med Life*. 2009; 2(4): 343-349.
35. Taylor GJ. Recent developments in alexithymia theory and research. *Canadian J Psychiatr*. 2000; 45(2): 134-142. doi: 10.1177/070674370004500203
36. Taylor GJ, Bagby RM. New trends in alexithymia research. *Psychother Psychosom*. 2004; 73: 68-77. doi: 10.1159/000075537
37. Grabe HJ, Schwahn C, Barnow S, Spitzer C, John U, Freyberger HJ, et al. Alexithymia, hypertension, and subclinical atherosclerosis in the general population. *J Psychosom Res*. 2010; 68: 139-147. doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.07.015
38. Lumley MA, Neely LC, Burger AJ. The assessment of alexithymia in medical settings: implications for understanding and treating health problems. *J Personality Assess*. 2007; 89(3): 230-246. doi: 10.1080/00223890701629698
39. Lumley MA, Radcliffe AM, Macklem DJ, Mosley-Williams A, Leisen JC, Huffman JL, et al. Alexithymia and pain in three chronic pain samples: comparing Caucasians and African Americans. *Pain Med*. 2005; 6: 251-261. doi: 10.1111/j.1526-4637.2005.05036.x
40. Porcelli P, De Carne M, Todarello O. Prediction of treatment outcome of patients with functional gastrointestinal disorders by the diagnostic criteria for psychosomatic research. *Psychother Psychosom*. 2004; 73: 166-173. doi: 10.1159/000076454
41. Taylor GJ, Bagby RM, Parker JD. The alexithymia construct. A potential paradigm for psychosomatic medicine. *Psychosomatics*. 1991; 32(2): 153-164. doi: 10.1016/S0033-3182(91)72086-0
42. Nakao M, Barsky AJ, Kumano H, Kuboki T. Relationship between somatosensory amplification and alexithymia in a Japanese psychosomatic clinic. *Psychosomatics*. 2002; 43(1): 55-60. doi: 10.1176/appi.psy.43.1.55
43. Kano M, Fukudo S. The alexithymic brain: the neural pathways linking alexithymia to physical disorders. *BioPsychoSocial Medicine*. 2013; 7: 1. doi: 10.1186/1751-0759-7-1
44. Duschek S, Dietel A, Schandry R, del Paso GA. Increased sensitivity to heat pain in chronic low blood pressure. *Eur J Pain*. 2009; 13(1): 28-34. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.02.007
45. McCubbin JA, Helfer SG, Switzer FS 3rd, Galloway C, Griffith WV. Opioid analgesia in persons at risk for hypertension. *Psychosom Med*. 2006; 68(1): 116-120. doi: 10.1097/01.psy.0000195742.24850.79
46. Ghione S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension*. 1996; 28(3): 494-504. doi: 10.1161/01.HYP.28.3.494
47. Nyklíček I, Vingerhoets JJ, Van Heck GL. Hypertension and objective and self-reported stressor exposure: a review. *J Psychosom Res*. 1996; 40(6): 585-601. doi: 10.1016/0022-3999(95)00647-8
48. Nyklíček I, Vingerhoets AJJM, Van Heck GL. Hypertension and appraisal of physical and psychological stressors. *J Psychosom Res*. 2001; 50: 237-244.
49. Pury CL, McCubbin JA, Helfer SG, Galloway C, McMullen LJ. Elevated resting blood pressure and dampened emotional response. *Psychosom Med*. 2004; 66(4): 583-587. doi: 10.1097/01.psy.0000130490.57706.88
50. McCubbin JA, Merritt MM, Sollers JJ 3rd, Evans MK, Zonderman AB, Lane RD, et al. Cardiovascular-emotional dampening: the relationship between blood pressure and recognition of emotion. *Psychosom Med*. 2011; 73(9): 743-750. doi: 10.1097/PSY.0b013e318235ed55
51. Campbell-Sills L, Barlow DH, Brown TA, Hofmann SG. Acceptability and suppression of negative emotion in anxiety and mood disorders. *Emotion*. 2006; 6(4): 587-595. doi: 10.1037/1528-3542.6.4.587

52. Kashdan TB, Barrios V, Forsyth JP, Steger MF. Experiential avoidance as a generalized psychological vulnerability: comparisons with coping and emotion regulation strategies. *Behav Res Ther.* 2006; 44(9): 1301-1320. doi: 10.1016/j.brat.2005.10.003
53. Gross JJ, Richards JM, John OP. Emotion regulation in everyday life. In: Snyder DK, Simpson J, Hughes JN. (Eds.) *Emotion Regulation in Couples and Families: Pathways to Dysfunction and Health.* Washington: American Psychological Association; 2006: 13-35. doi: 10.1037/11468-001
54. Salters-Pedneault K, Tull MT, Roemer L. The role of avoidance of emotional material in the anxiety disorders. *Appl Prev Psychol.* 2004; 11(2): 95-114. doi: 10.1016/j.appsy.2004.09.001
55. Moore SA, Zoellner LA, Mollenholt N. Are expressive suppression and cognitive reappraisal associated with stress-related symptoms? *Behav Res Ther.* 2008; 46(9): 993-1000. doi: 10.1016/j.brat.2008.05.001
56. Akiskal KK, Akiskal HS. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J Affect Disord.* 2005; 85(1-2): 231-239. doi: 10.1016/j.jad.2004.08.002
57. Bouchard TJ Jr. Genes, environment, and personality. *Science.* 1994; 264(5166): 1700-1701. doi: 10.1126/science.8209250
58. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010; 31(15): 1865-1871. doi: 10.1093/eurheartj/ehq024
59. Eory A, Rozsa S, Torzsa P, Kalabay L, Gonda X, Rihmer Z. Affective temperaments contribute to cardiac complications in hypertension independently of depression. *Psychother Psychosom.* 2014; 83: 187-189. doi: 10.1159/000357364
60. Korosi B, Laszlo A, Tabak A, Batta D, Lenart L, Fekete A, et al. The impact of currently recommended antihypertensive therapy on depression and other psychometric parameters: preliminary communication. *Neuropsychopharmacologia Hungarica.* 2017; 19: 11-22.
61. László A, Tabák Á, Kőrösi B, Eörsi D, Torzsa P, Cseprenkál O, et al. Association of affective temperaments with blood pressure and arterial stiffness in hypertensive patients: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16: 158. doi: 10.1186/s12872-016-0337-9
62. KuKupper N, Pedersen SS, Höfer S, Saner H, Oldridge N, Denollet J. Cross-cultural analysis of type D (distressed) personality in 6222 patients with ischemic heart disease: a study from the International HeartQoL Project. *Int J Cardiol.* 2013; 166(2): 327-333. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.10.084
63. Anestis MD, Peterson CB, Bardone-Cone AM, Klein MH, Mitchell JE, Crosby RD, et al. Affective lability and impulsivity in a clinical sample of women with bulimia nervosa: the role of affect in severely dysregulated behavior. *Int J Eating Disorders.* 2009; 42(3): 259-266. doi: 10.1002/eat.20606
64. Coccaro EF, Harvey PD, Kupsaw-Lawrence E, Herbert JL, Bernstein DP. Development of neuropharmacologically based behavioral assessments of impulsive aggressive behavior. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci.* 1991; 3(2): S44-S51.
65. Ebner-Priemer UW, Kuo J, Kleindienst N, Welch SS, Reisch T, Reinhard I, et al. State affective instability in borderline personality disorder assessed by ambulatory monitoring. *Psychol Med.* 2007; 37(7): 961-970. doi: 10.1017/S0033291706009706
66. Simons JS, Carey KB. An affective and cognitive model of marijuana and alcohol problems. *Addict Behav.* 2006; 31(9): 1578-1592. doi: 10.1016/j.addbeh.2005.12.004
67. Turvey CL, Conwell Y, Jones MP, Phillips C, Simonsick E, Pearson JL, et al. Risk factors for late-life suicide: a prospective, community-based study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2002; 10: 398-406. doi: 10.1097/00019442-200207000-00006
68. Borkovec TD, Ray WJ, Stober J. Worry: a cognitive phenomenon intimately linked to affective, physiological, and interpersonal behavioral processes. *Cogn Ther Res.* 1998; 22(6): 561-576. doi: 10.1023/A:1018790003416
69. Dardiotis E, Giamouzis G, Mastrogiannis D, Vogiatzi C, Skoularigis J, Triposkiadis F, et al. Cognitive impairment in heart failure. *Cardiol Res Pract.* 2012; 2012, 595821. doi: 10.1155/2012/595821
70. Hovland A, Pallesen S, Hammar Å, Hansen AL, Thayer JF, Tarvainen MP. The relationships among heart rate variability, executive functions, and clinical variables in patients with panic disorder. *Int J Psychophysiol.* 2012; 86(3): 269-275. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.10.004
71. Gillie BL, Thayer JF. Individual differences in resting heart rate variability and cognitive control in posttraumatic stress disorder. *Front Psychol.* 2014; 5: 758. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00758
72. Bartczak D, Szymański Ł, Boderia P, Stankiewicz W. Psychoneuroimmunological aspects of cardiovascular diseases: a preliminary report. *Centr Eur J Immunol.* 2016; 41(2): 209-216. doi: 10.5114/ceji.2016.60996

Сведения об авторах

Собенников Василий Самуилович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vsobennikov@gmail.com

Винокуров Евгений Вячеславович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: evgeniy_vinokurov@yahoo.com

Рычкова Любовь Владимировна — доктор медицинских наук, профессор РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Собенникова Вероника Васильевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Information about the authors

Vasily S. Sobennikov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Medical Psychology, Irkutsk State Medical University, e-mail: vsobennikov@gmail.com

Evgeniy V. Vinokurov — Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Psychoneurosomatic Pathology of Childhood, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: evgeniy_vinokurov@yahoo.com

Lyubov V. Rychkova — Dr. Sc. (Med.), Professor of RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Veronika V. Sobennikova — Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Psychiatry and Medical Psychology, Irkutsk State Medical University

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.14

Применение метода иммуноферментного анализа в исследовании сравнительной фармакокинетики препаратов инсулина гларгина

Шитов Л.Н.¹, Джурко Ю.А.¹, Драй Р.В.², Макаренко И.Е.², Хохлов А.Л.^{1,3}, Хозова Л.А.¹, Афонькина О.В.², Севастьянова Ю.А.², Василенко Н.А.¹, Абрамова А.А.¹

¹ ООО «Квинта-Аналитика Ярославль» (150045, г. Ярославль, Ленинградский пр-т, 52Г, Россия); ² ООО «ГЕРОФАРМ» (191119, г. Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, 9, Россия); ³ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Шитов Леонид Николаевич, e-mail: L.schitov@qayar.ru

Резюме

Цель исследования: адаптация методики ИФА для целей сравнительного фармакокинетического исследования препаратов инсулина гларгина, валидация методики и её практическая апробация в клиническом исследовании биосимилярности.

Материалы и методы. Измерения выполнены на автоматических иммуноферментных анализаторах Personal Lab (Adaltis S.r.l., Италия) с использованием тест-систем для измерения концентрации инсулина гларгина (Invitron Ltd., Великобритания); для коррекции на кросс-реактивность были измерены концентрации человеческого инсулина в исследуемых образцах; клиническая часть исследования выполнена на 42 пациентах мужского пола в возрасте 18–65 лет с сахарным диабетом 1-го типа. Дизайн исследования: двойное слепое рандомизированное двухпериодное крэм-исследование в перекрёстных группах с отмывочным периодом 7–14 дней. Сравнимые препараты: Инсулин Гларгин (гларгин), раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия); Лантус® (гларгин), раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия).

Результаты. На этапе адаптации была осуществлена модификация методики, рекомендованной производителем тест-систем. Результаты выполненной валидации модифицированной методики по всем параметрам, установленным регуляторными требованиями (селективность, специфичность, точность калибровочного графика, правильность и прецизионность внутри испытания и между испытаниями, эффект переноса предыдущей пробы, допустимость разведения, стабильность растворов, стабильность в биологической матрице, параллелизм), удовлетворяли критериям приемлемости. По данным анализа биологических образцов, полученных в клинической части исследования, рассчитан основной фармакокинетический параметр инсулинов длительного действия – $AUC_{ins, 0-\tau}$; продемонстрирована биосимилярность сравниваемых препаратов (точечная оценка для отношения геометрических средних составила 99 %. 90%-й доверительный интервал для $AUC_{ins, 0-\tau}$ составил 81,02–120,62 %, что находится в рамках допустимого диапазона (80,00–125,00 %).

Ключевые слова: инсулин гларгин, иммуноферментный анализ, биосимиляры, валидация

Для цитирования: Шитов Л.Н., Джурко Ю.А., Драй Р.В., Макаренко И.Е., Хохлов А.Л., Хозова Л.А., Афонькина О.В., Севастьянова Ю.А., Василенко Н.А., Абрамова А.А. Применение метода иммуноферментного анализа в исследовании сравнительной фармакокинетики препаратов инсулина гларгина. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 93-101. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.14

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Method Application in the Study of Comparative Pharmacokinetics of Insulin Glargine Preparations

Shitov L.N.¹, Dzhurko Yu.A.¹, Drai R.V.², Makarenko I.E.², Khokhlov A.L.^{1,3}, Khozova L.A.¹, Afonkina O.V.², Sevastyanova Yu.A.², Vasilenko N.A.¹, Abramova A.A.¹

¹ Quinta-Analytica Yaroslavl LLC (Leningradsky prospect 52G, Yaroslavl 150045, Russian Federation); ² GEROFARM LLC (ul. Zvenigorodskaya 9, Saint Petersburg 191119, Russian Federation); ³ Yaroslavl State Medical University (ul. Revolyutsionnaya 5, Yaroslavl 150000, Russian Federation)

Corresponding author: Leonid N. Shitov, e-mail: L.schitov@qayar.ru

Abstract

Aims: adaptation and validation of the ELISA method insulin glargine determination for the pharmacokinetic study, practical approval in the biosimilars clinical trial.

Materials and methods. Serum insulin glargine determination was measured using a commercial ELISA kit. All tests were run on a Personal LAB machine (Adaltis S.r.l., Rome, Italy) with test systems for measuring the concentration of insulin glargine (Invitron Ltd., United Kingdom); human insulin concentrations were measured in the samples from the

study for correction of cross-reactivity. Clinical part of this study included 42 male patients aged 18–65 with diabetes mellitus type 1. This was a double-blind, randomized, crossover clamp study with wash-out period of 7–14 days. Comparisons drugs: Insulin Glargine (glargine) solution for subcutaneous administration, 100 U/ml (GEROPHARM, Russia) and Lantus® (glargine) solution for subcutaneous administration, 100 U/ml (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany). **Results.** At the stage of the method adaptation the modification of original manufacturer's method was performed; the full validation of modified analytical method for all parameters (selectivity, specificity, precision of calibration curves, intra- and inter-batch precision and accuracy, carry-over, dilution integrity, stability of solutions, stability in biologic matrix, parallelism) in accordance with regulatory authorities requirements has been done. The primary endpoint for long-acting insulins – $AUC_{ins,0-\tau}$ was calculated. Insulin Glargine and Lantus® are equivalent based on $AUC_{ins,0-\tau}$ data (point estimation for ratio of geometric means was 99 %, the confidence intervals for the ratio of the geometric mean for $AUC_{ins,0-\tau}$ was 81.02–120.62 %, that correspond to acceptance range 80.00–125.00 %).

Key words: insulin glargine, ELISA, biosimilar, validation

For citation: Shitov L.N., Dzhurko Yu.A., Drai R.V., Makarenko I.E., Khokhlov A.L., Khozova L.A., Afonkina O.V., Sevastyanova Yu.A., Vasilenko N.A., Abramova A.A. Enzyme-linked immunosorbent assay method application in the study of comparative pharmacokinetics of insulin glargin preparations. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 93–101. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.14

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет представляет собой серьёзнейшую медицинскую и социально-экономическую проблему во всём мире. Данные заболеваемости сахарным диабетом демонстрируют его стремительную распространённость. Число больных в России в 2000 г. составляло 2,067 млн, а в 2010 г. было уже зарегистрировано 3,16 млн случаев [1].

Главным направлением лечения больных с инсулинозависимым сахарным диабетом является заместительная инсулинотерапия. За время своего существования препараты инсулина прошли эволюцию от природного инсулина, получаемого из поджелудочной железы домашних животных, до рекомбинантных препаратов и аналогов человеческого инсулина, к которым относится инсулин гларгин [2].

Инсулин гларгин отличается от человеческого инсулина добавлением двух остатков аргинина в конец В-цепи и заменой аспарагина на глицин в положении A21. Эти две модификации привели к созданию стабильной структуры, которая растворима в кислой среде при pH = 4.0 и образует микропреципитаты при введении в подкожную клетчатку с нейтральным значением pH, что замедляет всасывание. Добавление небольшого количества цинка стабилизирует образующиеся преципитаты, что приводит к дополнительному увеличению длительности действия препарата. В результате инсулин гларгин характеризуется замедленным поступлением в кровь без пиков концентрации в течение продолжительного времени и по своей фармакокинетике сходен с непрерывной подкожной инфузией инсулина [3].

Таким образом, инсулин гларгин явился первым аналогом человеческого инсулина 24-часового действия, не имеющим выраженного максимума уровня концентрации (пика) на фармакокинетической кривой. Кроме того, получены данные, свидетельствующие о снижении меж- и внутрииндивидуальной вариабельности всасывания инсулина гларгина по сравнению с традиционным пролонгированным инсулином НПХ (нейтральный протамин Хагедорна), что выражается в существенной стабилизации состояния у больных диабетом.

Оригинальный лекарственный препарат инсулина гларгина Лантус® («Санофи-Авентис Дойчланд ГмБХ», Германия) был выведен на рынок в 2000 г. [3]. За последние несколько лет прошли клинические исследования и были выведены биоаналоги данного инсулина. В Европейском союзе к настоящему времени зарегистрировано 2 биосимиляра инсулина гларгина – Lusduna и ABASAGLAR® [4, 5]. Также биосимиляры аналогов инсулина выводятся и на локальные рынки, в том числе и России.

Одним из условий доказательства биосимилярности препаратов является подтверждение эквивалентности их фармакокинетических профилей [5, 6, 7]. Для получения надёжных результатов оценки фармакокинетических параметров инсулина гларгина необходимо применение высокочувствительных, селективных и точных аналитических методов [7]. Поскольку инсулин является белком, применение ряда стандартных аналитических методов, традиционно используемых в фармакокинетических исследованиях, является затруднительным. В литературе описаны как методы, основанные на применении иммунохимии, так и методы с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Методы ВЭЖХ-МС/МС являются наиболее селективными и специфичными [7], однако в рутинном варианте имеют недостаточный уровень чувствительности для исследований фармакокинетики инсулинов и применяются главным образом в токсикокинетических исследованиях для измерения высоких концентраций инсулина, достигающих токсических уровней [8, 9]. Более высокая чувствительность методов ВЭЖХ-МС/МС может быть достигнута за счёт предварительного избирательного выделения инсулина гларгина из исследуемых образцов методом иммуноаффинной хроматографии, однако такой подход является трудоёмким и дорогостоящим. В связи с этим в качестве методов выбора для целей исследования фармакокинетики инсулина гларгина рассматриваются методы на основе иммунохимии [10]. Применительно к рассматриваемой задаче в литературе описаны иммуноферментный и радиоиммунный анализ. Предпочтительным является использование метода иммуноферментного анализа (ИФА), являющегося более доступным и удобным в исполнении и безопасным для персонала лаборатории. В связи с изложенным разработка и валидация методов ИФА для определения инсулина гларгина в плазме крови является актуальной и перспективной задачей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Адаптация методики ИФА для целей сравнительного фармакокинетического исследования препаратов инсулина гларгина, валидация методики и её практическая апробация в клиническом исследовании биосимилярности препаратов инсулина гларгина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оборудование. Измерения выполнены на автоматических иммуноферментных анализаторах Personal Lab

(Adaltis S.r.l., Via Luigi Einaudi 7, 00012, Guidonia Montecelio (RM), Италия), состоящих из следующих модулей: блок идентификации образцов; блок пипетирования; блок инкубации; блок промывки; блок фотометрического детектирования (от 0 до 3,0 ед. оптической плотности (ОП), спектральный диапазон фотометра 400–700 нм, количество каналов считывания – 16).

Тест-системы. Использованы наборы реагентов для измерения концентрации инсулина гларгина методом ИФА (Invitron Ltd., Великобритания). Для измерения концентраций человеческого инсулина в целях последующей коррекции на кросс-реактивность (см. ниже) использовали наборы реагентов для измерения концентрации инсулина методом ИФА (Mercodia Insulin ELISA, Sweden, LOT 26196).

Стандартные образцы. В качестве стандартного образца определяемого вещества в представленном исследовании использовался Инсулин Гларгин (GLR), субстанция-порошок (28,6 МЕ/мг), серия 07-17 («Герофарм-БИО», Россия). Валидационные образцы готовили путём внесения в интактную плазму крови человека (K_2 EDTA в качестве антикоагулянта) рабочих растворов инсулина гларгина. Концентрации инсулина гларгина в калибровочных образцах составляли 7,50, 10,00, 13,00, 18,00, 24,00, 32,00 и 40,00 мкМЕ/мл; образцы контроля качества имели концентрации 15,00 (низкая концентрация), 20,00 (средняя концентрация) и 30,00 мкМЕ/мл (высокая концентрация).

В тесте на специфичность использовался Инсулин человеческий (INS), субстанция, серия RIN 09-16; 28,4 МЕ/мг («Герофарм-БИО», Россия).

Выполнение ИФА-измерения. Аликвоту образца объёмом 500 мкл вносили в полипропиленовую пробирку и помещали в штатив анализатора. Все измерения выполнялись в дублях. Аналитические процедуры выполнялись в соответствии с инструкцией к наборам реагентов и рекомендациями их производителя; они включали этапы, перечисленные ниже:

- внесение калибровочных образцов в полипропиленовые пробирки на 3,5 мл с их последующей установкой в штатив для стандартов;
- внесение образцов в полипропиленовые пробирки с их последующей установкой в штатив анализатора;
- внесение реагентов в ёмкости для реагентов с их последующими установками в штатив для реагентов;
- закрепление необходимого количества лунок в рамочном держателе;
- автоматический перенос алиquot образцов (100 мкл) в лунки планшетов;
- инкубирование при комнатной температуре (2 часа);
- трёхкратная промывка охлаждённым промывочным буферным раствором ($T = 2-8^{\circ}\text{C}$);
- внесение конъюгата (100 мкл) в лунки планшета;
- инкубирование при $T = 2-8^{\circ}\text{C}$ (16 часов);
- трёхкратная промывка охлаждённым промывочным буферным раствором ($T = 2-8^{\circ}\text{C}$);
- внесение раствора субстрата (100 мкл) в лунки планшета;
- инкубирование при комнатной температуре (30 минут);
- внесение стоп-раствора (100 мкл) в лунки планшета;

- измерение оптической плотности при длинах волн 450 нм, 620 нм, 405 нм.

Для расчёта концентраций инсулина гларгина в образцах использовалась калибровочная кривая, аппроксимированная функцией полинома четвёртой степени.

Валидация аналитической методики была выполнена в соответствии с Руководством Guideline on bioanalytical method validation EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 (принято 21.07.2011, вступило в действие 01.02.2012) и Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии № 85 от 03.11.2016 г.). Валидация включала следующие тесты: селективность, правильность и прецизионность внутри испытания и между испытаниями, эффект переноса предыдущей пробы, допустимость разведения, стабильность растворов, стабильность в биологической матрице, параллелизм.

Дизайн клинической части исследования

В качестве дизайна клинической части исследования было выбрано двойное слепое рандомизированное двух-периодное исследование в перекрёстных группах, длительность отмывочного периода составила от 7 до 14 дней.

Критерии соответствия

В исследование допускались только мужчины в возрасте 18–65 лет с ИМТ от 18,5 до 32 кг/м², имеющих установленный диагноз сахарный диабет 1-го типа. Обязательным критерием включения пациентов являлась стабильная терапия инсулином гларгином не менее 6 месяцев до включения в исследование, стабильная доза не менее 3 месяцев и не превышающая 1,2 МЕ/кг. HbA1C был $\leq 8,0\%$, C-пептид $\leq 0,3$ нмоль/л. Также у субъектов исследования должны были отсутствовать противопоказания к проведению клэмп-исследования, такие как труднодоступные вены верхних конечностей, случаи тяжёлых гипогликемий в анамнезе, отягощённый аллергологический анамнез.

Условия проведения, этическая экспертиза

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, принципами надлежащей клинической практики и локальными регуляторными требованиями. Протокол исследования был одобрен Министерством Здравоохранения РФ (разрешение № 150 от 03.08.2016 г.), а также независимыми этическими комитетами при клинических центрах ФГБУ «НМИЦЭ» МЗ РФ, Москва (выписка № 18 от 11.10.2017 г.) и ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург (выписка № 134 от 09.10.2017 г.).

Исследуемые препараты

Пациенты в качестве тестируемого препарата получали Инсулин Гларгин (гларгин), раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл (ООО «ЕРОФАРМ», Россия), в качестве препарата сравнения – Лантус® (гларгин), раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия). Препараты вводили подкожно в дозе 0,6 ЕД/кг однократно для каждого из периодов клэмпа.

Продолжительность исследования

Максимальная продолжительность исследования для пациента не превышала 54 дней. Отклонений от запланированных сроков проведения исследования выявлено не было.

Описание медицинского вмешательства

В соответствии с регуляторными требованиями [11, 12], для каждого пациента было выполнено два 24-часовых клэмп-исследования по стандартной методике [12]. Исследование проводили натошак, после 28-часового периода отмены инсулина гларгина. Потребность в инсулине в данный период обеспечивали инсулином короткого и ультракороткого действия.

Отбор проб для оценки фармакокинетических параметров проводили 44 раза: 3 точки до введения исследуемого препарата (–60, –30 и 0 минут), затем через 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0, 12,0, 13,0, 14,0, 15,0, 17,0, 18,0, 19,0, 20,0, 21,0, 22,0, 23,0 и 24,0 часа после.

Основной исход исследования

Основной конечной точкой рассматриваемого исследования являлись значения фармакокинетического параметра $AUC_{ins,0-\tau}$ (площадь под кривой «концентрация – время» в интервале времени от 0 до конца периода наблюдения). Площадь под кривой «концентрация – время» (AUC , area under curve) рассчитывается при помощи метода трапеций по формуле:

$$AUC_{ins,0-\tau} = \sum_i \frac{(C_i + C_{i-1})(\tau_i - \tau_{i-1})}{2}$$

Статистический анализ данных

Анализ данных был произведён при помощи языка статистического программирования R (R Core Team, 2017).

Расчёт выборки проводился по общепризнанной методике [13], на основании литературных данных о межсубъектной вариабельности инсулина гларгина [14]. В соответствии с данным расчётом, размер выборки составил 42 пациента.

Статистический анализ полученных данных выполняли в предположении о лог-нормальном распределении параметра $AUC_{ins,0-\tau}$ (площадь под кривой «концентрация

– время» в интервале времени от 0 до конца периода наблюдения, в данном случае 24 часа).

В предположении о лог-нормальном распределении сравнение средних значений параметра для тестируемого препарата и препарата сравнения проведено на основе мультипликативной модели, а доверительный интервал построен для отношения соответствующих средних геометрических значений. После проведения логарифмического преобразования этот показатель анализировали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Препараты считали эквивалентными, если 90%-й доверительный интервал для геометрических средних, вычисленных для индивидуальных отношений логарифмически преобразованных значений $AUC_{ins,0-\tau}$ находился в пределах 0,80–1,25 (80,00–125,00 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Адаптация тест-систем для применения в исследовании

В ходе предварительной апробации приобретённых наборов ИФА-реагентов производства Invitron Ltd. (Великобритания) было отмечено, что при использовании оригинальных методик, описанных в руководстве к наборам, наблюдаются неприемлемо низкие значения оптической плотности в целевом диапазоне концентраций инсулина гларгина, а также крайне малая величина угла наклона калибровочного графика (данная величина характеризует функцию отклика аналитической методики). Аналитические характеристики, наблюдаемые при использовании оригинальных методик, не позволяют получить приемлемые результаты измерения концентраций гларгина в целевом диапазоне из-за низкой чувствительности и точности.

В связи с этим на следующем этапе были выполнены модификации ряда параметров методики в целях выбора оптимальных условий, позволяющих достичь приемлемых аналитических характеристик.

Параметры оригинальных методик № 1 и № 2 и модифицированной методики

Таблица 1

Table 1

Parameters of original methods N 1 and N 2 and of modified method

Параметр	Оригинальная методика № 1	Оригинальная методика № 2	Модифицированная методика
Выдерживание содержимого набора при комнатной температуре		+	
Закрепление необходимого количества стрипов в держателе		+	
Объём вносимого в лунки буферного раствора	100 мкл	50 мкл	0 мкл
Объём вносимого в лунки анализируемого образца	25 мкл	50 мкл	100 мкл
Инкубация № 1	2 часа при $T_{комн.}$ (18–22 °C)		
Промывка	3 раза, охлаждённым промывочным буфером (2–8 °C) – 300 мкл каждый цикл		
Объём вносимого в лунки конъюгата		100 мкл	
Инкубация № 2	4 часа при $T = 4$ °C (2–8 °C)	16 часов при $T = 4$ °C (2–8 °C)	
Промывка	3 раза, охлаждённым промывочным буфером (2–8 °C)		
Внесение в лунки раствора субстрата		100 мкл	
Инкубация № 3	15 минут при $T_{комн.}$ (18–22 °C)	30 минут при $T_{комн.}$ (18–22 °C)	
Внесение в лунки стоп-раствора		100 мкл	
Измерение ОП	3 раза: 450 нм; 620 нм; 405 нм		

По результатам выполненных испытаний были изменены следующие параметры:

- объём вносимого в лунки буферного раствора;
- объём анализируемого образца;
- продолжительность инкубаций.

Было установлено, что существенного улучшения аналитических характеристик позволяют достигнуть следующие модификации:

- отсутствие внесения в лунки буферного раствора;
- увеличение объёма анализируемого образца до 100 мкл;
- увеличение продолжительности инкубации № 2 до 16 часов;
- увеличение продолжительности инкубации № 3 до 30 минут.

Параметры оригинальных и модифицированной методики представлены ниже в таблице 1. Сравнение калибровочных графиков, полученных при использовании оригинальной методики № 1 и модифицированной методики, представлено на рисунке 1.

Следует отметить, что достижение приемлемых аналитических характеристик оказалось возможным только при существенном увеличении времени анализа за счёт продолжительности инкубации № 2: 16 часов против 4 часов в оригинальных методиках.

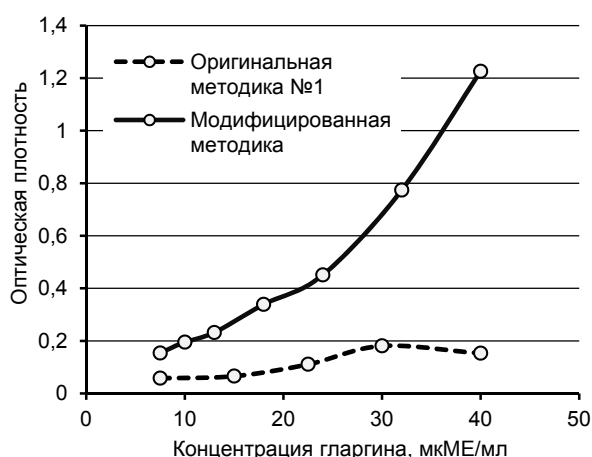


Рис. 1. Калибровочные кривые инсулина гларгина при использовании оригинальной и модифицированной методик.

Fig. 1. Calibration curves of insulin glargine; with the use of the original and modified methods.

Результаты валидации аналитической методики

Специфичность и селективность входят в число важнейших аналитических характеристик методики, отражающих её возможности в получении объективных результатов. Согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии № 85 от 03.11.2016 г.), под **специфичностью** связывания с реактивами понимается их способность связываться исключительно с изучаемым анализируемым веществом, т. е. отсутствие перекрёстной реактивности к структурно родственными соединениям; под **селективностью** методики связывания лиганда понимается способность определять рассматриваемое анализируемое вещество в присутствии неродственных соединений в биологическом образце.

В связи с тем, что, согласно протоколу клинического исследования, на этапе отмены инсулина гларгина пациенты могли получать препараты человеческого инсулина короткого и ультракороткого действия, актуальной являлась оценка специфичности применяемых тест-систем в отношении человеческого инсулина. В рамках валидации аналитической методики была выполнена оценка кросс-реактивности используемых реактивов к человеческому инсулину в концентрации 100 мкМЕ/мл. Кросс-реактивность составила 8,51 %. Валидация процедуры коррекции результатов на кросс-реактивность была выполнена на наборе из 10 образцов плазмы из независимых источников с добавлением инсулина человеческого на уровне 100 мкМЕ/мл и инсулина гларгина на уровне нижнего предела количественного определения (НПКО) 7,5 мкМЕ/мл. Коррекция на кросс-реактивность позволила получить результаты измерения концентрации инсулина гларгина в присутствии инсулина человеческого, удовлетворяющие критериям приемлемости (относительная ошибка 8,58 %; CV 9,02 %). В связи с этим при выполнении анализа образцов, полученных в клинической части исследования, дополнительно выполняли измерения концентраций человеческого инсулина и использовали полученные значения для коррекции на кросс-реактивность.

Селективность испытывали посредством анализа 10 образцов плазмы из различных независимых источников, включая гиперлипидемический и гемолизированный образцы, с внесением инсулина гларгина на уровне НПКО; полученные результаты удовлетворяли критериям приемлемости (относительная ошибка 1,92 %; CV 16,17 %).

Калибровочная кривая в диапазоне 7,50–40,00 мкМЕ/мл описывалась функцией полинома четвёртой степени (в соответствии с действующими регуляторными требованиями, в иммунохимических методах для аппроксимации калибровки используются, как правило, нелинейные функции). Пример калибровочного графика представлен на рисунке 2.

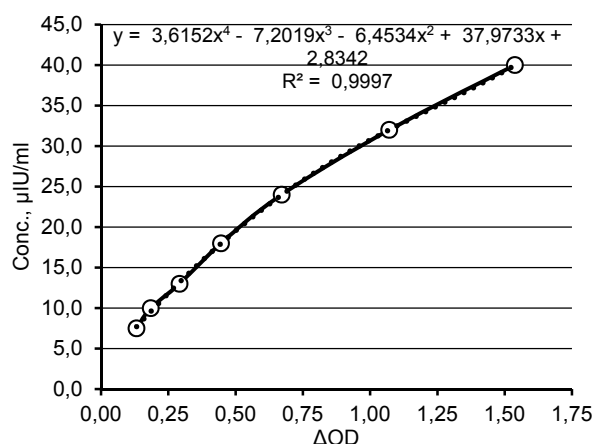


Рис. 2. Пример калибровочного графика инсулина гларгина.

Fig. 2. Example of insulin glargine calibration curve.

Правильность и прецизионность. Испытания правильности и прецизионности выполнены на образцах плазмы с внесением инсулина гларгина на уровне пяти разных концентраций; шесть независимых образцов плазмы с каждой из концентраций аналита были обработаны и измерены. В таблице 2 представлены результаты одного

из испытаний внутрисерийной правильности и прецизионности, в таблице 3 – результаты испытания межсерийной правильности и прецизионности (6 независимых испытаний, выполненных в разные дни). Результаты удовлетворяли критериям приемлемости (прецизионность на уровне $CV \leq 25,00\%$ и правильность $\pm 25\%$ для НПКО и ВПКО (верхний предел количественного определения); прецизионность на уровне $CV \leq 20,00\%$ и правильность $\pm 20\%$ для других концентраций).

Таблица 2
Результаты испытания внутрисерийной правильности и прецизионности

Table 2
Results for intra-batch accuracy and precision tests

Концентрация (мкМЕ/мл)	7,50	15,00	20,00	30,00	40,00
1-я серия	8,29	16,09	18,96	32,82	49,36
2-я серия	8,31	13,76	21,49	28,20	36,04
3-я серия	7,07	14,39	21,76	27,61	36,17
4-я серия	7,09	17,28	19,40	30,31	42,77
5-я серия	6,95	15,76	19,28	33,08	39,30
6-я серия	6,31	13,06	21,46	28,78	35,63
Среднее	7,34	15,06	20,39	30,13	39,88
SD	0,80	1,59	1,30	2,36	5,39
CV, %	10,91	10,55	6,39	7,84	13,51
Отл. (RE), %	-2,19	0,37	1,96	0,44	-0,30
CV + RE	13,10	10,91	8,35	8,28	13,81

Таблица 3
Результаты испытания межсерийной правильности и прецизионности (данные шести независимых испытаний, выполненных в разные дни)

Table 3
Results of inter-batch accuracy and precision tests (data from six independent assays performed in different days)

Концентрация (мкМЕ/мл)	7,50	15,00	20,00	30,00	40,00
Среднее	7,21	14,62	20,07	30,21	39,15
SD	1,63	1,94	2,32	2,49	5,37
CV (%)	22,62	13,29	11,55	8,23	13,72
Отл. (%)	-3,93	-2,55	0,37	0,70	-2,13
CV + RE	26,55	15,84	11,92	8,94	15,85

Результаты испытаний стабильности инсулина гларгина

Results of stability tests of insulin glargine

Испытания стабильности	Результаты (отличие от исходного/номинального значения)	Критерии приемлемости
Стабильность основного раствора при хранении в холодильнике (2–8 °C, 1 сутки)	5,78 %	Отличие от исходного значения $\pm 20\%$
Стабильность основного раствора при комнатной температуре (1 сутки)	8,82 %	Отличие от исходного значения $\pm 20\%$
Краткосрочная стабильность в плазме (1 сутки при комнатной температуре)	4,20 % (низкая концентрация) -1,60 % (высокая концентрация)	Отличие от номинального значения $\pm 20\%$
Стабильность в плазме при замораживании/размораживании (3 цикла с интервалом не менее 12 ч)	14,60 % (низкая концентрация) 2,62 % (высокая концентрация)	Отличие от номинального значения $\pm 20\%$
Долгосрочная стабильность в плазме при хранении в замороженном состоянии (не выше -20 °C; 57 дней)	9.02 % (низкая концентрация) 3.67 % (высокая концентрация)	Отличие от номинального значения $\pm 20\%$

Таблица 4

Table 4

Перенос предыдущей пробы (carry-over) отсутствовал.

Тест на допустимость разведения выполнен на случай необходимости анализа образцов с концентрацией инсулина гларгина, превышающей верхнюю границу калибровочного диапазона. Шесть образцов плазмы с добавлением инсулина гларгина в концентрации 60,00 мкМЕ/мл были разведены в 2 раза бланковой плазмой и проанализированы. Полученные результаты (относительная ошибка 4,04 %; CV 3,62 %) удовлетворяли критериям приемлемости.

Параллелизм между стандартной калибровочной кривой и серийно разведёнными реальными образцами оценивали с целью проверки возможности влияния на результаты измерений матричных эффектов или метаболитов, присутствующих в реальных образцах и обладающих различной степенью аффинности по отношению к реагентам используемой тест-системы. Данный тест был выполнен на реальном образце, полученном в ходе клинической части исследования. Из указанного образца были получены 4 разведения с использованием бланковой плазмы. Прецизионность (CV) между образцами в серии разведений составила 10,03 % (критерий приемлемости CV не выше 30 %).

Результаты испытаний **стабильности** представлены ниже в таблице 4. Все результаты удовлетворяли критериям приемлемости.

Объекты (участники) клинической части исследования

42 пациента с установленным диагнозом сахарный диабет 1-го типа были включены в исследование, 39 пациентов закончили исследование полностью без серьёзных отклонений от протокола. Ни один из пациентов не курил, средний возраст составил 31 год (20–51 год), масса тела 78 кг (69–106 кг), индекс массы тела 24,5 кг/м² (18,8–29,9 кг/м²).

Основные результаты исследования

По результатам анализа образцов, полученных в клинической части исследования, построены фармакокинетические профили сравниваемых препаратов (рис. 3), рассчитаны основные фармакокинетические параметры (табл. 5), выполнена оценка биосимиларности сравниваемых препаратов (табл. 6) по основному критерию ($AUC_{ins, 0-12}$).

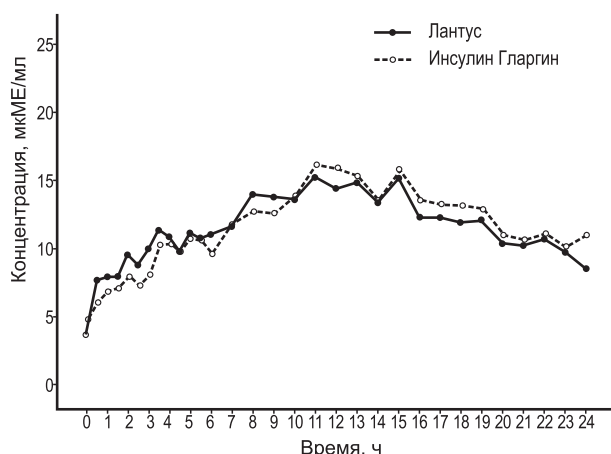


Рис. 3. Усреднённые фармакокинетические профили концентрации инсулина гларгина в плазме крови участников после подкожного введения тестируемого и референтного препаратов.

Fig. 3. Mean pharmacokinetic concentration profiles of insulin glargine in plasma of participants after subcutaneous administration of test and reference formulations.

Точечная оценка индивидуальных отношений основных фармакокинетических показателей $AUC_{ins,0-\tau}$ (T) / $AUC_{ins,0-\tau}$ (R) составила 99 %. 90%-й доверительный интервал для геометрических средних отношений составил 81,02–120,62 %, что находится в рамках допустимого диапазона (80,00–125,00 %). Таким образом, на основании полученных данных, препараты признаны биосимилярными.

Нежелательные явления

Статистически значимых различий по показателям нежелательных явлений между сравниваемыми препаратами не выявлено. Степень тяжести всех НЯ была расценена врачом-исследователем как лёгкая.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты выполненной валидации позволяют констатировать, что представленная методика иммуноферментного анализа для измерения концентрации инсулина гларгина в плазме крови человека по всем применимым критериям (селективность, специфичность, точность калибровочного графика, правильность и прецизионность, эффект переноса, допустимость разведения, стабильность, параллелизм) удовлетворяет современным требованиям, предъявляемым к исследованиям биоаналогов, отличается доступностью для биоаналитических

лабораторий и удобством исполнения. Модификация методики, осуществлённая в целях её адаптации к решению поставленной задачи, характеризуется новизной и даёт возможность добиться оптимальных аналитических характеристик без дополнительных материальных затрат. Методика успешно применена в рамках проведения аналитической части клинического исследования, в результате которого была продемонстрирована биосимилярность препарата Инсулин Гларгин (гларгин), раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) по отношению к препарату сравнения Лантус® (гларгин), раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия).

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Петеркова В.А., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». *Сахарный диабет*. 2013; 16(25): 1-48.
- Доклиническая и клиническая разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих рекомбинантный инсулин и аналоги инсулина. В: Совет Евразийской экономической комиссии. *Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Решение № 89 от 3 ноября 2016 года*. URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>.
- Хохлов А.Л. (ред.). *Теоретические и практические основы проведения исследований воспроизведенных лекарственных препаратов*: монография. М.-Ярославль-Прага: ООО Фототайф; 2017.
- Chow SC, Cheng B, Cosmatos D. On power and sample size calculation for QT studies with recording replicates at given time point. *J Biopharmac Stat.* 2008; 18(3): 483-493. doi: 10.1080/10543400801995452
- Davies M, Dahl D, Heise T, Kiljanski J, Mathieu C. Introduction of biosimilar insulins in Europe. *Diabet Med.* 2017; 34(10): 1340-1353. doi: 10.1111/dme.13400.
- European Medical Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. Draft 2. 2014; 44(April): 1-12. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/second-draft-guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products_en.pdf.
- European Medicines Agency. *Abasaglar Insulin Glargine*. EPAR Summary for the public; 2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002835/WC500175384.pdf.

Результаты оценки фармакокинетических показателей исследуемых препаратов

Таблица 5

Results of evaluation of pharmacokinetic parameters of studied formulations

Table 5

Параметр	N	Инсулин Гларгин	N	Лантус®	p-value	Отношение T/R [90% ДИ]	CV, %
$AUC_{ins,0-\tau}$	39	285,77 ± 169,81	39	282,83 ± 167,43	0,974	0,99 [81,02; 120,62]	54,87

Результаты статистической оценки биосимилярности сравниваемых препаратов

Таблица 6

Results of statistical evaluation of biosimilarity of compared formulations

Table 6

Параметр	Отношение геометрических средних T/R	90%-й доверительный интервал		Допустимые значения для 90% ДИ	CV _{intra}
		Верхняя граница	Нижняя граница		
$AUC_{ins,0-\tau}$	0,99	81,02 %	120,62 %	80,00–125,00 %	54,87 %

8. Heise T, Zijlstra E, Nosek L, Heckermann S, Plum-Mörschel L, Forst T. Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it. *Diabet Obes Metabolism*. 2016; 18(10): 962-972. doi:10.1111/dom.12703

9. Li YX, Ke Y, Li J, Li Y, Li R, Chen X, et al. Quantitation of insulin analogue glargine and its two metabolites M1 and M2 on Triple Quad™ 6500 and Triple TOF™ 5600 LC-MS/MS systems in a dog toxicokinetics study. *J Anal Bioanal Tech*. 2013; S5: 004. doi: 10.4172/2155-9872.s5-004

10. Linnebjerg H, Lam EC, Seger ME, Coutant D, Chua L, Chong CL, et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2963016 insulin glargine and European Union- and US-approved versions of Lantus insulin glargine in healthy subjects: Three randomized euglycemic clamp studies. *Diabetes Care*. 2015; 38(12): 2226-2233. doi: 10.2337/dc14-2623

11. McKeage K, Goa KL. Insulin glargine. *Drugs*. 2001; 61(11): 1599-1624. doi: 10.2165/00003495-200161110-00007

12. Tibaldi JM. Evolution of insulin: from human to analog. *Am J Med*. 2014; 127 (10): S25-S38. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.005

13. Van Soest R, Li Y. Quantitation of insulin glargine in human plasma with a combination of immunocapture-based target enrichment and trap-and-elute microflow LC-MS/MS. Drug Discovery and Development. USA, Redwood City, CA: SCIEX; 2016. URL: <https://scix.com/Documents/tech%20notes/Quantitation-of-Insulin-Glargine-in-Human-Plasma-v2.pdf>.

14. Xu Y, Prohn M, Cai X, Crutchlow M, Shankar SS, Bateman K, et al. Direct comparison of radioimmunoassay and LC-MS/MS for PK assessment of insulin glargine in clinical development. *Bioanalysis*. 2014; 6(24): 3311-3323. doi: 10.4155/bio.14.219

REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV, Suntsov Yul, Peterkova VA, Galstyan GR, Mayorov AY, et al. The results of the realization of subprogramme "Diabetes mellitus" of the Federal Target Program «Prevention and control of socially significant diseases in 2007–2012». *Sakhar'nyy diabet*. 2013; 16(25): 1-48. (In Russ.)

2. Preclinical and clinical development of biosimilar medicinal agents containing recombinant insulin and insulin analogues. In: Sovet Evraziyskoy ekonomicheskoy komissii. *Ob utverzhdenii pravil provedeniya issledovaniy biologicheskikh lekarstvennykh sredstv Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza. Reshenie № 89 ot 3 noyabrya 2016 goda*. URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>. (In Russ.)

3. Khokhlov AL. (ed.). *Theoretical and practical basics of conducting the researches of generic drugs*. M.-Yaroslavl-Praga: OOO Fotolayf; 2017. (In Russ.)

4. Chow SC, Cheng B, Cosmatos D. On power and sample size calculation for QT studies with recording replicates at given time point. *J Biopharm Stat*. 2008; 18(3): 483-493. doi: 10.1080/10543400801995452

5. Davies M, Dahl D, Heise T, Kiljanski J, Mathieu C. Introduction of biosimilar insulins in Europe. *Diabet Med*. 2017; 34(10): 1340-1353. doi: 10.1111/dme.13400

6. European Medical Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. Draft 2. 2014; 44(April): 1-12. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/second-draft-guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products_en.pdf.

7. European Medicines Agency. *Abasaglar Insulin Glargine*. EPAR Summary for the public; 2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002835/WC500175384.pdf.

8. Heise T, Zijlstra E, Nosek L, Heckermann S, Plum-Mörschel L, Forst T. Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it. *Diabet Obes Metabolism*. 2016; 18(10): 962-972. doi:10.1111/dom.12703

9. Li YX, Ke Y, Li J, Li Y, Li R, Chen X, et al. Quantitation of insulin analogue glargine and its two metabolites M1 and M2 on Triple Quad™ 6500 and Triple TOF™ 5600 LC-MS/MS systems in a dog toxicokinetics study. *J Anal Bioanal Tech*. 2013; S5: 004. doi: 10.4172/2155-9872.s5-004

10. Linnebjerg H, Lam EC, Seger ME, Coutant D, Chua L, Chong CL, et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2963016 insulin glargine and European Union- and US-approved versions of Lantus insulin glargine in healthy subjects: Three randomized euglycemic clamp studies. *Diabetes Care*. 2015; 38(12): 2226-2233. doi: 10.2337/dc14-2623

11. McKeage K, Goa KL. Insulin glargine. *Drugs*. 2001; 61(11): 1599-1624. doi: 10.2165/00003495-200161110-00007

12. Tibaldi JM. Evolution of insulin: from human to analog. *Am J Med*. 2014; 127 (10): S25-S38. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.005

13. Van Soest R, Li Y. Quantitation of insulin glargine in human plasma with a combination of immunocapture-based target enrichment and trap-and-elute microflow LC-MS/MS. Drug Discovery and Development. USA, Redwood City, CA: SCIEX; 2016. URL: <https://scix.com/Documents/tech%20notes/Quantitation-of-Insulin-Glargine-in-Human-Plasma-v2.pdf>.

14. Xu Y, Prohn M, Cai X, Crutchlow M, Shankar SS, Bateman K, et al. Direct comparison of radioimmunoassay and LC-MS/MS for PK assessment of insulin glargine in clinical development. *Bioanalysis*. 2014; 6(24): 3311-3323. doi: 10.4155/bio.14.219

Сведения об авторах

Шитов Леонид Николаевич – кандидат биологических наук, директор, ООО «Квинта-Аналитика Ярославль», e-mail: L.schitov@qayar.ru <https://orcid.org/0000-0002-3210-4264>

Джурко Юрий Александрович – кандидат фармацевтических наук, старший аналитик, ООО «Квинта-Аналитика Ярославль», e-mail: y.dzhurko@qayar.ru <https://orcid.org/0000-0002-5901-8120>, Scopus ID: 55457391600, SPIN-код: 5833-4057

Драй Роман Васильевич – кандидат медицинских наук, директор департамента клинических исследований, ООО «ГЕРОФАРМ», e-mail: roman.drai@geropharm.com <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>

Макаренко Игорь Евгеньевич – кандидат медицинских наук, медицинский научный советник, ООО «ГЕРОФАРМ», e-mail: igor.makarenko@geropharm.com <https://orcid.org/0000-0003-2308-0608>

Хохлов Александр Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: al460935@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>, Scopus ID: 7201745706

Хозова Лидия Александровна – аналитик, ООО «Квинта-Аналитика Ярославль», e-mail: L.khozova@qayar.ru <https://orcid.org/0000-0001-6746-6858>

Афонькина Елена Валерьевна – руководитель группы клинических операций, ООО «ГЕРОФАРМ», e-mail: Alena.Afonkina@geropharm.com <https://orcid.org/0000-0002-8880-530X>

Севастьянова Юлия Александровна – специалист по биомедицинской статистике, ООО «ГЕРОФАРМ», e-mail: Yuliya.Sevastyanova@geropharm.com <https://orcid.org/0000-0002-7305-1680>

Василенко Наталия Александровна – старший техник-лаборант, ООО «Квинта-Аналитика Ярославль», e-mail: n.vasilenko@qayar.ru <https://orcid.org/0000-0002-9342-3955>

Абрамова Анастасия Александровна – старший техник-лаборант, ООО «Квинта-Аналитика Ярославль», e-mail: a.manina@qayar.ru <https://orcid.org/0000-0002-4087-8921>

References

Leonid N. Shitov – Cand. Sc. (Biol.), Director, Quinta-Analytica Yaroslavl LLC, e-mail: L.schitov@qayar.ru <https://orcid.org/0000-0002-3210-4264>

Yuri A. Dzhurko – Cand. Sc. (Pharm.), Senior Analyst, Quinta-Analytica Yaroslavl LLC, e-mail: y.dzhurko@qayar.ru <https://orcid.org/0000-0002-5901-8120>, Scopus ID: 55457391600, SPIN-код: 5833-4057

Roman V. Drai – Cand. Sc. (Med.), Director of the Department of Clinical Trials, GEROFARM LLC, e-mail: roman.drai@geropharm.com <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>

Igor E. Makarenko – Cand. Sc. (Med.), Medical Scientific Advisor, GEROFARM LLC, e-mail: igor.makarenko@geropharm.com <https://orcid.org/0000-0003-2308-0608>

Aleksandr L. Khokhlov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, e-mail: al460935@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>, Scopus ID: 7201745706

Liliya A. Khozova – Analyst, Quinta-Analytica Yaroslavl LLC, e-mail: L.khozova@qayar.ru <https://orcid.org/0000-0001-6746-6858>

Olena V. Afonkina – Head of the Clinical Operations Group, GEROFARM LLC, e-mail: Alena.Afonkina@geropharm.com <https://orcid.org/0000-0002-8880-530X>

Yulia A. Sevastianova – Biomedical Statistics Specialist, GEROFARM LLC, e-mail: Yuliya.Sevastianova@geropharm.com <https://orcid.org/0000-0002-7305-1680>

Natalia A. Vasilenko – Senior Laboratory Technician, Quinta-Analytica Yaroslavl LLC, e-mail: n.vasilenko@qayar.ru <https://orcid.org/0000-0002-9342-3955>

Anastasia A. Abramova – Senior Laboratory Technician, Quinta-Analytica Yaroslavl LLC, e-mail: a.manina@qayar.ru <https://orcid.org/0000-0002-4087-8921>

Информация о вкладе авторов

Шитов Л.Н. – общая редакция и оформление статьи, руководство работой соавторов, объединение разделов, подготовленных соавторами, написание разделов «Резюме», «Заключение», а также «Результаты и обсуждение» в части аналитических аспектов.

Джурко Ю.А. – руководство написанием разделов, посвящённых аналитическим процедурам; предоставление сведений о методике измерения и об аналитическом оборудовании.

Драй Р.В. – руководство написанием разделов, посвящённых клиническим аспектам выполненного исследования; редактирование разделов «Материалы и методы» и «Результаты и обсуждение» в части клинических аспектов.

Макаренко И.Е. – написание раздела «Обоснование», раздела «Материалы и методы» в части клинических аспектов.

Хохлов А.Л. – научная редакция статьи.

Хозова Л.А. – написание раздела «Материалы и методы» в части аналитических аспектов, предоставление данных о результатах валидации и измерения концентраций в исследуемых биообразцах.

Афонкина О.В. – написание раздела «Результаты и обсуждение» в части клинических аспектов.

Севастьянова Ю.А. – написание разделов «Материалы и методы» и «Результаты и обсуждение» в части статистических аспектов, оформление таблицы с результатами статистической оценки.

Василенко Н.А. – оформление таблиц и графиков в аналитических разделах статьи, оформление списка литературы.

Абрамова А.А. – оформление таблиц и графиков в аналитических разделах статьи.

ХИРУРГИЯ SURGERY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.15

Хромогастродуоденоскопия в диагностике язвенного поражения у пациентов с сердечной-сосудистой патологией в сочетании с анемией

Архипова А.А.², Кузнецов А.В.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (630091, г. Новосибирск, ул. Красный Проспект, 52, Россия); ² ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Архипова Анна Александровна, e-mail: ierusalimova@gmail.com.

Резюме

Обоснование. У коморбидных пациентов с анемией при стандартной эзофагогастродуоденоскопии не всегда удаётся обнаружить «плоский» дефект слизистой под фибрином. Известно, что при орошении слизистой желудка раствором метиленового синего её рельеф становится более отчётливым.

Цель исследования: улучшить визуализацию острых плоских язв на анемизированной слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью применения хромогастродуоденоскопии с раствором метиленового синего.

Методы. Хромогастродуоденоскопия с 0,25%-м и 0,5%-м растворами метиленового синего использовалась у 28 пациентов (17 (60,7 %) женщин, 11 (39,3 %) мужчин; возраст 53–86 лет), госпитализированных по поводу острой и хронической сердечно-сосудистой патологии в условиях анемии. Эндоскопическое исследование проводилось в условиях реанимации или палаты интенсивной терапии. Критерием исключения служил отказ пациента от проведения исследования. Ключевым исходом считалось выявление дефекта слизистой (эрозии, язвы).

Результаты. После применения хромогастродуоденоскопии с метиленовым синим был верно поставлен диагноз 5 (17,8 %) пациентам, у которых патологический процесс без контрастирования верифицировать не удавалось. В ходе выполнения хромогастродуоденоскопии с метиленовым синим побочных эффектов не выявлено.

Заключение. Хромогастродуоденоскопия с метиленовым синим имеет большое практическое значение как информативный и простой метод.

Ключевые слова: хромогастродуоденоскопия, метиленовый синий, язва, эрозия, анемизированная слизистая.

Для цитирования: Архипова А.А., Кузнецов А.В. Хромогастродуоденоскопия в диагностике язвенного поражения у пациентов с сердечной-сосудистой патологией в сочетании с анемией. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 102-106. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.15

Chromogastroduodenoscopy in Diagnostics of Ulcerative Lesions in Patients with Cardiovascular Pathology in Anemia

Arkhipova A.A.², Kuznetsov A.V.^{1,2}

¹ Novosibirsk State Medical University (Krasniy Prospect 52, Novosibirsk 630091, Russian Federation); ² City Clinical Hospital N 2 (ul. Polzunova 21, Novosibirsk 630051, Russian Federation)

Corresponding author: Anna A. Arkhipova, e-mail: ierusalimova@gmail.com.

Abstract

Rationale. Standard esophagogastroduodenoscopy does not always detect 'plain' defects of mucosa with fibrin in comorbid patients with anemia. It is known that irrigation of gastric mucosa with methylene blue solution makes the relief more distinct.

Objective: to improve imaging of acute plain ulcers at anatomized mucosa of stomach and duodenum using chromogastroduodenoscopy with methylene blue solution.

Methods. Chromogastroduodenoscopy with 0.25% and 0.5% methylene blue solution was used in 28 patients (aged 53–86; 17 (60.7 %) women, 11 (39.3 %) men) hospitalized for acute and chronic cardiovascular pathology in anemia. The endoscopic examination was carried out in reanimation or intensive care units. The exclusion criterion was the patient's refusal to participate in the study. The key outcome was identification of mucosa defects (erosion, ulcer).

Results. Chromogastroduodenoscopy with methylene blue allowed correct diagnosing of 5 patients (17.8 %) in which pathological processes could not be verified without contrasting. Improved visualization of mucosal defects during contrasting was obtained due to the following:

– the colorant spreading over the surface of the mucous accumulates in folds and grooves, erosions, ulcers, thereby showing the configuration;
 – in stomach methylene blue does not color normal mucosa, but colors fibrin in the base of the defect. And in duodenum it colors mucosa and fibrin in the base of the ulcerative defect, while the edges of the defect are colored unevenly and are visualized as a rim during the imaging.

No side effects were identified in the course of chromogastroduodenoscopy with methylene blue.

Conclusion. Chromogastroduodenoscopy with methylene blue is of great practical importance, being an informative and simple method.

Key words: chromogastroduodenoscopy, methylene blue, ulcer, erosion of anematized mucosa

For citation: Arkhipova A.A., Kuznetsov A.V. Chromogastroduodenoscopy in diagnostics of ulcerative lesions in patients with cardiovascular pathology in anemia. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 102-106. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.15

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время у коморбидных пациентов желудочно- и дуоденальные кровотечения носят симптоматический характер. Источником их являются эрозивно-язвенные поражения слизистой верхних отделов пищеварительного тракта, которые до кровотечения протекают бессимптомно [1, 2]. Очень часто первым проявлением такого рода поражений является желудочно-кишечное кровотечение [3].

При наличии у пациента анемии различной степени выраженности он направляется на фиброгастроуденоскопию [4, 5]. Если состояние гемостаза язвенного дефекта на момент эндоскопического исследования соответствует Forrest III, то обнаружить источник кровотечения не всегда удаётся, так как при острых гастродуоденальных язвах чаще всего разрушаются слизистый и подслизистый слои стенки желудка, и язва носит поверхностный, или «плоский», характер [6]. На фоне раздутой воздухом бледной слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки плоский язвенный дефект может остаться незамеченным. Дополнительно маскирует источник кровотечения фибрин, фиксированный на слизистой после кровотечения.

Особенно опасны локализации язвенных дефектов в кардиальном отделе и в теле желудка вблизи малой кривизны, т. к. здесь в подслизистом слое находятся артериальные стволы диаметром более 1 мм, а также тяжёлые кровотечения наблюдаются из язв задней стенки двенадцатиперстной кишки. При неустановленном источнике кровотечения рецидив наблюдается в 50 % случаев, а летальность достигает 33 % [7]. Актуальность проблемы подтверждается также наличием в МКБ-10 кода K92.2 «Неуточнённое желудочно-кишечное кровотечение».

Соответственно, остро встаёт вопрос о повышении эффективности эндоскопических методов выявления источника кровотечения у коморбидных пациентов с анемией. Известно, что при орошении слизистой желудка раствором метиленового синего более отчётливым становится рельеф, на фоне которого визуализируются даже незначительные очаги поражения [8, 9, 10].

Цель исследования: улучшить визуализацию острых плоских язв на анемизированной слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью применения хромогастроуденоскопии с раствором метиленового синего.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Хромогастроуденоскопия с 0,25%-м и 0,5%-м растворами метиленового синего использовалась у 28 пациентов (17 (60,7 %) женщин, 11 (39,3 %) мужчин; возраст

53–86 лет), госпитализированных в терапевтическое отделение ГБУЗ НСО ГКБ № 2 г. Новосибирска по поводу острой и хронической сердечно-сосудистой патологии при выявленной анемии.

Индекс коморбидности Чарлсона с учётом возраста составил $5,3 \pm 0,71$ балла. Исследование проводилось в условиях реанимации или палаты интенсивной терапии, в присутствии врача-реаниматолога и лечащего врача. Состояние пациентов оценивалось как средней степени тяжести или тяжёлое. Основанием для проведения эзофагогастроуденоскопии послужило снижение уровня гемоглобина (ниже 100 г/л) и появление других признаков желудочно-кишечного кровотечения. Критерием исключения служил отказ пациента от проведения исследования с раствором метиленового синего. Ключевым исходом исследования считалось выявление дефекта слизистой (эрозии, язвы).

Всем пациентам были выполнены стандартные клинико-лабораторные исследования. Методика хромоэндоскопии включала проведение стандартной эзофагогастроуденоскопии, определение целесообразности применения раствора метиленового синего. Мы использовали «прямой» способ окрашивания, который изначально был отработан на секционном материале. Применяли, как правило, прицельное окрашивание, но в ряде случаев орошали всю слизистую 0,25%-м раствором метиленового синего. При прицельном окрашивании сначала орошали слизистую 0,25%-м водным раствором бикарбоната натрия для удаления слизи. Затем через спрей-катетер наносили 0,5%-й раствор метиленового синего (время действия 1–2 минуты). Следующим этапом мы оценивали рельеф поверхности слизистой (рис. 1, 2), после отмывали слизистую дистиллированной водой. Заключительным этапом был детальный осмотр слизистой, удаление слизи щипцами, при необходимости – прицельная биопсия. Использован фиброгастроскоп Pentax (Япония) с торцевым расположением оптики, спрей-катетер, 0,25%-й раствор метиленового синего 40 мл или 0,5%-й раствор метиленового синего 20 мл, 0,25%-й водный раствор бикарбоната натрия, биопсийные щипцы, дистиллированная вода.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НСО ГКБ № 2 (протокол № 3 от 03.04.2018 г.). Учитывая малое количество наблюдений, анализ полученных результатов выполнен с помощью методов описательной статистики. Количественные значения представлены в виде средней арифметической и ошибки средней ($M \pm m$). Также результаты были проанализированы с применением методологии доказательной медицины (относительный риск, шанс, отношение шансов).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хромогастродуоденоскопия с раствором метиленового синего была применена у 28 пациентов.

Эрозивный гастрит выявлен у 7 (25 %) больных и подтверждён морфологически. При этом по результатам стандартной эзофагогастродуоденоскопии эрозии были выявлены только у 5 (17,8 %) пациентов. Верифицировать эрозии ещё у 2 (7,1 %) больных удалось благодаря тому, что краситель подчёркивает рельеф, а также остаётся в плоском углублении эрозий и делает их видимыми после смывания основной части красителя со слизистой. Острые язвы желудка диагностированы у 3 (10,7 %) пациентов, при стандартном эндоскопическом исследовании – в 1 (3,5 %) случае. При хромоэндоскопии язвенный дефект выявлен ещё у 2 больных: в 1 случае это была плоская овальной формы язва размером около 0,7 см, расположенная в теле желудка на большой кривизне ближе к задней стенке; во втором случае язва локализовалась в антральном отделе и при обычном эндоскопическом осмотре визуализировалась как участок гиперемизированной слизистой. При хромоэндоскопии в центре в виде линии отмечено окрашивание.



Рис. 1. Секционный материал. Фундальный отдел желудка. Хронический атрофический гастрит.

Fig. 1. Necropsy material. Stomach fundus. Chronic atrophic gastritis.

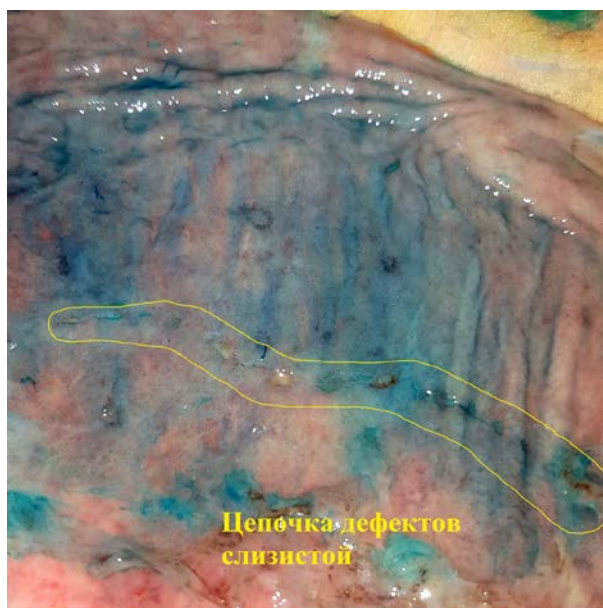


Рис. 2. Секционный материал. Фундальный отдел желудка. Хронический атрофический гастрит. После орошения 0,5%-м раствором метиленового синего визуализированы трофические эрозии на фоне декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

Fig. 2. Necropsy material. Stomach fundus. Chronic atrophic gastritis. After irrigation with a solution of 0.5% methylene blue, trophic erosion is visualized against the background of decompensation of chronic heart failure.

В двенадцатиперстной кишке при стандартном эндоскопическом осмотре выявлены 2 (7,1 %) поверхностные язвы на передней стенке. Диагностированы 2 (7,1 %) поверхностные язвы двенадцатиперстной кишки. Язва задней стенки двенадцатиперстной кишки при обычной эзофагогастродуоденоскопии выявлена не была, однако выраженный отёк слизистой двенадцатиперстной кишки позволил заподозрить патологию. Также у пациента в анамнезе на догоспитальном этапе была мелена. Тест кала на скрытую кровь оказался положительным. При хромодуоденоскопии дно язвенного дефекта и слизистая двенадцатиперстной кишки окрасились в синий цвет, но ткань вокруг дефекта окрасилась неравномерно. Обнаруженная язва была классифицирована как Forrest III. В ходе выполнения хромогастродуоденоскопии с метиленовым синим побочных эффектов не выявлено.

Современное эндоскопическое оборудование с возможностями выполнения эндоскопии в узком спектре, ау-

Результаты стандартной и контрастной фиброгастродуоденоскопии

Results of standard and contrast fibrogastroduodenoscopy

Таблица 1

Table 1

Патология	Выявленная патология при:	
	ФГДС	хромогастродуоденоскопии
Острая язва желудка	1 (3,5 %)	3 (10,7 %)
Острая язва двенадцатиперстной кишки	2 (7,1 %)	3 (10,7 %)
Эрозивный гастрит	5 (18 %)	7 (25 %)
Эрозивный дуоденит	4 (14 %)	4 (14 %)
Дефект слизистой не выявлен	16 (57 %)	11 (39 %)
Всего	28 (100 %)	28 (100 %)

тофлюоресцентной эндоскопии, а также с возможностью детализации громоздкое, дорогостоящее и не предназначено для частого перемещения по многопрофильному стационару [11]. В нашем случае ФГДС проводилась не в эндоскопическом отделении, а в реанимационной палате или в палате интенсивной терапии. Поэтому было важно, чтобы использованное нами оборудование было мобильным, а методика – безопасной, простой в применении и интерпретации.

Улучшение визуализации дефектов слизистой при контрастировании было получено вследствие того, что:

- краситель, растекаясь по поверхности слизистой, скапливается в складках и углублениях, эрозиях, язвах, тем самым контрастируя рельеф;
- в желудке метиленовый синий не окрашивает нормальную слизистую, но окрашивает фибрин в дне дефекта, а в двенадцатиперстной кишке окрашивает слизистую и фибрин в дне язвенного дефекта, при этом края дефекта окрашиваются неравномерно, и при осмотре непрокрашенные края дефекта определяются в виде каймы;
- после смывания красителя с гладкой поверхности слизистой он остаётся в небольшом количестве в местах углублений (дефектов слизистой, эрозий, язв), тем самым обеспечивая их лучшую визуализацию при исследовании.

Таким образом, благодаря применению хромогастроуденоскопии с метиленовым синим был верно поставлен диагноз 5 (17,8 %) пациентам, у которых патологический процесс без контрастирования верифицировать не удавалось.

Относительный риск (ОР) составил 1,41.

Шанс (ФГДС с красителем) = 1,54.

Шанс (ФГДС) = 0,75.

Отношение шансов (ОШ) = 2,05.

ВЫВОДЫ

Хромогастроуденоскопия с метиленовым синим имеет большое практическое значение как информативный и простой метод, требующий дальнейшего изучения и внедрения в клиническую практику, позволяющий диагностировать язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки у соматически тяжёлых пациентов с анемией в условиях неэндоскопических отделений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(1): 2890-2907. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02216.x
2. Chan FK, Leung K, Wong GL, Ching JY, Tse YK, Au KW, et al. Risks of bleeding recurrence and cardiovascular events with continued aspirin use after lower gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*. 2016; 151(2): 271-277. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.013
3. Власова Т.В., Шкарин В.В., Соловьева Е.В., Романова С.В., Макарова Т.Ю. Кардиоваскулярные и гастроинтестинальные связи: прогностическая значимость для коморбидного больного. *Медицинский совет*. 2017; (7): 98-101. doi: 10.21518/2079-701X-2017-7-98-101
4. Суворова С.А., Пархонюк Е.В., Шварц Ю.Г. Анемический синдром у стационарных больных ишемической болезнью сердца: маркер воспаления или фактор патогенеза? *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010; 6(3): 596-600.

5. Kim BS, Li BT, Engel A, Samra JS, Clarke S, Norton ID, et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014; 5(4): 467-478. doi: 10.4291/wjgp.v5.i4.467

6. Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Черепянцев Д.П., Поволяев А.В. *Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки*. М.: МЕДпресс-информ; 2010.

7. Багненко С.Ф., Мусинов И.М., Курыгин А.А., Синенченко Г.И. *Рецидивные язвенные желудочно-кишечные кровотечения*. М.: Бином. Лаборатория знаний; 2009.

8. Ушаева Л.А. Опыт применения витальных красителей в эндоскопии слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. *Казанский медицинский журнал*. 2009; 90(2): 243-246.

9. Trivedi PJ, Braden B. Indications, stains and techniques in chromoendoscopy. *QJM: Int J Med*. 2012; 106(2): 117-131. doi: 10.1093/qjmed/hcs186.

10. Zhao Z, Yin Z, Wang S, Wang J, Bai B, Qiu Z, et al. Meta-analysis: The diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31(9): 1539-1545. doi: 10.1111/jgh.13313

11. Bisschops R, Bessissow T, Joseph JA, Baert F, Ferrante M, Ballet V, et al. Chromoendoscopy versus narrow band imaging in UC: a prospective randomised controlled trial. *Gut*. 2018; 67(6): 1087-1094. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313213

REFERENCES

1. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(1): 2890-2907. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02216.x
2. Chan FK, Leung K, Wong GL, Ching JY, Tse YK, Au KW, et al. Risks of bleeding recurrence and cardiovascular events with continued aspirin use after lower gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*. 2016; 151(2): 271-277. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.013
3. Vlasova TV, Shkarin VV, Solovyeva EV, Romanova SV, Makarova TYu. Cardiovascular and gastrointestinal connections: prognostic value for comorbid patient. *Meditsinskiy sovet*. 2017; (7): 98-101. doi: 10.21518/2079-701X-2017-7-98-101. (In Russ.)
4. Suvarova SA, Parkhonyuk EV, Shwarts YuG. Anemic syndrome in inpatients with ischaemic heart disease: inflammatory marker or pathogenetic factor? *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2010; 6(3): 596-600. (In Russ.)
5. Kim BS, Li BT, Engel A, Samra JS, Clarke S, Norton ID, et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014; 5(4): 467-478. doi: 10.4291/wjgp.v5.i4.467
6. Chernekhovskaya NE, Andreyev VG, Cherepyantsev DP, Povolyaev AV. *Endoscopic diagnostics of esophageal, gastric and small intestine diseases*. М.: MEDpress-inform; 2010. (In Russ.)
7. Bagненко SF, Musinov IM, Kurygin AA, Sinechenko GI. *Recurrent язвенные желудочно-кишечные кровотечения*. М.: Бином. Laboratoriya znaniy; 2009. (In Russ.)
8. Ushayeva LA. Using intravital stains in endoscopy of esophageal, gastric and duodenal mucosa. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 90(2): 243-246. (In Russ.)
9. Trivedi PJ, Braden B. Indications, stains and techniques in chromoendoscopy. *QJM: Int J Med*. 2012; 106(2): 117-131. doi: 10.1093/qjmed/hcs186.
10. Zhao Z, Yin Z, Wang S, Wang J, Bai B, Qiu Z, et al. Meta-analysis: The diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31(9): 1539-1545. doi: 10.1111/jgh.13313
11. Bisschops R, Bessissow T, Joseph JA, Baert F, Ferrante M, Ballet V, et al. Chromoendoscopy versus narrow band imaging in UC: a prospective randomised controlled trial. *Gut*. 2018; 67(6): 1087-1094. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313213

Сведения об авторах

Архипова Анна Александровна – кандидат медицинских наук, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», e-mail: ierusalimova@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-5653-2960>

Кузнецов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий отделением, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2»; профессор кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: 1xo2788353@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-4071-955X>

Information about the authors

Anna A. Arkhipova – Cand. Sc. (Med.), City Clinical Hospital N 2, e-mail: ierusalimova@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-5653-2960>

Aleksey V. Kuznetsov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Unit, City Clinical Hospital N 2; Professor at the Department of Intermediate Level Surgery of Pediatric Faculty, Novosibirsk State Medical University, e-mail: 1xo2788353@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-4071-955X>

Результаты плановых релапаротомий и лапаростомии в лечении распространённого гнойного перитонита

Лецишин Я.М.¹, Мугатасимов И.Г.¹, Баранов А.И.², Потехин К.В.³, Ярошук С.А.⁴

¹ ГБУЗ Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1» (654057, г. Новокузнецк, пр-т Бардина, 30, Россия); ² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (654005, г. Новокузнецк, пр-т Строителей, 5, Россия); ³ ГБУЗ Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница № 22» (654034, г. Новокузнецк, ул. Петракова, 71, Россия); ⁴ ГБУЗ Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница № 29» (654038, г. Новокузнецк, пр-т Советской Армии, 49, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Лецишин Ярослав Миронович, e-mail: apple-fish@yandex.ru

Резюме

Обоснование. Лапаростомия является агрессивным хирургическим методом лечения перитонита и требует обоснования своей эффективности.

Цель исследования: определить эффективность лапаростомии и плановых санаций у пациентов с распространённым гнойным перитонитом.

Методы. Использован ретроспективный анализ результатов применения лапаростомии и плановых санаций у пациентов с распространённым гнойным перитонитом. В исследование включена 101 история болезни. Критерии включения: установленный диагноз распространённого гнойного перитонита при первичном оперативном вмешательстве, потребовавшем выполнения лапаротомии. Из исследования исключались иммунокомпрометированные пациенты; пациенты на гемодиализе. Кроме того, критериями исключения являлись: панкреонекрозы; закрытые травмы живота; цирроз печени класса С; канцероматоз, раковая кахексия; диссеминированный туберкулёз; тотальный мезентериальный тромбоз. В статистике использовались показатели медиан и интерквартильных размахов, методы непараметрической статистики (критерий Манна – Уитни). Уровень значимости $\alpha = 0,05$.

Результаты. Вся группа разделена на три подгруппы по шкале оценки Мангеймского индекса перитонита (MPI): I подгруппа – 20 человек; II подгруппа – 57 человек; III подгруппа – 24 человека. Метод плановых санаций брюшной полости в сочетании с наложением лапаростомы был применён в 34 (33,6 %) случаях: в первой подгруппе – в 2 (10 %) случаях, во второй – в 18 (31,6 %); в третьей – в 14 (58,3 %). Умершие вне зависимости от выбранной хирургической методики характеризовались более высокими значениями интегральных шкал. Тяжесть состояния выживших пациентов, оперированных с использованием методики, при поступлении была статистически значимо выше, чем тяжесть выживших пациентов, оперированных без применения лапаростомии SAPS II ($p = 0,4716$), однако их возраст был также статистически значимо ниже ($p = 0,5476$). Умершие пациенты были старше 60 лет и имели высокие показатели по вышеперечисленным интегральным шкалам.

Заключение. Полученные результаты показали, что пациенты старше 60 лет, имеющие II и III степени тяжести по шкале оценки MPI и высокие значения интегральных шкал, требуют более взвешенного и дифференциального подхода при использовании лапаростомы.

Ключевые слова: распространённый гнойный перитонит, лапаростома, плановые санации, Мангеймский индекс перитонита

Для цитирования: Лецишин Я.М., Мугатасимов И.Г., Баранов А.И., Потехин К.В., Ярошук С.А. Результаты плановых релапаротомий и лапаростомии в лечении распространённого гнойного перитонита. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 107-113. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.16

The Results of the Planned Relaparotomy and Laparostomy in Treatment of Generalized Purulent Peritonitis

Leshchishin Ya.M.¹, Mugatasimov I.G.¹, Baranov A.I.², Potekhin K.V.³, Yaroshchuk S.A.⁴

¹ Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 (prospect Bardina 30, Novokuznetsk 654057, Russian Federation); ² Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (prospect Stroiteley 5, Novokuznetsk 654005, Russian Federation); ³ Novokuznetsk City Clinical Hospital N 22 (ul. Petrakova 71, Novokuznetsk 654034, Russian Federation); ⁴ Novokuznetsk City Clinical Hospital N 29 (prospekt Sovetskoy Armii 49, Novokuznetsk 654038, Russian Federation)

Corresponding author: Yaroslav M. Leshchishin, e-mail: apple-fish@yandex.ru

Abstract

Background. Laparostomy (open abdomen) is an aggressive surgical treatment of peritonitis and it requires justification of its effectiveness.

Aims. The aim of the study was to determine the effectiveness of laparostomy and planned rehabilitation in patients with common purulent peritonitis.

Materials and methods. Retrospective analysis of the results of laparostomy and planned sanations in patients with common purulent peritonitis. The study included 101 case histories. Inclusion criteria: generalized purulent peritonitis established in the primary surgical intervention that required the implementation of laparostomy. The excluded from the

study were immunocompromised patients, hemodialysis patients, patients with pancreatic necrosis, closed abdominal trauma, class C liver cirrhosis, carcinomatosis, cancer cachexia, disseminated tuberculosis, total mesenteric thrombosis. In statistic processing we used indicators of median and inter quartile ranges, methods of nonparametric statistics (Mann – Whitney criterion). The level of significance was $\alpha = 0.05$.

Results. The whole group is divided into three subgroups according to MPI: subgroup I – 20 people, subgroup II – 57, subgroup III – 24. The method of planned sanitation of the abdominal cavity in combination with laparostomy was applied in 34 cases (33.6 %). In the first subgroup in two cases (10 %), in the second – in 18 (31.6 %), in the third – 14 (58.3 %). The deceased, regardless of the chosen surgical technique, were characterized by higher values of integral scales. The severity of the condition of the surviving patients in which the technique was used at the time of admission was significantly higher than the severity of the surviving patients, in which laparostomy SAPS II was not used ($p = 0.4716$). However, their age was significantly older ($p = 0.5476$). The deceased patients were older 60 years with high rates on the above mentioned integrated scales.

Conclusions. The results showed that patients older than 60 years, II & III on MPI and with high values of integral scales require more balanced and differential approach when using laparostomy (open abdomen).

Key words: generalized purulent peritonitis, laparostomy, planned sanitation, Mannheim peritonitis index

For citation: Leshchishin Ya.M., Mugatasimov I.G., Baranov A.I., Potekhin K.V., Yaroshchuk S.A. The results of the planned relaparotomy and laparostomy in treatment of generalized purulent peritonitis. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 107-113. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.16

ВВЕДЕНИЕ

С учётом терминологической разногласности, присутствующей в отечественной литературе относительно термина «лапаростома» и «плановая релапаротомия», нами в данной статье под лапаростомой понимается технический приём во время оперативного вмешательства, который заключается в создании прямого абдомено-атмосферного соустья с использованием временных мембранных преград (полиэтиленовая плёнка, марля и т. д.). Плановая релапаротомия, или «плановая санация брюшной полости – метод лечения, при котором осуществляется регулярное оперативное вмешательство с определяемым заранее временным интервалом для достижения хирургических результатов лечения перитонита.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Перитонит является одной из нерешённых проблем неотложной хирургии. Сохранение интереса к ней обусловлено сохраняющейся высокой летальностью – от 10 до 60 %. [1, 2]. Одним из методов активного хирургического лечения является программная санация брюшной полости в сочетании либо с полным ушиванием последней, либо с сохранением лапаростомы в межсанационный период с целью дренирования и декомпрессии [3, 4]. Однако необходимость более длительного нахождения в отделении реанимации, затраты на оперативное пособие и наличие специфических осложнений (кишечные свищи, послеоперационные грыжи) обуславливают необходимость постоянной оценки эффективности данной агрессивной методики и определения целевой (таргетной) группы пациентов [5, 6, 7, 8, 9].

Традиционно в хирургическом «менеджменте» распространённого гнойного перитонита проблемными точками являются определение степени тяжести или, если можно так выразиться, прогноз смертности. Соответственно, следом встаёт вопрос об объёме оперативного пособия, которое можно выполнить в группе пациентов с высокой степенью риска смерти в ближайшем послеоперационном периоде. В условиях оказания неотложной хирургической помощи в распоряжении врача стационара спектр оценочных критериев находится в ареале физикального и простейшего инструментального и лабораторного обследования, что приводит к необходимости использования интегральных индексов, ценность которых показала себя в многоцентровых международных исследованиях. В случае про-

гноза летальности наиболее оптимальным, с нашей точки зрения, для использования врачами-хирургами является Мангеймский индекс перитонита, позволяющий получить ориентирующую информацию непосредственно в ходе оперативного вмешательства [2, 6]. Для оценки объёма операции, а точнее ответа на основной вопрос о том, закрывать или не закрывать брюшную полость, нами используется индекс брюшной полости B.C. Савельева с соавт., история применения которого в нашей стране насчитывает более 15 лет. По данным исследований, информативность данного индекса достаточно высока, и балльные характеристики также могут быть сформированы непосредственно в ходе операции [2]. Таким образом, опираясь на опыт лечения распространённого гнойного перитонита в клинике, нами была предпринята ретроспективная оценка результатов применения плановых санаций и лапаростомы при данной патологии.

Цель исследования: определить эффективность лапаростомии и плановых санаций у пациентов с распространённым гнойным перитонитом.

Задачи исследования:

1. Изучить результаты лечения пациентов с распространённым гнойным перитонитом за период с 2013 по 2015 гг.
2. Проанализировать показатели летальности и количество осложнений у пациентов с применением указанной методики и без неё.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГБУЗ КО НГКБ № 1 г. Новокузнецка проводилось изучение медицинских карт пациентов, находившихся на лечении с диагнозом «распространённый гнойный перитонит». Проводилась ретроспективная оценка тяжести состояния пациентов по шкалам (SAPS II, SOFA, MODS), определялась тяжесть перитонита по Мангеймскому индексу перитонита (MPI) и индексу брюшной полости (ИБП), анализировалась хирургическая тактика, в частности применение плановых санаций и лапаростомии, у данной группы пациентов и её эффективность. Основными оценочными критериями являлись летальность и наличие послеоперационных осложнений, диагностированных в стационаре.

Критерии включения: установленный диагноз распространённого гнойного перитонита при первичном оперативном вмешательстве, потребовавший выполнения лапаротомии; причины перитонита – воспалительные

процессы желудочно-кишечного тракта (желудок, тонкая кишка, толстая кишка, червеобразный отросток, желчный пузырь), органов малого таза.

Критерии исключения: наличие иммунокомпрометации (ВИЧ, идиопатические, лекарственные иммунодефициты, ревматические заболевания с нарушением иммунитета, установленные и зафиксированные ранее); хроническая почечная недостаточность в сочетании с гемодиализом; панкреонекрозы; сочетанные и закрытые травмы живота; цирроз печени класса С; запущенные онкологические заболевания (канцероматоз, раковая кахексия); диссеминированный туберкулёз; тотальный мезентериальный тромбоз с диагностической лапароскопией/лапаротомией; комы, связанные с декомпенсацией неврологической, эндокринной патологией.

Всем пациентам клиники, пролеченным по схеме «плановые санации + лапаростома в межсанационный период», было выполнено технически однотипное вмешательство, которое заключалось в следующем: 1) в случае, если оперирующим хирургом избирался данный метод лечения перитонита, при первичной операции выполнялось устранение источника перитонита; 2) если состояние пациента не позволяло выполнить удаление источника, проводилась его изоляция от свободной брюшной полости. Далее выполнялась многократная санация изотоническими растворами натрия хлорида температурой 37 °С. Отлогие места брюшной полости дренировались трубчатыми дренажами. В качестве временного изолирующего материала для закрытия дефекта брюшной стенки использовалась перфорированная полиэтиленовая плёнка, которая заводилась под края раны до флангов брюшной полости с обеих сторон. Края раны ушивались через все слои редкими узловыми шёлковыми или лавсановыми швами с диастазом краёв до 2–3 см. Дальнейшее лечение пациент проходил в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), санация брюшной полости проводилась с интервалом в 48 часов. Принятие решения о закрытии брюшной полости происходило при оценке воспалительных изменений брюшной полости визуально и ориентируясь на общее состояние пациента [3, 10].

Статистические методы

Полученные данные обработаны с использованием пакета программ Statistica 7.0, первоначальное распределение признаков анализировалось с помощью критерия

Шапиро – Уилка, в описательной статистике использовались показатели медиан и интерквартильных размахов, сравнение групп проводилось с использованием методов непараметрической статистики (критерий Манна – Уитни). Уровень значимости, выбранный для проведения статистических расчётов, $\alpha = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2013 по 2015 гг. с титульным диагнозом «распространённый перитонит» подняты 367 историй болезни, согласно обозначенным критериям включения и исключения, отобрана 101 медицинская карта. По половому составу 48 (47,5 %) мужчин и 53 (52,5 %) женщины. Медиана возраста – 63 (48; 72) года. В 25 случаях, по результатам анализа протоколов операций, перитонит носил диффузный характер (24,8 %), в 76 (75,2 %) – распространённый. Вся группа разделена на три подгруппы по тяжести перитонита, согласно шкале оценки Мангеймского индекса перитонита (MPI). В I подгруппу (I степень тяжести по MPI) вошли 20 человек с $Me_{MPI} = 16,5$ (16; 17); во II подгруппу (II степень тяжести) – 57 человек с $Me_{MPI} = 25$ (22; 26); в III подгруппу (III степень) – 24 человека с $Me_{MPI} = 32$ (30; 36). Источником перитонита в большинстве случаев послужили воспалительно-деструктивные изменения в толстой кишке – 29 (28,7 %) случаев, аппендиксе – 28 (27,7 %), желудке и двенадцатиперстной кишке – 21 (20,7 %), тонкой кишке – 10 (9,9 %), желчном пузыре – 5 (4,9 %), органах малого таза – 2 (1,9 %), и прочие, связанные формированием гнойного очага и прорывом последнего в брюшную полость – 4 (3,9 %) случая. В таблице 1 представлена картина по подгруппам.

В I подгруппе $Me_{ИБП} = 10$ (7; 10), во II подгруппе $Me_{ИБП} = 10$ (9; 13), в III подгруппе $Me_{ИБП} = 13$ (10; 17). Метод плановых санаций брюшной полости в сочетании с наложением лапаростомы в межсанационный период был применён в 34 (33,6 %) случаях: в I подгруппе – в 2 (10 %), во II подгруппе – в 18 (31,6%), в III подгруппе – в 14 (58,3 %) случаях.

Количество умерших пациентов в выборке составило 32 (31,6 %) человека. Летальность была следующей: в I подгруппе умерших не было; во II подгруппе умерли 17 (29,8 %) человек; в III подгруппе – 15 (62,5 %). Количество документированных осложнений: непосредственно в области оперативного вмешательства – 16 (15,9 %),

Распределение по нозологиям в подгруппах

Таблица 1

Distribution of patients in subgroups by nosology

Table 1

Нозология	I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа	Всего
Деструктивный аппендицит	6	18	4	28
Перфорация язвы ДПК/желудка	5	14	2	21
Перфорация тонкой кишки	4	6	0	10
Перфорация толстой/прямой кишки (неонкологическая патология)	2	8	3	13
Перфорация толстой кишки (рак)	–	3	13	16
Сосудистые заболевания кишечника	1	1	0	2
Деструктивный холецистит	1	4	0	5
Гнойные заболевания малого таза	–	2	0	2
Прочие	1	1	2	4
Итого	20	57	24	101

Таблица 2

Характеристика подгрупп

Table 2

Characteristics of the subgroups

Показатель	I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа
Количество, чел.	20	57	24
Пол (м/ж), чел.	15/5	29/28	4/20
Me _{возраст} , годы	36 (29; 42)	65 (52; 70)	66 (60; 79)
Me _{ASA} , баллы	2 (2; 3)	3 (3; 3)	4 (3; 4)
Me _{SOFA}	1 (0; 3)	4 (1; 6)	4 (3; 8)
Me _{MODS}	0 (0; 1)	3 (1; 4)	3 (2; 5)
Me _{SAPS II}	16 (8; 26)	32 (21; 38)	48 (29; 58)
Me _{MPI} , баллы	16 (16; 17)	25 (22; 26)	32 (30; 36)
Me _{ИБП} , баллы	10 (7; 10)	10 (9; 13)	13 (10; 17)
Лапаростома, чел. (%)	2 (10 %)	18 (31,6 %)	14 (58,3 %)
Без лапаростомы, чел. (%)	18 (90 %)	39 (68,4 %)	10 (41,6 %)
Умершие, чел. (%)	0	17 (29,8 %)	15 (62,5 %)
с лапаростомой, чел. (%)	0	8 (14 %)	12 (50 %)
без лапаростомы, чел. (%)	0	9 (15,8 %)	3 (12,5 %)
Осложнения:			
ИОХВ, чел. (%)	2 (10 %)	12 (21 %)	2 (8,2 %)
поверхностная ИОХВ, чел. (%)	1 (5 %)	1 (1,7 %)	1 (4,1 %)
глубокая ИОХВ, чел. (%)	1 (5 %)	10 (17,5 %)	1 (4,1 %)
ИОХВ органа/полости, чел. (%)	0	1 (1,7 %)	0
Эвентрация, чел. (%)	0	3 (5,2 %)	0
Пневмония, чел. (%)	1 (5 %)	6 (10,5 %)	1 (4,1 %)
ОПН, чел. (%)	0	1 (1,7 %)	0
ОНМК, чел. (%)	0	1 (1,7 %)	0
ТГВ/ТЭЛА, чел. (%)	0	2 (3,5 %)	0
Несостоятельность анастомоза, чел. (%)	0	1 (1,7 %)	0
Койко-дни / койко-дни в ОРИТ (Ме)	12/2	16/5	13,5/5
умершие	0	8/8	5/4
выжившие	12/2	20/4	18/7

Примечание. ИОХВ – инфекция области хирургического вмешательства; ОПН – острая почечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии.

из них поверхностная ИОХВ – 3 (2,9 %), глубокая ИОХВ – 12 (11,9 %), ИОХВ органа/полости – 1 (0,9 %), несостоятельность анастомоза – 1 (0,9 %); эвентрация – 3 (2,9 %), серома послеоперационной раны – 2 (1,9 %), гематома послеоперационной раны – 1 (0,9 %). Распределение осложнений по подгруппам представлено в таблице 2. Прочие осложнения диагностированы и документированы в 12 (11,9 %) случаях: пневмония – в 8 (7,9 %), тромбоэмболические осложнения – в 2 (1,9 %), острое нарушение мозгового кровообращения – в 1 (0,9 %), острая почечная недостаточность – в 1 (0,9 %). Также зафиксированы 2 случая ятрогении: пневмоторакс – 1 (0,9 %) случай; постинъекционный абсцесс – 1 (0,9 %) случай.

При анализе показателей летальности в подгруппах обращает на себя внимание следующий факт – во II подгруппе количество умерших, оперированных с применением указанной методики, практически равно количеству умерших, оперированных без её применения,

а в III подгруппе это число даже выше. Для того чтобы более детально разобраться в этом вопросе, нами проведена разбивка по подгруппам (в частности, по II и III) с использованием основных характеризующих признаков: применение или нет методики плановых санаций с лапаростомией и исход (выжил/умер). Полученные результаты представлены в таблицах 3, 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе таблиц 1 и 2 нами составлен портрет «усреднённого» пациента каждой из подгрупп (не забывая об имеющихся критериях включения и исключения).

Пациент I подгруппы – мужчина около 40 лет без полиорганной недостаточности, причиной перитонита у которого послужили, как правило, деструктивный аппендицит или перфорация полого органа неонкологического характера. Хирургическое лечение данного пациента не требует применения методики плановых санаций. Ожидаемый срок лечения – менее 2 недель, ожидаемые

Таблица 3

Характеристики пациентов с лапаростомой по подгруппам

Table 3

Characteristics of the patients with laparostomy

Показатель	II подгруппа		III подгруппа	
	умерли	выжили	умерли	выжили
Пол (м/ж), чел.	5/3	5/5	2/10	1/1
Me _{возраст} , годы	62 (49; 67)	45 (32; 64)	65 (60; 86)	79/65
Me _{ASA} , баллы	4 (3; 4)	3 (3; 3)	4 (4; 5)	3/3
Me _{SOFA}	5 (2; 10)	5 (4; 6)	7 (3; 11)	4/8
Me _{MODS}	4 (2; 7)	3 (2; 5)	5 (3; 9)	3/6
Me _{SAPS II}	41 (32; 50)	32 (21; 46)	53 (48; 69)	33/58
Me _{MPI} , баллы	28 (23; 29)	25 (21; 25)	34 (30; 36)	31/36
Me _{ИБП} , баллы	13 (13; 16)	13 (13; 16)	16 (13; 17)	14/13
Койко-дни / койко-дни в ОРИТ	13/13	27/15	5/4	30 (15) / 19 (13)
Нозология:				
Деструктивный аппендицит	–	2	–	–
Перфорация язвы ДПК/желудка	3	3	2	–
Перфорация тонкой кишки	1	2	–	–
Перфорация толстой/прямой кишки (неонкологическая патология)	2	–	1	2
Перфорация толстой кишки (рак)	1	1	7	–
Деструктивный холецистит	–	1	–	–
Гнойные заболевания малого таза	1	1	–	–
Прочие	–	–	2	–
Осложнения:				
ИОХВ	–	–	–	–
поверхностная ИОХВ	–	–	–	–
глубокая ИОХВ	2 (25 %)	1 (10 %)	1 (8,3 %)	–
ИОХВ органа/полости	–	–	–	–
Пневмония	3 (37,5 %)	–	1 (8,3 %)	–
ТГВ/ТЭЛА	1 (12,5 %)	1 (10 %)	–	–
Несостоятельность анастомоза	1 (12,5 %)	–	–	–

осложнения локализованы послеоперационной раной. Риск летального исхода низкий.

Пациент II подгруппы – мужчина или женщина около 60 лет с имеющейся компенсированной сопутствующей патологией либо признаками декомпенсации по одной из систем органов; тяжесть состояния пациента, как правило, составляет 32–35 балла по SAPS II и 4 балла по шкале SOFA. Источником перитонита чаще всего служат воспалительно-деструктивные процессы органов желудочно-кишечного тракта неонкологического характера. Предполагаемый срок лечения – около 3 недель, высокий риск послеоперационных осложнений – как раневых, так и экстраперитонеальных. Летальность – около 30 %.

Пациент III подгруппы – чаще женщина старше 60 лет с декомпенсированной сопутствующей патологией; тяжесть состояния – более 35–40 баллов по SAPS II и 4 балла по шкале SOFA. Источником перитонита чаще всего служат воспалительно-деструктивные процессы толстой кишки, часто онкологического характера. Предполагаемый срок лечения – около 3 недель, высокая летальность – до 60 %.

При анализе показателей по подгруппам нами выявлены следующие закономерности. Среди пациентов, которым было выполнено наложение лапаростомы и проводились плановые санации, умершие характеризовались статистически значимо более высокими показателями по SAPS II ($p = 0,1546$) и были статистически значимо старше ($p = 0,2367$), а также выше были показатели MPI, MODS, ASA. Показатели по SAPS II у умерших пациентов, оперированных без применения методики плановых санаций, также статистически значимо отличались ($p = 0,3452$). Умершие пациенты без лапаростомы обладали наиболее тяжёлым исходным состоянием по совокупности интегральных шкал оценки и были наиболее возрастными. При выборе методики плановых санаций основным критерием послужила, что естественно, интраоперационная картина брюшной полости, при этом значение Me_{ИБП} = 13 (13; 16) у пациентов с плановыми санациями статистически значимо выше, чем в иных случаях ($p = 0,3912$). Умершие пациенты вне зависимости от выбранной хирургической методики характеризовались более высокими значениями шкал SAPS II, SOFA, MODS, ASA.

Таблица 4

Характеристика пациентов без лапаростомы по подгруппам

Table 4

Characteristics of the patients without laparostomy

Показатель	II подгруппа		III подгруппа	
	умерли	выжили	умерли	выжили
Пол (м/ж), чел.	7/2	12/18	1/2	0/7
Me _{возраст} ² годы	71 (60; 79)	68 (52; 72)	83 (79; 83)	66 (50; 78)
Me _{ASA} ¹ баллы	4 (3; 4)	3 (3; 3)	4 (3; 4)	3 (2; 3)
Me _{SOFA}	8 (6; 11)	2 (1; 3)	3 (3; 6)	2 (3; 2)
Me _{MODS}	7 (5; 9)	2 (0; 3)	2 (2; 5)	2 (0; 3)
Me _{SAPS II}	41 (38; 49)	24 (18; 34)	56 (54; 60)	28 (26; 35)
Me _{MPI} ¹ баллы	25 (22; 28)	26 (21; 26)	34 (32; 36)	30 (30; 30)
Me _{ИБП} ¹ баллы	10 (7; 10)	10 (6; 10)	9 (6; 10)	10 (6; 11)
Койко-дни / койко-дни в ОРИТ	8/8	18/3	9/9	18/6
Нозология:				
Деструктивный аппендицит	1	15	—	4
Перфорация язвы ДПК/желудка	4	5	—	—
Перфорация тонкой кишки	1	1	—	—
Перфорация толстой/прямой кишки (неонкологическая патология)	2	5	—	—
Перфорация толстой кишки (рак)	—	1	3	3
Сосудистые заболевания кишечника	1	—	—	—
Деструктивный холецистит	—	3	—	—
Гнойные заболевания малого таза	—	—	—	—
Прочие	—	—	—	—
Осложнения:				
ИОХВ	—	—	—	—
поверхностная ИОХВ	—	1 (3,3 %)	—	—
глубокая ИОХВ	1 (11,1 %)	6 (20 %)	—	—
ИОХВ органа/полости	—	1 (3,3 %)	—	—
Эвентерация	—	3 (10 %)	—	—
Пневмония	2 (22,2 %)	—	—	—
ОПН	—	1 (3,3 %)	—	—
ОНМК	—	1 (3,3 %)	—	—

Тяжесть состояния по SAPS II выживших пациентов, оперированных с использованием методики плановых санаций, при поступлении была статистически значимо выше, чем тяжесть выживших пациентов, оперированных без применения лапаростомии и плановых санаций ($p = 0,4716$). Однако следует отметить и то, что возраст выживших пациентов, оперированных с проведением плановых санаций, был статистически значимо ниже, чем у остальных пациентов II подгруппы ($p = 0,5476$). Напротив, умершие пациенты II подгруппы, как правило, старше 60 лет, имеют высокие показатели вероятности летального исхода по вышеперечисленным интегральным шкалам.

При анализе показателей III подгруппы видно, что умершие пациенты характеризовались высокими показателями по SAPS II, SOFA, MPI, возрасту. Методика плановых санаций использовалась у более молодых пациентов с большими значениями индекса брюшной полости, в сравнении с пациентами, у которых она не

применялась ($p = 0,3426$), но показатели летальности в данной подгруппе также не дают повода к оптимизму.

Таким образом, даже принимая во внимание ретроспективный характер исследования со всеми недостатками, ему присущими, можно отметить, что пациенты старше 60 лет с II и III степенями тяжести перитонита по MPI и высокими значениями по интегральным шкалам SOFA (4 балла и выше), SAPS II (более 30 баллов) и ИБП (более 10–13 баллов) являются той группой, целесообразность применения лапаростомии и плановых санаций у которой требует более взвешенного и дифференциального подхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л. *Перитонит*. М.: Медицина; 2001.
2. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. (ред.) *Перитонит: практическое руководство*. М.: Литтерра; 2006.
3. Бузунов А.Ф. *Лапаростомия. Лечение хирургических заболеваний живота методом открытого ведения брюшной полости*. М.: Практическая медицина; 2008.

4. Быков А.Д., Жигаев Г.Ф., Хитрихеев В.Е., Будашеев В.П. Лапаростомия при распространенном гнойном перитоните, практические рекомендации по диагностике и комплексному лечению РПП. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010; (3): 33-35.

5. Штурич И.П. Лапаростомия и этапные санации брюшной полости в лечении тяжелых форм распространенного перитонита. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2005; 4(3): 5-13.

6. Coccolini F, Biffi W, Catena F, Ceresoli M, Chiara O, Cimbassani S, et al. The open abdomen, indications, management and definitive closure. *World J Emerg Surg*. 2015; 10: 32. doi: 10.1186/s13017-015-0026-5

7. Quyn AJ, Johnston C, Hall D, Chambers A, Arapova N, Ogston S, et al. The open abdomen and temporary abdominal closure systems – historical evolution and systematic review. *Colorectal Disease*. 2012; 14(8): 429-438. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03045.x

8. Cheatham ML, Demetrides D, Fabian TC, Kaplan MJ, Miles WS, Schreiber MA, et al. Prospective study examining clinical outcomes associated with negative pressure wound therapy system and Barker's vacuum packing technique. *World J Surg*. 2013; 37(9): 2018-2030. doi: 10.1007/s00268-013-2080-z

9. Haddock C, Konkin DE, Blair NP. Management of the open abdomen with the Abdominal Reapproximation Anchor dynamic fascial closure system. *Am J Surg*. 2013; 205(5): 528-533. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.01.02810.

10. Торгунаков А.П., Торгунаков С.А. История этапного лечения гнойного перитонита путем лапаростомии (к 23-летию первой лапаростомии в Кузбассе). *Медицина в Кузбассе*. 2007; 6(1): 8-11.

REFERENCES

1. Gostishchev VK, Sazhin VP, Avdovenko AL. *Peritonitis*. M.: Meditsina; 2001. (In Russ.)

2. Savelyev VS, Gelfand BR, Filimonov MI. (eds.) *Peritonitis: practical guideline*. M.: Littera; 2006. (In Russ.)

3. Buzunov AF. *Laparostomy. Treatment of surgical abdominal diseases using management of the open abdomen*. M.: Prakticheskaya meditsina, 2008. (In Russ.)

4. Bykov AD, Zhigaev GF, Khitrikheev VE, Budasheev VP. Laparostomy in widespread purulent peritonitis, practical recommendations on its diagnostics and complex treatment. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010; (3): 33-35. (In Russ.)

5. Shturich IP. Laparotomy and staged sanation of the abdominal cavity in treatment of severe forms of widespread peritonitis. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2005; 4(3): 5-13. (In Russ.)

6. Coccolini F, Biffi W, Catena F, Ceresoli M, Chiara O, Cimbassani S, et al. The open abdomen, indications, management and definitive closure. *World J Emerg Surg*. 2015; 10: 32. doi: 10.1186/s13017-015-0026-5

7. Quyn AJ, Johnston C, Hall D, Chambers A, Arapova N, Ogston S, et al. The open abdomen and temporary abdominal closure systems – historical evolution and systematic review. *Colorectal Disease*. 2012; 14(8): 429-438. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03045.x

8. Cheatham ML, Demetrides D, Fabian TC, Kaplan MJ, Miles WS, Schreiber MA, et al. Prospective study examining clinical outcomes associated with negative pressure wound therapy system and Barker's vacuum packing technique. *World J Surg*. 2013; 37(9): 2018-2030. doi: 10.1007/s00268-013-2080-z

9. Haddock C, Konkin DE, Blair NP. Management of the open abdomen with the Abdominal Reapproximation Anchor dynamic fascial closure system. *Am J Surg*. 2013; 205(5): 528-533. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.01.028

10. Torgunakov AP, Torgunakov SA. History of staged treatment of purulent peritonitis using laparotomy (to the 23rd anniversary of the first laparotomy in Kuzbass). *Medicine Meditsina v Kuzbasse*. 2007; 6(1): 8-11. (In Russ.)

Информация об авторах

Лещишин Ярослав Миронович – кандидат медицинских наук, врач-хирург, ГБУЗ Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1», e-mail: yarslavle@rambler.ru <https://orcid.org/0000-0002-1781-4954>

Мугатасимов Ильдар Габдулхайевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии № 1, директор клиники хирургии, ГБУЗ Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1», e-mail: mugatasimov.ildar@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-0764-9895>

Баранов Андрей Игоревич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии, урологии и эндоскопии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, e-mail: bar106@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-0633-0994>

Потехин Константин Владимирович – врач-хирург, ГБУЗ Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница № 22», e-mail: potekhink84@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-7648-6172>

Ярошук Сергей Александрович – кандидат медицинских наук, врач-хирург, ГБУЗ Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница № 29», e-mail: 7jsa@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-2207-0072>

Information about the authors

Yaroslav M. Leshchishin – Cand. Sc. (Med.), Surgeon, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, e-mail: yarslavle@rambler.ru <https://orcid.org/0000-0002-1781-4954>

Ildar G. Mugatasimov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Surgical Unit N 1, Director of the Clinic of Surgery, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, e-mail: mugatasimov.ildar@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-0764-9895>

Andrey I. Baranov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, Urology and Endoscopy, Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: bar106@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-0633-0994>

Konstantin V. Potekhin – Surgeon, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 22, e-mail: potekhink84@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-7648-6172>

Sergey A. Yaroshchuk – Cand. Sc. (Med.), Surgeon, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 29, e-mail: 7jsa@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-2207-0072>

Опыт лечения гемангиом у детей

Перловская В.В.¹, Стальмахович В.Н.¹, Кайгородова И.Н.², Стальмахович Г.И.³

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100., Россия.); ² ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664022, г. Иркутск, б. Гагарина, 4., Россия); ³ ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (664009, г. Иркутск, ул. Советская, 57., Россия)

Автор, ответственный за переписку: Перловская Валентина Вадимовна, e-mail: perlovskaya_valentina@mail.ru

Резюме

В статье отражены современные представления об эпидемиологии, клинических проявлениях, классификации, принципах диагностики и лечения гемангиом. Работа освещает проблему определения лечебной тактики при гемангиомах у детей. Целью настоящего исследования явился анализ результатов различных методов лечения детей с гемангиомами за десятилетний период – с 2007 по 2017 гг. – в Иркутской государственной областной детской клинической больнице. Было установлено значительное сокращение инвазивных методов лечения у пациентов с данной патологией. Так, в 2007 г. у 179 детей гемангиома была иссечена, а в 2017 г. данный метод использовали только для лечения 28 пациентов, а также с 2009 г. перестали выполнять криодеструкцию сосудистых образований. Из числа консервативных методов лечения гемангиом в работе рассматриваются гормональная терапия преднизолоном, а также системное и местное лечение гемангиом бета-адреноблокаторами. При этом показана эффективность консервативного лечения гемангиом, а также преимущества такого лечения перед ранее широко применяемой активной хирургической тактикой, что в работе подтверждается клиническим наблюдением одного ребёнка с обширной гемангиомой промежности, которому было проведено комбинированное лечение с использованием хирургического метода, криодеструкции и гормональной терапии. В данном примере показано, что хороший эстетический результат получен лишь при использовании гормональной терапии, в то время как частичное иссечение гемангиомы привело к нарушению анатомии наружных половых органов, а исходом криодеструкции стал обширный гипертрофический рубец обеих ягодиц. В заключение делается вывод о том, что причины изменения лечебной тактики у детей с гемангиомами определяются возможностью использования неинвазивных методов с получением оптимального результата лечения как в онкологическом, так и в эстетическом плане.

Ключевые слова: гемангиома, дети, криодеструкция, гормональная терапия, бета-адреноблокаторы, результаты лечения

Для цитирования: Перловская В.В., Стальмахович В.Н., Кайгородова И.Н., Стальмахович Г.И. Опыт лечения гемангиом у детей. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 114-119. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.17

Experience in the Treatment of Hemangioma in Children

Perlovskaya V.V.¹, Stalmakhovich V.N.¹, Kaygorodova I.N.², Stalmakhovich G.I.³

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (Yubileyniy, 100, Irkutsk 664049, Russian Federation); ² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital (b. Gagarina, 4., Irkutsk 664022, Russian Federation); ³ Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital (ul. Sovetskaya, 57, Irkutsk 664009, Russian Federation)

Corresponding Member: Valentina V. Perlovskaya, e-mail: perlovskaya_valentina@mail.ru

Abstract

The article reflects modern views on epidemiology, clinical manifestations, classification, principles of diagnostics and treatment of hemangiomas. The purpose of our study was the analysis of the results of different methods of treatment in children with hemangioma over a ten-year period (from 2007 to 2017) at Irkutsk Regional Children Hospital. We have found a significant reduction in cases of invasive treatment in patients with this pathology. In 2017, in hemangioma was excised in 179 children, and in 2017, this method was used only in 28 patients. Since 2009 cryolysis of vascular neoplasms has not been performed cryolysis. Conservative treatment of hemangiomas include hormone therapy with prednisone as well as systemic and local treatment with beta-adrenergic blocking agents. At the same time, we showed that conservative treatment of hemangiomas is effective before surgery. That is confirmed by the clinical observation of the child with an extensive perineal hemangioma, who underwent the combined treatment using surgical cryodestruction and hormone therapy. This example shows that a good aesthetic result has been obtained only when using hormone therapy, while partial excision of hemangiomas resulted in a violation of the anatomy of the external genitalia, and cryodestruction resulted in an extensive hypertrophic scar on both buttocks. It is concluded that the reasons for the change in treatment tactics in children with hemangiomas are determined by the possibility of using non-invasive methods with obtaining the optimal result of treatment in both oncological and aesthetic terms.

Key words: hemangioma, children, cryosurgery, hormone therapy, beta-blockers, the results of treatment

For citation: Perlovskaya V.V., Stalmakhovich V.N., Kaygorodova I.N., Stalmakhovich G.I. Experience in the treatment of hemangioma in children. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 114-119. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.17

Гемангиома – общий неспецифический термин, который традиционно применяется для обозначения доброкачественных опухолевидных образований из сосудистых тканей. По данным К.У. Ашкрафта и Т.М. Холдера (1997), гемангиомы встречаются у 1,1–2,6 % всех новорожденных, к году жизни этот показатель увеличивается до 10,1 %, у недоношенных детей с массой тела до 1000 г эта частота возрастает до 20–22 % [1, 7]. Гемангиома составляет 50 % среди прочих опухолей мягких тканей у детей [1]. Установлено, что у девочек они встречаются в 2–3 раза чаще, чем у мальчиков [4]. Гемангиомы могут располагаться в любых органах и тканях – печени, селезенке, кишечнике, почках, костях, головном и спинном мозге, но в подавляющем большинстве случаев у детей они встречаются на коже и в подкожно-жировой клетчатке, при этом локализация их может быть в любой части тела ребёнка. Сложной анатомической локализацией гемангиом считаются околоушная область, кисти, стопы, молочная железа, зона естественных анатомических отверстий (рот, уши, орбита, область ануса) [7, 10]. Гемангиомы могут быть единичными и множественными. В большинстве своём гемангиомы больших размеров – единичные, мелкие гемангиомы – множественные. Размеры и очертания гемангиом могут быть различными, при этом небольшие гемангиомы встречаются чаще, чем обширные [10].

Разнообразие клинических проявлений гемангиом и терминов, определяющих их виды, способствовало появлению в литературе большого количества классификаций этой патологии, первоисточником которых в большей части послужили публикации Р. Вирхова, С.Д. Терновского [6, 8]. В настоящее время приемлемой для многих детских хирургов является Международная классификация сосудистой патологии (ISSVA) 2014 года, которая, как указывает Д.В. Романов, устраивает специалистов из 68 стран мира [6]. В данной классификации сосудистые образования подразделяются на сосудистые опухоли и сосудистые мальформации: к сосудистым опухолям относятся младенческая гемангиома, врождённая инволюционирующая и неинволюционирующая гемангиомы, капошиформенные гемангиоэндотелиомы, пиогенные гранулемы и другие; к сосудистым мальформациям – капиллярные, венозные, лимфатические, комбинированные мальформации.

Младенческие гемангиомы имеют характерное клиническое течение, их особенностью является стадийность развития. Они проявляются в периоде новорожденности, обычно в первые две недели. Предшествующие кожные симптомы, так называемые «сосудистые метки», в виде сосудистых точек, звёздочек, пятен телеангиэктазий выявляются в 25–40 % случаев [4]. После этого наступает фаза активного роста – до 4–8 месяцев, когда сосудистое образование значительно увеличивается в размерах, приобретает интенсивную ярко-красную окраску, становится выпуклым, бугристым. Затем происходит стабилизация, когда отмечается остановка роста гемангиомы – фаза плато (с 6–8 до 8–20 месяцев). Последующее обратное развитие клинически проявляется в виде побледнения, уменьшения объёма, появления белесоватых островков, прожилок на поверхности или в толще сосудистого образования – фаза регрессии или инволюции, которая продолжается до 5–12 лет. При этом, по данным литературы, в половине случаев на месте

регрессирующей гемангиомы определяется нормальная кожа [5]. Чаще всего диагноз младенческой гемангиомы ставится на основании визуального осмотра и анамнеза. Для практического врача важно дифференцировать младенческую гемангиому с сосудистой мальформацией, эндотелиомой, злокачественной сосудистой опухолью, врождённой гемангиомой, поскольку от этого зависят адекватное лечение и его результат. Для этого используют дополнительные методы обследования, такие как ультразвуковое исследование, доплерография, МРТ, КТ с ангиографией, гистологические методы. В случаях единичных, небольших по размерам гемангиом с признаками инволюции оправдана выжидательная стратегия, которая заключается в динамическом наблюдении врача и фоторегистрации гемангиомы. Существующие и ранее широко используемые инвазивные способы лечения младенческих гемангиом, такие как криодеструкция, электрокоагуляция, склерозирование 70%-м этиловым спиртом, хирургическое иссечение, а также близкофокусная терапия, утрачивают свою популярность [4]. В то же время многочисленные публикации в специальной литературе свидетельствуют о приоритете консервативных методов лечения гемангиом. К последним относятся гормонотерапия [7], очень популярно в последние годы лечение бета-андреноблокаторами [6, 9]. Также немало работ посвящено различным методикам фотодеструкции гемангиом с использованием лазерных технологий [2, 3].

Целью настоящей работы явился анализ результатов различных методов лечения детей с гемангиомами за десятилетний период – с 2007 по 2017 гг. – в Иркутской государственной областной детской клинической больнице.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2007 по 2017 гг. в Иркутской государственной областной детской клинической больнице на стационарном и амбулаторном лечении находился 1771 ребёнок с гемангиомами. В 47 % случаев гемангиомы локализовались в области туловища, в 31 % – на конечностях, в 18 % – на волосистой части головы, в 4 % – в области половых органов. Множественные поражения были отмечены в 7 % случаев. В исследовании не учитывались пациенты с сосудистыми образованиями челюстно-лицевой области, которые лечились в профильном отделении другой клиники. Подавляющее большинство пациентов составили девочки (71 % случаев). Основное количество детей были в возрасте до года – 1495 детей, старше года – 276 пациентов. В случаях подозрения на сосудистую мальформацию выполняли УЗИ + доплерографию, МРТ, МСКТ в сосудистом режиме.

До 2005 г. лечение детей с гемангиомами было исключительно инвазивным. Выжидательную тактику использовали лишь при явных признаках обратного развития сосудистого образования и при изъязвившихся гемангиомах, которые лечили по принципам инфицированных ран. Чаще всего гемангиомы удаляли хирургическим путём, небольшие поверхностные сосудистые образования ликвидировали криодеструкцией жидким азотом. Обширные гемангиомы удаляли поэтапно, иногда комбинируя эти методы. Начиная с 2005 г. стали проводить гормональную терапию обширных гемангиом и гемангиом сложных анатомических локализаций преднизолоном из расчёта 5 мг/кг, курсами по 28 дней, с приёмом препарата через день,

Таблица 1

Количество детей с гемангиомами, пролеченных различными методами с 2007 по 2017 г.

Table 1.

Number of children with hemangiomas treated by different methods, from 2007 to 2017

Год	Оперативное лечение	Криодеструкция	Гормональная терапия	Терапия бета-адрено-блокаторами	Местное лечение тимололом	Итого
2007	179	65	10	—	—	254
2008	221	42	9	—	—	272
2009	161	37	10	—	—	208
2010	154	—	9	—	—	163
2011	164	—	8	—	—	172
2012	170	—	11	8	—	189
2013	118	—	8	15	—	141
2014	66	—	9	17	—	92
2015	69	—	6	20	12	107
2016	60	—	6	22	15	103
2017	28	—	2	25	15	70
Итого	1390	144	88	107	42	1771

потенцируя его действие аскорбиновой кислотой; для профилактики побочных эффектов назначали альмогель и аспаркам. С 2012 г. детей с подобными гемангиомами консервативно лечим бета-адреноблокаторами совместно с педиатром и детским кардиологом (ОГАУЗ ИМДКБ, отделение педиатрии детей до года) при этом в условиях педиатрического стационара после обследования ребёнка осуществляется подбор дозы бета-адреноблокатора, затем амбулаторно пациент наблюдается детским хирургом, который оценивает динамику изменения сосудистого образования. Кардиолог наблюдает за общим состоянием ребёнка и корректирует дозу фармпрепарата. Местное лечение поверхностных небольших гемангиом с 2015 г. проводим 0,5%-м тимололом (бета-адреноблокатор), амбулаторно, посредством аппликации данного препарата дважды в день с экспозицией 15–20 мин. – до появления явных признаков регрессии сосудистого образования. У 14 пациентов комбинировали этот метод с гормональной терапией. Динамику и результаты лечения оценивали путём фоторегистрации. Количество детей с

гемангиомами, пролеченных обозначенными методами с 2007 по 2017 гг., представлено в таблице 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Проведённое исследование показало, что за последние 10 лет в нашей клинике произошли кардинальные изменения лечебной тактики у детей с гемангиомами. Так, отмечено чёткое уменьшение применения инвазивных методов. Если в 2007 г. у 179 пациентов было выполнено иссечение гемангиом, то в 2017 г. всего было прооперировано 28 детей. С 2009 г. мы отказались от проведения криодеструкции гемангиом. Несмотря на то, что родители, как правило, удовлетворены результатом криодеструкции, предпочитая рубец «красной страшной опухоли», на сегодняшний день мы считаем этот способ неоправданно инвазивным, болезненным, вызывающий дискомфорт у пациентов и их родителей как в момент проведения процедуры, так и после неё. Кроме того, отдалённые косметические результаты порой оставляют желать лучшего. На рисунках 1 и 2 представлены в качестве примера фото-



Рис. 1. Рубец на спине после криодеструкции гемангиомы.
Fig. 1. Scarring on the back after cryodestruction of hemangioma.



Рис. 2. Рубец на передней брюшной стенке после криодеструкции гемангиомы.
Fig. 2. Scarring on the anterior abdominal wall after cryodestruction of hemangioma.

графии рубцово изменённой кожи на месте гемангиомы, удалённой с помощью криодеструкции. В качестве одного из аргументов для отказа от криодеструкции мы видим не только возможность формирования неэстетичных рубцов, но и вероятность продолженного роста опухоли в ближайшем периоде после этой манипуляции. На рисунке 3 представлено в качестве примера фото ребёнка, которому трижды «прижигали» гемангиому на лице жидким азотом, после чего на фоне незрелого рубца сохранялись признаки продолженного роста.

Ранее показанием к проведению криодеструкции мы считали небольшие поверхностные гемангиомы, теперь подобные образования мы наблюдаем в динамике с обязательными осмотрами и фоторегистрацией, в ряде случаев дополняем аппликациями на гемангиому 0,5%-го тимола (неселективный бета-адреноблокатор без симпатомиметической активности). При этом в 100 % случаев мы отмечаем инволюцию гемангиом. Пациенты, которым проводилось только динамическое наблюдение, в данном исследовании не учитывались. Этим объясняется значительное уменьшение госпитализаций детей с гемангиомами в стационар за последние 10 лет.



Рис. 3. Продолженный рост гемангиомы на фоне незрелого рубца после криодеструкции.

Fig. 3. Continued growth of hemangioma against the background of immature scar after cryodestruction.

Гормональную терапию преднизолоном мы впервые применили в 2005 г., получили хороший результат, после чего внедрили этот способ для лечения обширных гемангиом и гемангиом сложных анатомических локализаций. Этот наш первый опыт считаем убедительным для подтверждения эффективности гормональной терапии и определяющим её преимущество перед активной хирургической тактикой.

Приводим клиническое наблюдение.

У пациентки А., 2,5 мес., через неделю после рождения была выявлена небольшая гемангиома промежности, которая вскоре стала увеличиваться в размере. Хирург по месту жительства предпочёл динамическое наблюдение. С возрастом опухоль продолжала интенсивно расти. Несмотря на то, что гемангиома была в основном повер-

ностной, сложность лечения заключалась в обширности и локализации поражения (рис. 4). У данного ребёнка применили несколько методов лечения – хирургический метод, криодеструкцию и гормонотерапию. Оперативное лечение заключалось в этапном частичном иссечении гемангиомы половых губ, после чего девочка осталась без правой малой половой губы (рис. 5). Исходом многократных этапных криодеструкций явился обширный рубец на ягодицах (рис. 6). На фоне лечения преднизолоном была отмечена редукция сосудистой опухоли (рис. 7). К 11 месяцам жизни ребёнка после проведения трёх курсов гормонотерапии, которые не сопровождались побочными эффектами, опухолевый процесс был полностью излечен, однако косметический результат из-за рубцов и потери малой половой губы сложно признать хорошим (рис. 8). Ретроспективно, оценивая исход лечения, мы понимаем, что со стороны хирурга по месту жительства ошибочно была выбрана выжидательная тактика, а приемлемый эстетический результат можно было бы достичь, используя лишь консервативное лечение.



Рис. 4. Пациентка А. Гемангиома промежности.

Fig. 4. Patient A. Hemangioma of the perineum.



Рис. 5. Пациентка А. Гемангиома промежности после хирургического лечения.

Fig. 5. Patient A. Hemangioma of the perineum after surgical treatment.



Рис. 6. Пациентка А. Гемангиома промежности после криодеструкции

Fig. 6. Patient A. Hemangioma of perineum after cryodestruction.



Рис. 7. Пациентка А. Гемангиома промежности после гормонального лечения.

Fig. 7. Patient A. Hemangioma of the perineum after hormonal cryodestruction treatment.



Рис. 8. Пациентка А. Гемангиома промежности, исход лечения.

Fig. 8. Patient A. Hemangioma of the perineum, The outcome.

Из 88 детей, которым проводилась гормональная терапия, у 1 ребёнка не было положительного эффекта: у этого ребёнка гемангиома была иссечена, на основании гистологического заключения ему был поставлен диагноз гемэндотелиомы.

Причиной для выбора бета-адреноблокаторов при системном лечении младенческих гемангиом прежде всего, стало знакомство с современной медицинской литературой, участие в научных симпозиумах различного уровня, посвящённых проблемам гемангиом. Мы согласны со многими нашими коллегами в том, что данная методика должна использоваться в условиях педиатрического стационара, где участие детского хирурга определяется не только диагностикой младенческой гемангиомы и выбором данного метода лечения, но дальнейшим согласованием с кардиологом или педиатром решением о возможности завершить терапию при получении хорошего результата или неэффективности лечения. Отсутствие положительной динамики при данном методе лечения мы наблюдали у 2 детей, у которых сосудистая мальформация изначально ошибочно трактовалась как младенческая гемангиома.

Местное лечение гемангиом 0,5%-м тимололом было проведено у 42 пациентов, в том числе в комбинации с гормональной терапией – у 18 детей. При этом во всех случаях отмечались признаки инволюции опухоли. Считаем этот метод неинвазивным, малозатратным и эффективным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя все изложенное, можно сделать вывод о том, что причины изменения лечебной тактики у детей с гемангиомами определены возможностью использовать неинвазивные методы лечения с получением оптимального результата лечения как в онкологическом (ликвидация опухолевого роста), так и в эстетическом плане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. *Детская хирургия*. Том 3. Перевод Немилова Т.К. СПб.: ООО «РАРИТЕТ-М»; 1999.
2. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48 (4): 477-493. doi: 10.1067/mjd.2003.2003
3. Рогинский В.В., Кузьменкова Л.О., Близиных О.П. и др. Диагностика и клиничко-морфологическая характеристика гиперплазий кровеносных сосудов у детей в челюстно-лицевой области. В: *Стоматология. Специальный выпуск к XXIX Европейскому конгрессу Ассоциации черепно-челюстно-лицевой хирургии (EACMFS 2012)*. М.; 2012: 17-27.
4. Smolinski KN, Yan AC. Hemangiomas of infancy: clinical andbiological characteristics. *Clinical Pediatrics*. 2005; 44(9): 747-766. doi: 10.1177/000992280504400902
5. Романов Д.В. *Сосудистые гиперплазии. Теория заблуждения*. 2015. URL: <http://гемангиома.рф/archives/1632>.
6. Dickinson P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol*. 2011; 28(6): 663-669. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01568.x
7. Рогинский В.В., Репина Э.А., Котлукова Н.П. и др. Тактика лечения детей с сосудистыми гиперплазиями (т.н. детскими и врожденными гемангиомами) в челюстно-лицевой области (обзор литературы и результаты собственных исследований). *Стоматология. Специальный выпуск к XXI Европейскому конгрессу Ассоциации черепно-челюстно-лицевой хирургии (EACMFS 2012)*. М.; 2012: 32-41.
8. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas

of infancy. *N Engl J Med.* 2008; 358 (24): 2649-2651. doi: 10.1056/NEJMc0708819

9. Диомидов И.А., Чернядьев С.А., Леонов А.Г., Ткаченко А.Е., Созонов А.В. Опыт лечения детей с гемангиомами в области лица и шеи с применением пропранолола. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; (4). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25046>. doi: 10.17513/spno.25046

10. Ключарева С.В., Пономарев И.В., Пушкарева А.Е. Лечение сосудистых мальформаций кожи с применением лазеров на парах меди и импульсного лазера на красителе. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018; 94(1): 67-77. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-67-77

REFERENCES

1. Ashkraft K.U., Holder T.M. *Pediatric surgery.* Vol.Vol.ume III. Trans Nevilova TK. Sanktintnkt-Peterburg: OOO RARITET-M; 1997: 400 p. (In Russ.)

2. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48(4): 477-493. doi: 10.1067/mjd.2003

3. Roginskiy VV, Kuzmenkova LO, Bliznyukov OP. et al. Diagnosis and clinical and morphological characteristics of blood vessel hyperplasia in children in the maxillofacial region. [Diagnostika i kliniko- morfologicheskaya kharakteristika giperplazii krovenosnykh sosudov u detey v chelyustno – litsevoy oblasti]. In: *Stomatologiya. Spetsial'nyy vypusk k XXI Evropeyskomu kongressu Assotsiatsii cherepno-chelyustno-litsevoy khirurgii (EACMFS 2012).* M.; 2012: 17-26. (In Russ.)

4. Smolinski KN, Yan AC. Hemangiomas of infancy: clinical andbiological characteristics. *Clin Pediatr.* 2005; 44(9): 747-766. doi: 10.1177/000992280504400902

5. Romanov DV. *Vascular hyperplasia. Theory of error.* Available fromURL: <http://гемангиома.рф/archives/1632http://гемангиома.рф/archives/1632>. (In Russ.)

6. Dickinson P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol.* 2011; 28(6): 663-669. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01568.x

7. Roginskiy VV, Repina EA, Kotlukova NP. et al. Tactics of treatment of children with vascular hyperplasia (so-called pediatric and congenital hemangiomas) in the maxillofacial region (review of literature and the results of own studies). *Stomatologiya. Spetsial'nyy vypusk k XXI Evropeyskomu kongressu Assotsiatsii cherepno-chelyustno-litsevoy khirurgii (EACMFS 2012).* M.; 2012: 32-41. (In Russ.)

8. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008; 358 (24): 2649-2651. doi: 10.1056/NEJMc0708819

9. Diomidov IA, Chernyadyev SA, Leonov AG, Tkachenko AE, Sozonov AV. The experience of management of children with infantile hemangiomas of the face and neck using propranololExperience in the treatment of children with hemangiomas on the face and neck with the use of propranolol. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* . 2016; (4). URL: <https://science-education.ru/en/article/viewid=25046>. doi: 10.17513/spno.25046. (In Russ.)

10. Klyuchareva SV, Ponomarev IV, Pushkareva AE. Therapy of skin vascular malformations using copper vapor laser and pulsed dye laser. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2018; 94 (1): 67-77. (In Russ.) doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-67-77. (In Russ.)

Сведения об авторах

Перловская Валентина Вадимовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: perlovskaya_valentinamailruperlovskaya_valentina@mail.ru <http://orcid.org/0000-0001-7625-9340>

Стальмахович Виктор Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: irk@mail.ru ORCID.org/ <http://orcid.org/0000-0002-4885-123X>

Кайгородова Ирина Николаевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением хирургии, ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», e-mail: Kaygorodova@igodkb.ru <http://orcid.org/0000-0002-2332-9285>

Стальмахович Галина Ильишна – заведующая отделением педиатрии детей до года, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» <http://orcid.org/0000-001-8942-5862>

Information about the authors

Valentina V. Perlovskaya – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pediatric Surgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: perlovskaya_valentina@mail.ru <http://orcid.org/0000-0001-7625-9340>

Viktor N. Stalmakhovich – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: stal.irk@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-4885-123X>

Irina N. Kaygorodova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Surgical Unit, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: Kaygorodova@igodkb.ru <http://orcid.org/0000-0002-2332-9285>

Galina I. Stalmakhovich – Head of the Unit of Infant Pediatrics, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital <http://orcid.org/0000-001-8942-5862>

Сравнительный анализ эндоскопических транспапиллярных вмешательств (обзор литературы)

Ринчинов В.Б.¹, Плеханов А.Н.^{2,3}

¹ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия (670031, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12, Россия); ² ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (670000, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а, Россия); ³ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Ринчинов Вячеслав Базаржапович, e-mail: Dr.Rinchinov@mail.ru

Резюме

В данной статье представлен сравнительный анализ эффективности различных эндоскопических транспапиллярных вмешательств у больных с холедохолитиазом. Установлено, что наименьшее количество осложнений достигается при использовании классической эндоскопической папиллосфинктеротомии. Однако в отдельных случаях канюляция может быть крайне затруднена (стеноз, опухоль большого сосочка двенадцатиперстной кишки, анатомические особенности большого дуоденального сосочка) или даже невозможна (вклиненный камень), а введение проводника в панкреатический проток статистически значимо увеличивает риск развития послеоперационного панкреатита. Стремление повысить частоту успеха при проведении эндоскопической папиллосфинктеротомии как с диагностической целью (для проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии при неудаче традиционной канюляции), так и с целью проведения чреспаяллярных операций закономерно привело к разработке новых нестандартных способов проведения операции эндоскопической папиллотомии, внедрению новых инструментов – проводников и управляемых канюль. Дальнейшему увеличению частоты успешных эндоскопических папиллотомий может способствовать активная тактика применения нетипичных способов проведения операции. По данным ряда авторов, классическая папиллосфинктеротомия по успешности извлечения камней из общего желчного протока сопоставима с методом эндоскопической папиллосфинктеротомии с баллонной дилатацией. Однако по количеству послеоперационных осложнений применение баллонной дилатации в извлечении холедохолитиаза было предпочтительней. Авторы отмечают, что эндоскопические методы лечения не всегда позволяют разрешить проблему холедохолитиаза, но всё же имеют неоспоримые преимущества, по сравнению с лапаротомной операцией, при которой холедохолитотомия иногда приходится расширить и выполнить дуоденотомию с трансдуоденальной папиллосфинктеротомией. По данным литературы, основными причинами летальности после эндоскопических вмешательств у больных с холедохолитиазом были: прогрессирование гнойного холангита, билиарного сепсиса, острый послеоперационный панкреатит, синдром «разгрузки».

Ключевые слова: холедохолитиаз, большой сосочек двенадцатиперстной кишки, эндоскопическая папиллосфинктеротомия

Для цитирования: Ринчинов В.Б., Плеханов А.Н. Сравнительный анализ эндоскопических транспапиллярных вмешательств (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 120-123. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.18

The Comparative Analysis of the Effectiveness of Endoscopic Transpapillary Interventions (Literature Review)

Rinchinov V.B.¹, Plekhanov A.N.^{2,3}

¹ N.A. Semashko Republic Clinical Hospital (ul. Pavlova 12, Ulan-Ude 670031, Russian Federation); ² Buryat State University (ul. Smolina 24a, Ulan-Ude 670000, Russian Federation); ³ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Vyacheslav B. Rinchinov, e-mail: Dr.Rinchinov@mail.ru

Abstract

This article presents a comparative analysis of the effectiveness of endoscopic transpapillary management in patients with choledocholithiasis. The minimal complications are achieved using classical endoscopic papillosphincterotomy. However, in some cases, cannulation can be extremely difficult (stenosis, tumor of the major duodenal papilla, the anatomical features of the major duodenal papilla) or even impossible (wedged stone), and the introduction of a guidewire into the pancreatic duct significantly increases the risk of developing postoperative pancreatitis. The desire to increase the success when performing endoscopic papillosphincterotomy with diagnostic purpose (to perform endoscopic retrograde cholangiopancreatography after failure of traditional cannulation) and for the purpose of performing transpapillary operations has naturally led to the development of new non-standard methods of endoscopic papillotomy, the introduction of new instruments – wire guides and guided cannulas. Further increase in the frequency of successful endoscopic papillotomy can be facilitated by using atypical methods of surgery. Some authors show that classical papillosphincterotomy is comparable to the method of endoscopic papillosphincterotomy with balloon dilatation in effectiveness of extracting stones from the common bile duct. However, balloon dilatation in the extraction of choledocholithiasis is preferable due to fewer postoperative complications. The authors of this article note that endoscopic management do not always solve the problem of choledocholithiasis, but still have undeniable advantages compared with the laparotomy, in which choledocholithotomy sometimes has to

be expanded, and duodenotomy with transduodenal papillosphincterotomy is conducted. Literature shows that main mortality causes after endoscopic interventions in patients with choledocholithiasis were progression of purulent cholangitis, biliary sepsis, acute postoperative pancreatitis, "discharge" syndrome.

Key words: choledocholithiasis, large papilla of the duodenum, endoscopic papillosphincterotomy

For citation: Rinchinov V.B., Plekhanov A.N. The comparative analysis of the effectiveness of endoscopic transpapillary interventions (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 120-123. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.18

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия впервые была выполнена в 1973 г., после чего началось широкое её распространение. Несмотря на то, что в настоящее время данная операция считается методом выбора при лечении больных с холедохолитиазом, в 4–28 % случаев она сопровождается неудачами, заставляющими хирурга прибегать к использованию классических оперативных подходов, которые в случае значительно выраженной механической желтухи приводят к летальности в 20 % случаев [1].

По мнению В.Ю. Ульянова [2], неудовлетворительные результаты эндоскопической папиллосфинктеротомии обусловлены трудностями (6,9 %), неудачами (4,6 %), осложнениями (16,2 %) и ошибками (4,6 %). В данном случае под трудностями понимается невозможность канюляции устья большого сосочка двенадцатиперстной кишки и контрастирования протоковых систем; под неудачами – индивидуально-типологические особенности топографии органов билиопанкреатодуоденальной зоны; под осложнениями – нарушения техники выполнения оперативных приёмов; под ошибками – отклонения от методических и тактико-технологических принципов выполнения вмешательств.

Стремление повысить частоту успеха при проведении эндоскопической папиллосфинктеротомии как с диагностической целью (для проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии при неудаче традиционной канюляции), так и с целью проведения чреспапиллярных операций закономерно привело к разработке новых нестандартных способов проведения операции эндоскопической папиллотомии, внедрению новых инструментов – проводников и управляемых канюль.

По данным В.М. Дурлештера с соавт. [3], нетипичные способы папиллосфинктеротомии позволяют добиться канюляции протоковых структур в технически сложных случаях. Частота выполнения нетипичной папиллотомии составляет около 40 %. К этому значению присоединяется частота комбинированных папиллотомий (28 %), так как выполнение их начинается с нетипичной папиллотомии. То есть доля больных, которым папиллотомии начинали нетипичным папиллотомом, составила 68 %.

Согласно данным А.И. Дронова и И.Л. Насташенко [4], осложнения эндоскопического лечения холедохолитиаза отмечались в 4,3 % наблюдений: кровотечение из папиллотомной раны – в 1,8 %, прогрессирование холангита – в 0,9 %, острый панкреатит – в 0,9 %, синдром «разгрузки» – в 0,6 %, перфорация двенадцатиперстной кишки – в 0,1 %. Летальность составила 0,8 %. Доля случаев рецидивного холедохолитиаза после радикальной эндоскопической санации желчных протоков составила 4 %. Причинами летальности после эндоскопических вмешательств у больных с холедохолитиазом были: прогрессирование гнойного холангита (эндоскопические вмешательства выполнялись при наличии уже сформировавшихся холангиогенных абсцессов печени, билиарного сепсиса, то есть на фоне токсико-септического билиарного синдрома); острый послеоперационный панкреатит; синдром «разгрузки».

И.В. Вотьев и Н.И. Богомолов [1] на 46 больных с механической желтухой и холангитом использовали различные варианты эндоскопической папиллосфинктеротомии. Канюляционным способом данное вмешательство выполнено в 87 % случаев, неканюляционным – в 5 %, комбинированным – в 8 %. В 74 % случаев декомпрессия общего желчного протока проведена одномоментно, в остальных случаях – за 2–3 исследования. Осложнения (кровотечение, перфорация, панкреатит, холангит) наблюдались в 5 % случаев, а летальность составила 0,5 %.

А.В. Гусев с соавт. [5] установили, что у 11 % прооперированных пациентов с удовлетворительными результатами, которым выполнена тотальная папиллосфинктеротомия с переходом на поперечную складку, отмечались боли после еды. Резидуальный холедохолитиаз был выявлен в 66,7 % случаев. В 11,1 % случаев причиной плохого отдалённого результата был рефлюкс-холангит. У 14,8 % пролеченных появились стриктуры общего печёночного и общего желчного протоков. В некоторых случаях (7,4 %) наблюдались рестеноз сосочка и железистый полип.

По данным К.Р. Юсиф-Заде [6], эффективность эндоскопических операций составила 92,7 %. При невозможности атравматичного канюлирования большого дуоденального сосочка авторы применяли неполную игольчатую или «pre-cut» папиллотомию. Процент осложнений составил 8,9 %. Наибольший процент осложнений (16,7 %) наблюдался при операции «pre-cut» с использованием игольчатого электрода.

Согласно данным С.В. Тарасенко с соавт. [7], с помощью эндоскопической папиллосфинктеротомии удалось добиться успешной декомпрессии терминального отдела общего желчного протока в 99,2 % случаев. Авторы выполнили ретроградные эндоскопические вмешательства у 618 больных с механической желтухой, из которых в 8 % случаев возникли различные осложнения.

А.Н. Праздников с соавт. [8] на 166 пациентах с холедохолитиазом сравнили две методики эндоскопической папиллосфинктеротомии: ретроградную ($n = 136$) и антеградную ($n = 30$). Было установлено, что в случае выполнения ретроградной эндоскопической методики хирургическая эффективность составила 79,4 %, заболеваемость и смертность – 13 % и 2 % соответственно. При выполнении антеградного подхода эти значения составили 96,7 %, 10 % и 3 % соответственно.

G. La Greca et al. [9] отмечают успешность эндоскопических операций по поводу холедохолитиаза в 69–100 % случаев. Средняя продолжительность интраоперационной эндоскопии составляет 35 минут, средний коэффициент конверсии в открытую хирургию составил 4,7 %. Летальность после выполнения данных операций составила 0,37 %.

П.В. Огородник с соавт. [10] проанализировали результаты эндоскопических транспапиллярных хирургических вмешательств у 115 пациентов, страдающих холедохолитиазом. Было отмечено, что наилучшие результаты достигаются в случае использования эндоскопической папиллосфин-

ктеротомии с механической литоэкстракцией в сочетании со спазмолитической и инфузионной терапией. Так, продолжительность операции составила $32,2 \pm 12,6$ мин, длительность стационарного лечения – $3,3 \pm 1,2$ дня, частота интраоперационных осложнений – 2,6 %.

A.O. Potarov [11] исследовал билиарный тракт у 105 пациентов после эндоскопической папиллосфинктеротомии при холедохолитиазе и папиллостенозе. В 8,6 % случаев был выявлен папиллярный рестеноз, который развился в течение первых 2 лет после операции. Основными причинами папиллярного рестеноза оказались короткий разрез большого дуоденального сосочка, папиллостеноз в анамнезе, септический холангит.

D.H. Deng et al. [12] изучили эффективность эндоскопической папиллосфинктеротомии с использованием нового игольчатого сфинктеротома. Отмечено, что применение данной операции позволило увеличить скорость канюляции желчевыводящих путей на 8,6 %, уменьшить частоту интраоперационных осложнений на 4 %. В 1 случае авторы столкнулись с изломом наконечника в главном протоке поджелудочной железы, при этом воспаления поджелудочной железы не возникло. Во время операции кровотечение возникло у 1 пациента, после операции – у 2 пациентов.

E.L. Artifon et al. [13] в клиническом исследовании на 31 пациенте с холедохолитиазом изучили эффективность баллонной дилатации с парциальной папиллосфинктеротомией. Время операции варьировало от 18 до 48 минут (30 минут). Диаметр желчного протока колебался от 4,5 до 12,8 мм (7,7 мм). У 6 (19,3 %) пациентов наблюдались осложнения: панкреатит (у 3 (19,7 %) пациентов), кровотечение (у 2 (6,4 %) пациентов), перфорация (у 1 (6,4 %) пациента).

X.D. Xu et al. [14] сравнили эффективность баллонной дилатации и парциальной папиллосфинктеротомии (основная группа) с классической папиллосфинктеротомией (контрольная группа). Время выполнения операции в основной группе больных было значительно меньше – $42,1 \pm 13,6$ мин против $47,3 \pm 11,8$ мин в контрольной группе. Общая частота ранних осложнений в основной группе пациентов составила 11 %, в контрольной – 21,1 %. Частота рецидивов холангита между двумя группами также была статистически значимо сопоставима.

Аналогичное клиническое исследование провели M.A. Omar et al. [15]. Как показали результаты, техническая эффективность баллонной дилатации с парциальной папиллосфинктеротомией была практически одинакова с таковой у классической папиллосфинктеротомии (96,7 % и 93,7 % соответственно). При этом не было выявлено статистически значимых различий по осложнениям: острый панкреатит – 4,9 % против 6,3 % случаев; незначительные кровоизлияния – 1,6 % против 6,3 % случаев; острый холангит – 3,3 % против 1,9 % случаев; рецидивирующие камни – 3,3 % против 3,2 % случаев соответственно.

T.J. Tsai et al. [16] также оценили эффективность папиллосфинктеротомии с баллонной дилатацией и без неё. В 1-й группе (с дилатацией) не было отмечено таких осложнений, как панкреатит, перфорация и кровотечение. Во 2-й группе (без дилатации) у 1 пациента возникло кровотечение после извлечения камня. Авторы выявили два независимых фактора рецидива: цирроз (коэффициент шансов 4,734; $p = 0,023$) и извлечение камня непосредственно без расширения дуоденального сосочка (коэффициент шансов 6,050; $p = 0,003$).

Как показали результаты исследований Y.K. Cheon et al. [12], при выполнении эндоскопической папиллосфинктеротомии с баллонной дилатацией интрамуральной части общего желчного протока давление в холедохе снизилось с 29,5 до 2,9 мм рт. ст., а в случае использования баллонной дилатации – с 30,4 до 6,4 мм рт. ст. Частота механической литотрипсии составила 21,4 % и 13,6 % соответственно. Послеоперационные осложнения возникли в 11,9 % и 13,6 % случаев соответственно, среди них острый панкреатит – в 7,1 % и 11,5 % случаев соответственно.

Y. Guo et al. [17] сравнили эффективность эндоскопической папиллосфинктеротомии, баллонной дилатации интрамуральной части общего желчного протока и баллонной дилатации с папиллосфинктеротомией. Как оказалось, осложнения возникли в 4,7 %, 4,7 % и 5,9 % случаев соответственно. Летальных исходов во всех исследуемых группах больных не было.

M. Okuno et al. [18] сообщили о случае повреждения общего желчного протока при выполнении баллонной дилатации с папиллосфинктеротомией. Во время операции у 80-летней женщины с множественным холедохолитиазом возникло сильное кровотечение, которое было остановлено эмболизацией. После достижения гемостаза была отмечена травма желчного протока, которая, вероятно, была причинена переместившимся камнем.

Таким образом, эндоскопические методы лечения не всегда позволяют разрешить проблему холедохолитиаза, но всё же имеют неоспоримые преимущества, по сравнению с лапаротомной операцией, при которой холедохолитотию иногда приходится расширять и выполнять дуоденотомию с трансдуоденальной папиллосфинктеротомией либо формировать билиодигистивный анастомоз, что утяжеляет состояние больного и послеоперационный период, а также удлиняет реабилитационный период пациента.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Вотьев И.В., Богомолов Н.И. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия в лечении холедохолитиаза. *Acta biomedica scientifica*. 2011; (4): 35-36.
2. Ульянов В.Ю., Ульянова Е.В. Анатомические причины неудач и осложнений чреспапиллярных эндоскопических вмешательств. *Вятский медицинский вестник*. 2007; (1): 20-21.
3. Дурлештер В.М., Габриэль С.А., Гучетль А.Я., Дынько В.Ю., Гольфанг В.В. Трудная канюляция большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Причины и возможности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 5(160): 47-54. doi: 10.25207/1608-6228-2016-5-47-54
4. Дронов А.И., Насташенко И.Л. Эндоскопические методы лечения холедохолитиаза. *Здоров'я України. Темат. номер: Хірургія. Ортопедія. Травматологія*. 2014; (1): 24-27.
5. Гусев А.В., Соловьев А.Ю., Лебедев А.К., Вахеева Ю.М., Ефимов А.В., Юшинов А.А., и др. Непосредственные и отдаленные результаты эндоскопической папиллосфинктеротомии. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (5): 67-68.
6. Юсиф-Заде К.Р. Эффективность использования эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и папиллосфинктеротомии при лечении заболеваний билиарной системы. *Новости хирургии*. 2012; 20(5): 128-131.
7. Тарасенко С.В., Брянцев Е.М., Мараховский С.Л., Копейкин А.А. Осложнения эндоскопических транспапиллярных вмешательств у больных доброкачественными заболеваниями желчных протоков. *Анналы хирургической гепатологии*. 2009; 15(1): 21-26.
8. Prazdnikov EN, Baranov GA, Zinatulin DR, Umyarov RK, Shevchenko VP, Nikolayev NM. Antegrade approach for

cholangiolithiasis complicated by mechanical jaundice. *Surgery*. 2018; (1): 21-25. doi: 10.17116/hirurgia2018121-25

9. Arezzo A, Vettoretto N, Famiglietti F, Moja L, Morino M. Laparoendoscopic rendezvous reduces perioperative morbidity and risk of pancreatitis. *Surg Endosc*. 2013; 27(4): 1055-1060. doi: 10.1007/s00464-012-2562-3

10. Огородник П.В., Дейниченко А.Г., Христюк Д.И., Бойко О.Г. Эндоскопичні транспаплярні методи лікування холедохолітіазу, спричиненого множинними конкрементами. *Клінічна хірургія*. 2012; (1): 10-13.

11. Потапов А.О. Рестенозы большого сосочка двенадцатиперстной кишки после эндоскопической папиллосфинктеротомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 2010; (10): 46-48.

12. Cheon YK, Lee TY, Kim SN, Shim CS. Impact of endoscopic papillary large-balloon dilation on sphincter of Oddi function: a prospective randomized study. *Gastrointest Endosc*. 2017; 85(4): 782-790. doi:10.1016/j.gie.2016.08.031

13. Artifon EL, Couto DS, Navarro A. Balloon-assisted sphincterotomy in patients with Billroth II gastrectomy and common bile duct stone: a new method. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009; 39(1): 19-23.

14. Xu X, Chen B, Dai J, Jian-Qing Q, Chun-Fang X. Minor endoscopic sphincterotomy followed by large balloon dilation for large choledocholith treatment. *World J Gastroenterol*. 2017; 31(23): 5739-5745. doi: 10.3748/wjg.v23.i23.5739

15. Omar MA, Abdelshafy M, Ahmed MY, Rezk AG, Taha AM, Hussein HM. Endoscopic papillary large balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for retrieval of large choledocholithiasis: a prospective randomized trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017; 27(7): 704-709. doi: 10.1089/lap.2016.0601

16. Tsai TJ, Lai KH, Lin CK, Chan HH, Wang EM, Tsai WL, et al. Role of endoscopic papillary balloon dilation in patients with recurrent bile duct stones after endoscopic sphincterotomy. *J Chin Med Assoc*. 2015; 78(1): 56-61. doi:10.1016/j.jcma.2014.08.004

17. Guo Y, Lei S, Gong W, Gu H, Li M, Liu S, et al. A Preliminary comparison of endoscopic sphincterotomy, endoscopic papillary large balloon dilation, and combination of the two in endoscopic choledocholithiasis treatment. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 2607-2612. doi: 10.12659/MSM.894158

18. Okuno M, Adachi S, Horibe Y, Ohno T, Yamauchi O, Saito K, et al. Bile duct injury and severe bleeding after endoscopic papillary large balloon dilation without sphincterotomy: a case report. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2016; 113(4): 672-679. doi: 10.11405/nisshoshi.113.672

REFERENCES

1. Votyev IV, Bogomolov NI. Endoscopic papillosphincterotomy in the treatment of choledocholithiasis. *Acta biomedica scientifica*. 2011; (4): 35-36. (In Russ.)

2. Ulyanov VYu, Ulyanova EV. Anatomical causes of failures and complications of transpapillary endoscopic surgeries. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2007; (1): 20-21. (In Russ.)

3. Durlsheter VM, Gabriel SA, Guchetl AYa, Dynko VYu, Golfang VV. Complex cannulation of major duodenal papilla. Causes and solutions. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2016; 5(160): 47-54. doi: 10.25207/1608-6228-2016-5-47-54. (In Russ.)

4. Dronov AI, Nastashenko IL. Endoscopic methods of choledocholithiasis treatment. *Zdorov'ya Ukraini. Temat. nomer: Khirurgiya. Ortopediya. Travmatologiya*. 2014; (1): 24-27. (In Russ.)

5. Gusev AV, Solovyev AYU, Lebedev AK, Vakheeva YuM, Efimov AV, Yushinov AA, et al. Immediate and remote results of endoscopic papillosphincterotomy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; (5): 67-68. (In Russ.)

6. Yusif-Zade KR. Effectiveness of endoscopic retrograde cholangiopancreatography and papillosphincterotomy in the treatment of biliary system diseases. *Novosti khirurgii*. 2012; 20(5): 128-131. (In Russ.)

7. Tarasenko SV, Bryantsev EM, Marakhovskiy SL, Kopeykin AA. Complications of endoscopic transpapillary surgeries in patients with benign biliary duct diseases. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2009; 15(1): 21-26. (In Russ.)

8. Prazdnikov EN, Baranov GA, Zinatulin DR, Umyarov RK, Shevchenko VP, Nikolayev NM. Antegrade approach for cholangiolithiasis complicated by mechanical jaundice. *Surgery*. 2018; (1): 21-25. doi: 10.17116/hirurgia2018121-25

9. Arezzo A, Vettoretto N, Famiglietti F, Moja L, Morino M. Laparoendoscopic rendezvous reduces perioperative morbidity and risk of pancreatitis. *Surg Endosc*. 2013; 27(4): 1055-1060. doi: 10.1007/s00464-012-2562-3

10. Ogorodnik PV, Deynichenko AG, Khristyuk DI, Boyko OG. Endoscopic transpapillary methods of treatment of choledocholithiasis complicated by multiple concretions. *Klinichna khirurgiya*. 2012; (1): 10-13. (In Russ.)

11. Potapov AO. Restenosis of major duodenal papilla after endoscopic papillosphincterotomy. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 2010; (10): 46-48. (In Russ.)

12. Cheon YK, Lee TY, Kim SN, Shim CS. Impact of endoscopic papillary large-balloon dilation on sphincter of Oddi function: a prospective randomized study. *Gastrointest Endosc*. 2017; 85(4): 782-790. doi:10.1016/j.gie.2016.08.031

13. Artifon EL, Couto DS, Navarro A. Balloon-assisted sphincterotomy in patients with Billroth II gastrectomy and common bile duct stone: a new method. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009; 39(1): 19-23.

14. Xu X, Chen B, Dai J, Jian-Qing Q, Chun-Fang X. Minor endoscopic sphincterotomy followed by large balloon dilation for large choledocholith treatment. *World J Gastroenterol*. 2017; 31(23): 5739-5745. doi: 10.3748/wjg.v23.i23.5739

15. Omar MA, Abdelshafy M, Ahmed MY, Rezk AG, Taha AM, Hussein HM. Endoscopic papillary large balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for retrieval of large choledocholithiasis: a prospective randomized trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017; 27(7): 704-709. doi: 10.1089/lap.2016.0601

16. Tsai TJ, Lai KH, Lin CK, Chan HH, Wang EM, Tsai WL, et al. Role of endoscopic papillary balloon dilation in patients with recurrent bile duct stones after endoscopic sphincterotomy. *J Chin Med Assoc*. 2015; 78(1): 56-61. doi:10.1016/j.jcma.2014.08.004

17. Guo Y, Lei S, Gong W, Gu H, Li M, Liu S, et al. A Preliminary comparison of endoscopic sphincterotomy, endoscopic papillary large balloon dilation, and combination of the two in endoscopic choledocholithiasis treatment. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 2607-2612. doi: 10.12659/MSM.894158

18. Okuno M, Adachi S, Horibe Y, Ohno T, Yamauchi O, Saito K, et al. Bile duct injury and severe bleeding after endoscopic papillary large balloon dilation without sphincterotomy: a case report. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2016; 113(4): 672-679. doi: 10.11405/nisshoshi.113.672

Сведения об авторах

Ринчинов Вячеслав Базаржапович – врач-эндоскопист, хирург эндоскопического отделения, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия, e-mail: Dr.Rinchinov@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-4376-9923>

Плеханов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии медицинского института, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет»; ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: plehanov.a@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-2939-8863>

Information about the authors

Vyacheslav B. Rinchinov – Endoscopist, Surgeon at the Unit of Endoscopy, N.A. Semashko Republic Clinical Hospital, e-mail: Dr.Rinchinov@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-4376-9923>

Aleksandr N. Plekhanov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Intermediate Level Surgery of the Medical Institute, Buryat State University; Leading Research Officer, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: plehanov.a@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-2939-8863>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.19

Изучение биологических свойств и пробиотического потенциала кишечных лактобацилл

Боровкова Е.А.¹, Алиева Е.В.¹, Фролова Т.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия); ² ГБУЗ СК «Кисловодская городская больница» (357700, г. Кисловодск, ул. Кутузова, 127, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Боровкова Екатерина Андреевна, e-mail: katerina_borovkova@mail.ru

Резюме

Данные о неэффективности в ряде случаев или временном положительном эффекте применения коммерческих пробиотиков привели к разработке концепции аутопробиотикотерапии, согласно которой коррекция нарушенных микробиоценозов проводится с помощью аутоштаммов индигенной нормофлоры (бифидобактерий, лактобацилл и энтерококков). Однако имеющиеся в литературе публикации об эффективности аутопробиотикотерапии немногочисленны и противоречивы.

Цель исследования: изучение биологических свойств и пробиотического потенциала кишечных лактобацилл, а также эффективности аутопробиотикотерапии на основе аутоштаммов *Lactobacillus* spp.

Методы. Биологические свойства (антибиотикорезистентность, гемолитическая, адгезивная и антагонистическая активность) изучали у 159 штаммов кишечных лактобацилл. Аутопробиотикотерапию кисломолочными заквасками на основе аутоштаммов лактобацилл для коррекции микробиоценоза толстого кишечника вследствие антибиотикотерапии проводили 78 пациентам лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) Северо-Кавказского федерального округа (СКФО).

Результаты. Индигенные штаммы лактобацилл кишечника пациентов ЛПУ СКФО характеризуются широким спектром антибиотикочувствительности, отсутствием продукции гемолизина, средней адгезивностью и высокой степенью антагонистической активности. Аутопробиотикотерапия с использованием аутоштаммов *Lactobacillus* spp. статистически значительно повышает количество лактобацилл толстого кишечника пациентов ЛПУ СКФО.

Заключение. Выявлен высокий пробиотический потенциал индигенных лактобацилл кишечника пациентов ЛПУ СКФО, обуславливающий возможность их применения в качестве эффективных аутопробиотиков. Доказана эффективность аутопробиотикотерапии кисломолочными заквасками на основе аутоштаммов *Lactobacillus* spp. в восстановлении нормального содержания лактобацилл толстого кишечника пациентов ЛПУ СКФО после применения антибиотиков широкого спектра действия.

Ключевые слова: лактобациллы кишечника, антибиотикочувствительность, адгезия, антагонизм, аутоштаммы, аутопробиотикотерапия

Для цитирования: Боровкова Е.А., Алиева Е.В., Фролова Т.В. Изучение биологических свойств и пробиотического потенциала кишечных лактобацилл. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 124-132. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.19

Biological Properties and Probiotic Potential of Intestinal Lactobacilli

Borovkova E.A.¹, Alieva E.V.¹, Frolova T.V.²

¹ Stavropol State Medical University (ul. Mira 310, Stavropol 355017, Russian Federation); ² Kislovodsk City Hospital (ul. Kutuzova 127, Kislovodsk 357700, Russian Federation)

Corresponding author: Ekaterina A. Borovkova, e-mail: katerina_borovkova@mail.ru

Abstract

Data on inefficiency in some cases or temporary positive effect of commercial probiotics led to the development of the concept of autoprobiotic therapy. According to this, the correction of disturbed microbiocenoses is carried out using autostrains of indigenous normal flora (bifidobacteria, lactobacilli and enterococci). However, publications about effectiveness of autoprobiotic therapy are few and contradictory.

The aim of the study was to investigate the biological properties and probiotic potential of intestinal lactobacilli, as well as the effectiveness of autoprobiotic therapy, based on *Lactobacillus* spp.

Methods. Biological properties (antibiotic resistance, hemolytic, adhesive and antagonistic activity) were studied in 159 strains of intestinal lactobacilli. Autoprobiotic therapy with sour-milk ferments based on lactobacilli autostrains was carried out in 78 patients of the of the North Caucasus Federal District (NCFD) hospitals to correct the microbiocenosis of the large intestine due to antibiotic therapy.

Results. The indigene strains of the intestinal lactobacilli of patients of NCFD hospitals are characterized by a wide spectrum of antibiotic sensitivity, lack of hemolysin production, medium adhesiveness and a high degree of antagonistic

activity. Autoprobiotic therapy using *Lactobacillus* spp. significantly increases the amount of lactobacilli of the large intestine of patients in hospitals of the North Caucasian Federal District.

Conclusion. A high probiotic potential of the indigenous intestinal lactobacilli is identified, which makes it possible to use them as effective autoprobiotics. The effectiveness of autoprobiotics with fermented milk starters with *Lactobacillus* spp. has been proven to restore the normal amount of intestinal lactobacilli patients after the use of broad-spectrum antibiotics.

Key words: intestinal lactobacilli, antibiotic sensitivity, adhesion, antagonism, autostrains, autoprobiotic therapy

For citation: Borovkova E.A., Alieva E.V., Frolova T.V. Biological properties and probiotic potential of intestinal lactobacilli. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 124-132. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.19

ВВЕДЕНИЕ

Пробиотики (живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благоприятное влияние на здоровье [1]) на протяжении нескольких десятилетий являются одними из основных средств коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза кишечника. Однако несмотря на всеобщее признание и широкое распространение, коммерческие пробиотики не всегда обеспечивают восстановление и поддержание оптимальных параметров кишечной микрофлоры. Недостаточная эффективность пробиотикотерапии может быть связана с бионесовместимостью пробиотического микроорганизма и резидентной микрофлоры хозяина [2]. Состав микрофлоры образует сообщества, специфичен на штаммовом уровне и строго индивидуален для каждого человека [3]. Промышленные штаммы пробиотиков являются чужеродными, они не способны колонизировать слизистую оболочку кишечника и внедряться в сформированные микробные консорциумы [4]. Установлено, что пробиотические микроорганизмы не могут длительно существовать в кишечнике конкретного индивидуума, и элиминируются вскоре после окончания их приёма [5, 6]. Неудовлетворительные результаты пробиотикотерапии также могут быть связаны с лекарственной формой пробиотика [7] и биологическими особенностями каждого пробиотического микроорганизма [2].

Кроме того, в литературе стала накапливаться информация о нежелательных последствиях приёма пробиотиков, таких как системные инфекции, негативное влияние на метаболизм, чрезмерная иммуностимуляция лимфотического аппарата кишечника, перенос генов антибиотикорезистентности [8].

Безопасность и эффективность пробиотика могут быть обеспечены путём индивидуального подбора аутопробиотического препарата, содержащего аутоштаммы микроорганизмов, выделенных из микробиоценозов конкретного человека. Предварительно отобранные и протестированные на отсутствие факторов патогенности аутоштаммы являются «собственными» для макроорганизма и формируют индивидуальный вариант его нормальной кишечной микрофлоры.

В настоящее время существуют запатентованные методики получения аутоштаммов бифидобактерий, лактобацилл и энтерококков [4, 9, 10]. Имеются работы по созданию криогенных банков симбионтной микробиоты последующим её использованием для конструирования аутопробиотиков и продуктов функционального питания [11]. Изучается эффективность аутопробиотиков в экспериментах. Так, группа специалистов ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН в ходе исследований активности пробиотических препаратов на основе аутоштаммов лактобацилл и энтерококков пришла к выводу об

эффективности коррекции дисбиотических состояний кишечника и слизистых оболочек у лиц, находящихся в изменённых условиях обитания [12].

Аутопробиотикотерапия с использованием аутоштаммов кишечных лактобацилл продемонстрировала свою эффективность у пациентов с синдромом раздражённой кишки [13].

Е.И. Ермоленко с соавт. сообщают о более быстрой (по сравнению с контрольной группой животных) коррекции экспериментального индуцированного антибиотиками дисбиоза кишечника крыс с помощью аутопробиотических штаммов *Enterococcus faecium*. К окончанию эксперимента у животных, получавших индигенные энтерококки, было полностью восстановлено количественное содержание бактерий родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* и *Enterococcus* [14].

Однако, по данным И.Ю. Чичерина с соавт., маркированные производные аутоштаммов бифидобактерий и лактобактерий, вводимые перорально подопытным животным, не приживаются в биоплёнке слизистой оболочки кишечника и элиминируются к 4-м суткам после прекращения введения. Кроме того, аутоштаммы бифидобактерий и лактобактерий практически не оказывают влияние на восстановление кишечной микробиоты подопытных животных с антибиотико-ассоциированным дисбактериозом [15].

В итоге, несмотря на высокую перспективность концепции аутопробиотикотерапии, исследования по изучению биологических свойств и пробиотического потенциала аутоштаммов индигенных микроорганизмов, а также применения аутопробиотиков в коррекции микробиоценоза кишечника в клинической практике немногочисленны и противоречивы.

В связи с этим, **целью** нашего исследования было изучение биологических свойств и пробиотического потенциала кишечных лактобацилл, а также эффективности аутопробиотикотерапии на основе аутоштаммов *Lactobacillus* spp. в коррекции микробиоценоза кишечника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе бактериологической лаборатории ГБУЗ СК «Кисловодская городская больница» г. Кисловодска. Объектом исследования служили индигенные лактобациллы пациентов, выделенные при обследовании на дисбактериоз толстого кишечника по направлению от врачей лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) Северо-Кавказского федерального округа (СКФО) в период с 2015 по 2018 гг.

Выделение, идентификацию, изучение биологических свойств и пробиотического потенциала лактобацилл толстого кишечника проводили у 159 пациентов ЛПУ СКФО разных возрастных групп (дети первого года жизни, дети старше одного года, взрослые до 60 лет). В исследование

включались пациенты, которые не получали антибактериальную терапию в течение двух предыдущих месяцев.

Коррекцию микробиоценоза толстого кишечника с помощью аутопробиотических кислоломочных заквасок на основе аутоштаммов лактобацилл проводили у 78 человек (28 мужчин и 50 женщин в возрасте от 20 до 60 лет) из общего числа обследованных на дисбактериоз пациентов. Критериями включения пациентов в группу аутопробиотикотерапии были: отсутствие антибактериальной терапии в течение двух предыдущих месяцев до первичного обследования на дисбактериоз кишечника; возраст старше 18 лет; предстоящая антибактериальная терапия согласно нозологической форме заболевания; отсутствие пробиотической терапии коммерческими препаратами.

Выделение лактобацилл производили путём посева десятикратных разведений биоматериала (10^{-4} – 10^{-10}) на пластинчатую среду Лактобакагар (ФБУН ГНЦ ПМБ, г. Оболensk) и инкубации при 39 °C в течение 48–72 ч в атмосфере, содержащей 4–10 % CO₂ и 16 % O₂. Видовую идентификацию лактобацилл проводили с помощью биохимической тест-системы API 50 CH bioMérieux (Франция).

Гемолитическую активность лактобацилл определяли на 5%-м кровяном агаре по методическим указаниям МУ 2.3.2.2789-10.2.3.2 [16].

Антибиотикорезистентность лактобацилл определяли диско-диффузным методом по МУ 2.3.2.2789-10.2.3.2 [16] с помощью индикаторных дисков с бензилпенициллином (10 Ед), ампициллином (10 мкг), цефазолином (30 мкг), цефотаксимом (30 мкг), гентамицином (10 мкг), эритромицином (15 мкг), ципрофлоксацином (5 мкг), ванкомицином (30 мкг), линкомицином (15 мкг), доксициклином (30 мкг), хлорамфениколом (30 мкг) и меропенемом (10 мкг) (НИЦФ, г. Санкт-Петербург). Штаммы лактобацилл относили к одной из трёх категорий: чувствительные (S), умеренно-резистентные (I) или резистентные (R) к антибактериальному препарату, – в соответствии с числовым значением диаметра зоны задержки роста.

Адгезивные свойства лактобацилл определяли по методике В.И. Брилиса [17] на эритроцитах человека 0 (I) группы Rh+. Адгезивную активность оценивали под световым микроскопом, подсчитывая средний показатель адгезии (СПА), т. е. среднее количество микробов, прикрепившихся к одному эритроциту при подсчёте не менее 50 эритроцитов, учитывая не более 5 эритроцитов в одном поле зрения. Адгезивную активность считали нулевой при СПА = 0–0,99; низкой – при СПА = 1,0–1,99; средней – при СПА = 2,0–3,99; высокой – при СПА > 4,0 [18].

Антагонистическую активность лактобацилл определяли методом отсроченного антагонизма с помощью двухслойного агара [16]. Использовали тест-культуры *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. typhimurium* ATCC 14028 и *S. sonnei* «S-форм», полученные из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов ГКПМ-Оболensk. К слабым антагонистам относили штаммы лактобацилл, метаболиты которых образовывали зоны задержки роста тест-культур от 10 до 15 мм, к средним – от 16 до 20 мм, к сильным – более 20 мм.

Аутопробиотикотерапию проводили с помощью кислоломочных заквасок на основе аутоштаммов лактобацилл индивидуально для каждого пациента. Закваску готовили путём внесения монокультуры лактобацилл в простерилизованное кипячением и охлаждённое до 36 ± 5 °C коровье молоко и инкубации в течение 48–72 часов

при 36 ± 5 °C. Каждую партию готовых заквасок проверяли на отсутствие контаминации посторонней микрофлорой, а также на количество жизнеспособных лактобацилл, содержание которых во всех образцах было не менее 10⁷ КОЕ/мл продукта. Пациенты принимали кислоломочную закваску внутрь по 60 мл 2–3 раза в день через 30 мин после приёма пищи в течение 14 дней. Для оценки эффективности аутопробиотикотерапии определяли количество лактобацилл толстого кишечника пациентов до начала приёма антибиотиков, после окончания антибактериальной терапии, на следующие сутки после окончания аутопробиотикотерапии, а также спустя 3 месяца после приёма аутопробиотиков.

Все этапы исследования осуществлялись по согласованию с этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. У всех лиц получено информированное согласие на сбор и обработку материала, а также на аутопробиотикотерапию.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы MS Excel 2007 (Microsoft Inc., США). Данные представляли в виде абсолютных величин и процентных долей, а также средней арифметической (M) и ошибки средней (m). Статистическую значимость различий изучаемых биологических свойств между отдельными видами лактобацилл оценивали с использованием критерия Краскела – Уоллиса. Статистическую значимость динамики количества лактобацилл в толстом кишечнике пациентов до начала приёма антибиотиков, после окончания антибактериальной терапии, после аутопробиотикотерапии, а также спустя 3 месяца после приёма аутопробиотиков оценивали с помощью критерия Уилкоксона. Результаты считали статистически значимыми при p ≤ 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Биологические свойства и пробиотический потенциал кишечных лактобацилл пациентов ЛПУ СКФО

За период с января 2015 по июнь 2018 гг. у пациентов медицинских учреждений СКФО разных возрастных групп нами было выделено 159 штаммов кишечных лактобацилл. По результатам биохимической идентификации лактобациллы толстого кишечника детей первого года жизни представлены видами *L. rhamnosus* (86 %) и *L. paracasei* (14 %); детей старше одного года – *L. rhamnosus* (56 %), *L. plantarum* (31 %) и *L. paracasei* (13 %); взрослых до 60 лет – *L. rhamnosus* (42 %), *L. plantarum* (25 %), *L. paracasei* (18 %), *L. fermentum* (8 %), *L. brevis* (7 %). Всего идентифицировано: *L. rhamnosus* – 83 штамма (52 %), *L. plantarum* – 38 штаммов (24 %), *L. paracasei* – 25 штаммов (16 %), *L. fermentum* – 7 штаммов (5 %), *L. brevis* – 6 штаммов (3 %).

Таким образом, выделенные аэротолерантные штаммы лактобацилл, способные к культивированию в лабораторных условиях, принадлежат к видам, которые, по мнению отечественных и зарубежных авторов, являются преобладающими в гастроинтестинальном микробиоме человека [19, 20, 21].

С целью исследования безопасности лактобацилл мы определяли фенотипический профиль чувствительности/резистентности штаммов к основным применяемым в медицине антимикробным препаратам. По результатам нашего исследования штаммы кишечных лактобацилл в

100 % случаев были чувствительны к бензилпенициллину, ампициллину, эритромицину, доксициклину и хлорамфениколу, проявляя при этом абсолютную (100 % штаммов) резистентность к гентамицину и ванкомицину. Степень чувствительности лактобацилл к другим антибиотикам варьировала. Так, большинство изолятов были чувствительны к цефазолину (58 %), цефотаксиму (95 %), меропенему (70 %) и линкомицину (67 %). К ципрофлоксацину лишь 35 % культур проявили умеренную резистентность, остальные штаммы лактобацилл (65 %) оказались резистентными к данному препарату (рис. 1).

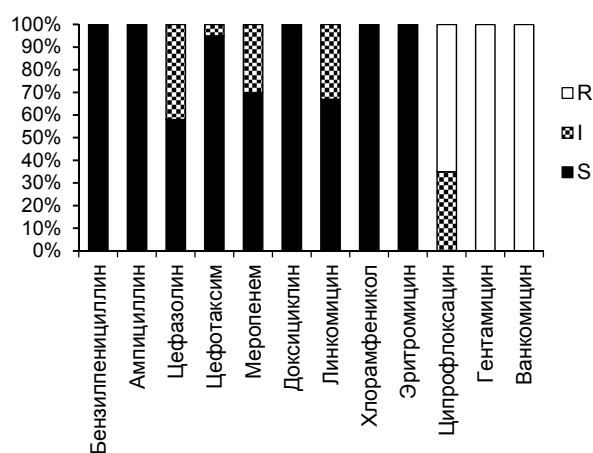


Рис. 1. Чувствительность лактобацилл к антимикробным препаратам.

Fig. 1. Sensitivity of lactobacilli to the antimicrobial agents.

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными, согласно которым лактобациллы обычно чувствительны к ингибиторам синтеза клеточной стенки, демонстрируя более высокую чувствительность к пенициллинам и меньшую – к цефалоспорином [22, 23], а также широко распространённую резистентность к ван-

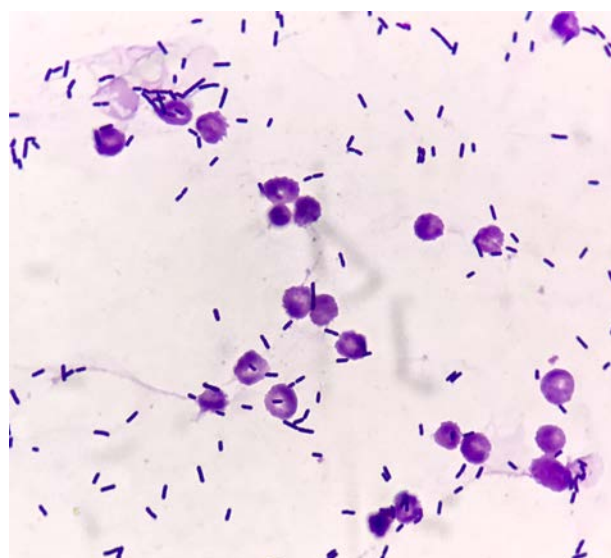
комицину [24, 25]. Ингибирующий эффект на лактобациллы оказывают даже низкие концентрации ингибиторов синтеза белка (хлорамфеникол, макролиды, линкозамиды, тетрациклины). Однако лактобациллы, как правило, устойчивы к ципрофлоксацину и высокоустойчивы к аминогликозидам [22, 23]. Резистентность к последним считается природной и связывается с отсутствием цитохромной системы транспорта электронов, обеспечивающего взаимодействие с этими антибиотиками [26, 27].

Чувствительность/устойчивость к антибиотикам является объективным показателем генотипических и фенотипических особенностей конкретного микроорганизма [28]. Абсолютная чувствительность индигенных лактобацилл к ампициллину, доксициклину и эритромицину свидетельствует об отсутствии генов антибиотикорезистентности у данных штаммов, что делает их безопасными для потенциального применения в качестве аутопробиотиков.

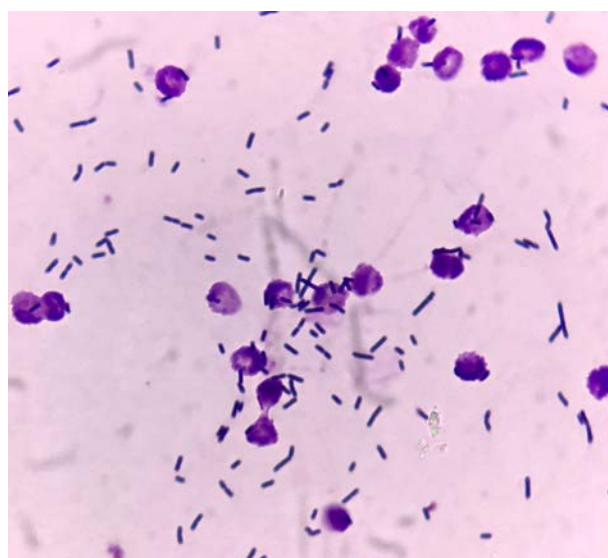
Другим методом исследования безопасности лактобацилл в тестах *in vitro* является определение гемолитической активности штаммов, так как продукция гемолизинов считается фактором патогенности. Через 24 часа культивирования на 5%-м кровяном агаре не было отмечено видимой зоны гемолиза вокруг колоний лактобацилл ни у одного из исследуемых 159 штаммов.

Основными биологическими свойствами бактерий рода *Lactobacillus*, позволяющими им колонизировать различные биотопы организма человека и животных и успешно конкурировать с другими представителями микробного биоценоза, являются адгезивная и антагонистическая активность [29]. Изучение этих свойств необходимо для прогнозирования пробиотического эффекта лактобацилл на кишечный микробиоценоз конкретного индивидуума.

При исследовании адгезивной активности 159 штаммов кишечных лактобацилл выявлено, что средний показатель адгезии колебался от $0,88 \pm 0,15$ до $5,20 \pm 0,16$ и в среднем составил $3,07 \pm 0,15$. Большинство штаммов в выборке (76 %) проявило среднюю адгезивную активность,



а



б

Рис. 2. Адгезия клеток *Lactobacillus* spp. к эритроцитам. Световая микроскопия. Об. 100, ок. 10. а – адгезия *L. rhamnosus* (штамм № 77); б – адгезия *L. paracasei* (штамм № 87).

Fig. 2. Adhesion of *Lactobacillus* spp. cells to the red blood cells. Light microscopy. Lens 100, eyepiece 10. а – adhesion of *L. rhamnosus* (strain N 77); б – adhesion of *L. paracasei* (strain N 87).

СПА составил $3,01 \pm 0,03$. Высокоадгезивными к эритроцитам оказались 21 % штаммов лактобацилл, СПА составил $4,76 \pm 0,06$. Лишь небольшое число штаммов лактобацилл (3 %) имело низкий показатель адгезии, СПА составил $1,26 \pm 0,07$. При этом СПА *L. rhamnosus* был в пределах от $0,88 \pm 0,15$ до $5,04 \pm 0,24$ и в среднем составил $3,1 \pm 0,20$; СПА *L. plantarum* – от $1,04 \pm 0,12$ до $5,20 \pm 0,16$, в среднем – $3,24 \pm 0,36$; СПА *L. paracasei* – от $2,04 \pm 0,11$ до $4,92 \pm 0,20$, в среднем – $2,92 \pm 0,37$; СПА *L. fermentum* – от $2,56 \pm 0,14$ до $3,84 \pm 0,12$, в среднем – $3,12 \pm 0,38$; СПА *L. brevis* – от $2,64 \pm 0,09$ до $3,72 \pm 0,12$, в среднем – $3,05 \pm 0,04$.

Микрофотографии лактобацилл, адгезированных к поверхности эритроцитов, представлены на рисунке 2.

Видовая принадлежность штаммов не влияла на степень адгезии лактобацилл к эритроцитам. Дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса не выявил статистически значимых различий СПА у представителей разных видов лактобацилл ($p = 0,90836$). Адгезивность микроорганизмов зависит от множества факторов, и по сути своей это штаммовый признак, поскольку может меняться в зависимости не столько от вида, сколько от происхождения штамма [30]. Все изученные нами штаммы выделены из микробиоценоза толстого кишечника, что, возможно, объясняет схожесть биологических свойств разных видов лактобацилл.

Ещё одним важным биологическим свойством лактобацилл является антагонистическая активность в отношении грамположительных и грамотрицательных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. По результатам исследования антагонизма кишечных лактобацилл к тест-культурам микроорганизмов выявлено, что большая часть из общего числа исследуемых штаммов обладала антагонистической активностью в отношении всех индикаторных культур. Так, все штаммы лактобацилл (100 %) проявляли сильную степень антагонизма в отношении *P. aeruginosa*, 96 % штаммов лактобацилл – в отношении *S. sonnei*, 86 % – в отношении *E. coli*, 65 % – в отношении *S. aureus*, 59 % – в отношении *S. typhimurium*.

При этом диаметр зоны задержки роста *P. aeruginosa* ATCC 27853, образованный метаболитами *L. rhamnosus*, составлял в среднем $42 \pm 1,8$ мм, *L. plantarum* – $41 \pm 2,1$ мм, *L. fermentum* – $38 \pm 1,0$ мм, *L. paracasei* – $37 \pm 3,0$ мм, *L. brevis* – $32 \pm 2,6$ мм.

Сильными бактерицидными свойствами в отношении *S. sonnei* «S-форм» обладали 96 % штаммов *L. rhamnosus* и все штаммы (100 %) *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. fermentum* и *L. brevis*. Зона задержки роста тест-культуры, которую образовывали метаболиты *L. rhamnosus*, в среднем составила $32 \pm 1,1$ мм, *L. plantarum* – $32 \pm 1,9$ мм, *L. paracasei* – $29 \pm 1,5$ мм, *L. fermentum* – $29 \pm 0,5$ мм, *L. brevis* – $27 \pm 0,7$ мм.

100 % штаммов *L. rhamnosus*, *L. plantarum* и *L. fermentum*, 83 % штаммов *L. paracasei* и 67 % штаммов *L. brevis* проявляли сильный антагонизм к *E. coli* ATCC 25922. Зона задержки роста тест-культуры, которую образовывали метаболиты *L. rhamnosus*, в среднем составила $32 \pm 1,3$ мм, *L. plantarum* – $31 \pm 2,0$ мм, *L. fermentum*, *L. paracasei* – $30 \pm 2,0$ мм, *L. brevis* – $35 \pm 1,2$ мм.

Сильное подавление роста *S. aureus* ATCC 25923 вызывало 83 % штаммов *L. plantarum*, 75 % штаммов *L. rhamnosus*, 67 % штаммов *L. fermentum* и *L. brevis*, 66 % штаммов *L. paracasei*. Диаметр зоны задержки роста тест-культуры над бляшками с лактобациллами составлял в среднем $28 \pm 1,2$ мм для *L. rhamnosus*, $26 \pm 1,6$ мм – для *L. plantarum*, $24 \pm 0,6$ мм – для *L. paracasei* и *L. brevis*, $24 \pm 0,4$ мм – для *L. fermentum*.

100 % штаммов *L. paracasei*, 79 % штаммов *L. plantarum*, 67 % штаммов *L. fermentum*, 55 % штаммов *L. rhamnosus* и 50 % штаммов *L. brevis* обладали сильной степенью антагонистической активности по отношению к *S. typhimurium* ATCC 14028. Задержка роста тест-культуры под влиянием *L. paracasei* в среднем составила $29 \pm 2,4$ мм, под влиянием *L. brevis* – $2,9 \pm 2,0$ мм, под влиянием *L. plantarum* – $29 \pm 1,6$ мм, под влиянием *L. fermentum* – $29 \pm 0,5$ мм, под влиянием *L. rhamnosus* – $27 \pm 1,2$ мм.



Рис. 3. Антагонизм *Lactobacillus* spp. к *S. typhimurium* ATCC 14028 (штаммы *L. rhamnosus*: ОДс, № 425, № 357; штаммы *L. plantarum*: № 184, № 201; штамм *L. paracasei* № 123).

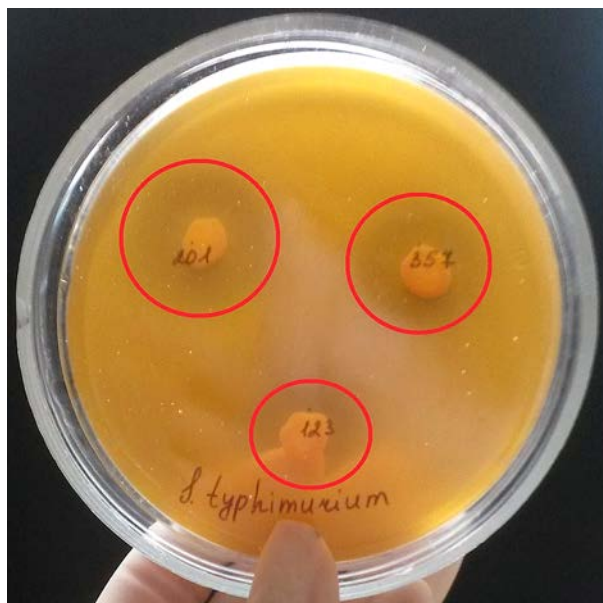


Fig. 3. Antagonism of *Lactobacillus* spp. to *S. typhimurium* ATCC 14028 (*L. rhamnosus* strains: ОДс, N 425, N 357; *L. plantarum* strains: N 184, N 201; *L. paracasei* strain N 123).

Видовая принадлежность штаммов лактобацилл не влияла на степень их антагонизма в отношении анализируемых тест-культур (рис. 3). Статистика Краскела – Уоллиса не выявила статистически значимых различий между средними значениями диаметров зон задержки роста тест-культур под влиянием разных видов лактобацилл (при $p \leq 0,05$).

В результате изучения биологических свойств индигенных лактобацилл толстого кишечника пациентов ЛПУ СКФО разных возрастных групп выявлен широкий спектр чувствительности к наиболее часто применяемым в клинической практике антибиотикам (бензилпенициллину, ампициллину, эритромицину, доксициклину, кларитромицину, цефазолину, цефотаксиму, меропенему и клиндамицину), а также отсутствие фенотипических признаков, ассоциированных с синтезом ферментов агрессии (гемолизина), что определяет их потенциальную безопасность. Большинство штаммов лактобацилл обладали средней степенью адгезивной активности к эритроцитам человека и высокой степенью антагонизма в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, что будет способствовать их приживаемости в кишечнике и обеспечению колонизационной резистентности.

Аутопробиотикотерапия микробиологических нарушений толстого кишечника

Для изучения эффективности аутопробиотикотерапии в восстановлении нормофлоры кишечника после применения антибиотиков была сформирована группа из 78 человек из общего числа пациентов, принимавших участие в нашем исследовании.

Согласно дизайну исследования, каждому пациенту до начала антибактериальной терапии был проведён анализ кала на дисбактериоз с целью выявления возможной степени микробиологического нарушения микрофлоры толстого кишечника, а также для выделения и изучения биологических свойств и пробиотического потенциала аутоштаммов лактобацилл.

При первичном обследовании пациентов на дисбактериоз толстого кишечника мы выявили разные степени микробиологических нарушений микрофлоры. В связи с этим пациентов разделили на три группы: группа «Нормобиоценоз» – 24 человека (31 %); группа «Дисбактериоз

I степени» – 18 человек (23 %); группа «Дисбактериоз II степени» – 36 человек (46 %). Исходное количество лактобацилл толстого кишечника в группе «Нормобиоценоз» составляло в среднем $7,66 \pm 0,44$ lg КОЕ/г, в группе «Дисбактериоз I степени» – $6,85 \pm 0,12$ lg КОЕ/г, в группе «Дисбактериоз II степени» – $5,78 \pm 0,57$ lg КОЕ/г.

Далее пациентам анализируемых групп предстояла терапия основного заболевания с использованием стандартных схем и режимов приёма антибиотиков (рис. 4).

После применения антибиотиков количество лактобацилл толстого кишечника статистически значимо снизилось: до $6,06 \pm 0,95$ lg КОЕ/г ($p = 0,005$) в группе «Нормобиоценоз» и до $5,99 \pm 0,96$ lg КОЕ/г ($p = 0,019$) – в группе «Дисбактериоз I степени». В группе «Дисбактериоз II степени» количество лактобацилл имело тенденцию к снижению до $5,65 \pm 0,57$ lg КОЕ/г ($p = 0,089$).

По завершении курса приёма антибактериальных препаратов пациентам была предложена аутопробиотикотерапия кисломолочными заквасками на основе индигенных лактобацилл. Каждый аутоштамм лактобацилл, выбранный в качестве стартовой культуры для заквашивания молока, был идентифицирован до вида, проверен на отсутствие гемолитической активности, изучен на антибиотикорезистентность к наиболее часто используемым в клинической практике антимикробным препаратам, а также исследован на адгезивную и антагонистическую активность. Аутоштаммы лактобацилл, использованные для заквашивания молока, принадлежали к видам *L. rhamnosus* (43 аутоштамма (55 %)), *L. plantarum* (23 аутоштамма (30 %)), *L. paracasei* (12 аутоштаммов (15 %)).

После курса аутопробиотических кисломолочных заквасок количество лактобацилл толстого кишечника статистически значимо увеличилось до $7,2 \pm 0,82$ lg КОЕ/г ($p = 0,046$) в группе пациентов «Нормобиоценоз», до $7,18 \pm 0,3$ lg КОЕ/г ($p = 0,042$) – в группе пациентов «Дисбактериоз I степени» и до $7,1 \pm 0,96$ lg КОЕ/г ($p = 0,002$) – в группе пациентов «Дисбактериоз II степени».

С целью контроля приживаемости индигенных лактобацилл тем же пациентам было предложено сдать кал на дисбактериоз кишечника спустя 3 месяца после окончания аутопробиотикотерапии. Обязательным условием данного этапа было отсутствие приёма

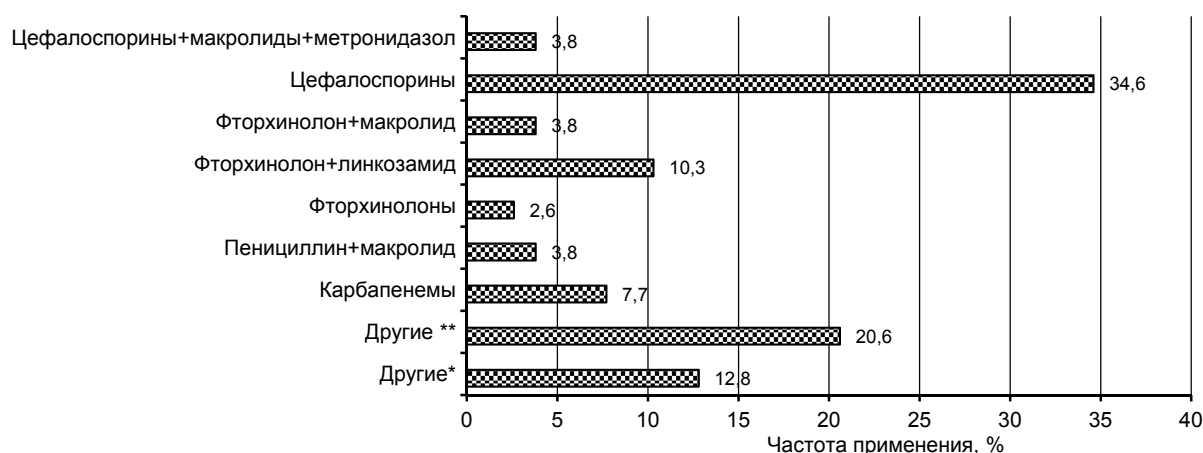


Рис. 4. Схемы антибактериальной терапии пациентов СКФО: * – ингибиторозащищенные пенициллины; ** – ингибиторозащищенные пенициллины + цефалоспорины.

Fig. 4. Scheme of the patients' antibacterial therapy. * – inhibitory penicillins; ** – inhibitory penicillins + cephalosporins.

антимикробных препаратов в течение указанного срока. Статистически значимого изменения количества индигенных лактобацилл толстого кишечника как в сторону его увеличения, так и в сторону уменьшения во всех анализируемых группах пациентов отмечено не было. Количество лактобацилл в группе пациентов «Нормобиоценоз» определялось в среднем на уровне $7,26 \pm 0,08 \lg \text{ КОЕ/г}$ ($p = 0,062$); в группе «Дисбактериоз I степени» – $7,36 \pm 0,08 \lg \text{ КОЕ/г}$ ($p = 0,098$); в группе «Дисбактериоз II степени» – $7,75 \pm 0,60 \lg \text{ КОЕ/г}$ ($p = 0,053$).

Таким образом, в ходе наблюдений за количеством кишечных лактобацилл пациентов групп «Нормобиоценоз», «Дисбактериоз I степени» и «Дисбактериоз II степени» до начала приёма антибиотиков, после окончания антибактериальной терапии, а также после приёма аутопробиотиков мы выявили статистически значимую динамику этого показателя. Вследствие антибактериальной терапии произошло существенное снижение количества лактобацилл во всех анализируемых группах пациентов. Аутопробиотикотерапия не только повысила содержание лактобацилл до значений нормы, но и стабилизировала этот показатель также у пациентов всех групп. Контрольные исследования не выявили снижения содержания лактобацилл в толстом кишечнике спустя 3 месяца после окончания приёма аутопробиотика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования биологических свойств индигенных лактобацилл кишечника выявили достаточно высокий пробиотический потенциал, обуславливающий возможность их применения в качестве эффективного аутопробиотика в коррекции индуцированных антибиотиками микробиологических нарушений кишечника.

Аутопробиотикотерапия кисломолочными заквасками на основе аутоштаммов *Lactobacillus* spp. статистически значимо повышала количество лактобацилл толстого кишечника пациентов ЛПУ СКФО, принимавших антибактериальные препараты.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. In: *FAO/WHO. Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria*. Cordoba, Argentina; 2001: 1–34. URL: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics/pdf.
2. Глушанова Н.А., Блинов А.И. О причинах недостаточной эффективности пробиотикотерапии. *Acta biomedica scientifica*. 2004; (1-3): 48-51.
3. Ткаченко Е.И., Суворов А.Н. *Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению*. СПб.: СпецЛит; 2007.
4. Способ получения персонализированного аутопробиотического продукта и способ лечения синдрома раздраженного кишечника с использованием этого продукта: Пат. № 2546253 Рос. Федерация; МПК C12N 1/20 (2006.01), C12Q 1/68 (2006.01), A61K 35/74 (2015.01), A23C 9/123 (2006.01) / Симаненков В.И., Суворов А.Н., Соловьева О.И.; патентообладатели Симаненков В.И., Суворов А.Н. – № 2013120765/10; заявл. 25.04.2013; опубл. 10.04.2015. – Бюл. № 10.
5. Коршунов В.М., Смеянов В.В., Ефимов Б.А. Рациональные подходы к коррекции микрофлоры кишечника. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1996; (2): 60–65.

6. Lin JHC, Savage DC. Genetic transformation of rifampicins resistance in *Lactobacillus acidophilus*. *J Gen Microbiol*. 1986; 132(8): 2107-2111.
7. Глушанова Н.А. Колонизация кишечника лиофилизированными и жидкими препаратами гетеропробиотических лактобацилл (экспериментальное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2004; (1-1): 177-183.
8. Андреева И.В. Доказательное обоснование применения пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ. *Медицинский совет*. 2007; (3): 60-63.
9. Способ получения аутопробиотика, содержащего живые бифидобактерии и лактобактерии: Пат. № 2139070 Рос. Федерация; МПК A61K 35/74 (1995.01), C12N 1/20 (1995.01) / Шендеров Б.А., Манвелова М.А.; заявитель и патентообладатель Шендеров Б.А. – № 99105814/13; заявл. 31.03.1999; опубл. 10.10.1999.
10. Способ получения аутопробиотика на основе *Enterococcus faecium*, представителя индигенной микрофлоры кишечника хозяина: Пат. № 2460778 Рос. Федерация; МПК C12N 1/20 (2006.01), A61K 35/74 (2006.01), A23C 9/127 (2006.01) / Суворов А.Н., Симаненков В.И., Сундукова З.Р., Ермоленко Е.И., Цапиева А.Н., Донец В.Н., Соловьева О.И.; патентообладатели Суворов А.Н., Симаненков В.И. – № 2010154822/10; заявл. 30.12.2010; опубл. 10.09.2012. – Бюл. № 25.
11. Способ получения банка аутохтонных штаммов микроорганизмов для восстановления кишечного микробиоценоза человека: Пат. № 2126043 Рос. Федерация; МПК C12N 1/20 (1995.01), A61K 35/74 (1995.01) / Хачатрян А.П., Хачатрян Р.Г.; заявители и патентообладатели Хачатрян А.П., Хачатрян Р.Г. – № 97112279/13; заявл. 29.07.1997; опубл. 10.02.1999.
12. Ильин В.К., Суворов А.Н., Кирихина Н.В., Усанова Н.А., Старкова Л.В., Бояринцев В.В., и др. Аутопробиотики как средство профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний у человека в искусственной среде обитания. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013; 68(2): 56–62.
13. Ермоленко Е.И., Симаненков В.И., Донец В.Н., Суворов А.Н., Сундукова З.Р. Опыт экспериментального и доклинического изучения аутопробиотиков. *Материалы Всероссийской конференции гастроэнтерологов юго-западного региона*. Ростов-на-Дону; 2009: 83–87.
14. Ермоленко Е.И., Ерофеев Н.П., Захарова Л.Б., Парийская Е.Н., Котылева М.П., Крамская Т.А., и др. Влияние индигенных энтерококков на микробиоту. Особенности двигательной функции толстой кишки при экспериментальном дисбиозе. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2016; 11(2): 769–781.
15. Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А., Гаврилов К.Е., Шабалина М.Р., Дармов И.В. Аутопробиотикотерапия. *Журнал инфектологии*. 2013; 5(4): 43–54. doi: 10.22625/2072-6732-2013-5-4-43-54
16. Методические указания по санитарно-эпидемиологической оценке безопасности и функционального потенциала пробиотических микроорганизмов, используемых для производства пищевых продуктов: МУ 2.3.2.789-10. М.; 2011.
17. Брилис В.И., Брилене Т.А., Ленцнер Х.П., Ленцнер А.А. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов. *Лабораторное дело*. 1986. (4): 210–212.
18. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Система предрегистрационного доклинического изучения безопасности препаратов. Отбор, проверка и хранение производственных штаммов, используемых при производстве пробиотиков: методические указания МУК 4.2.2602-10.4.2. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2010.
19. Ленцнер А.А., Ленцнер Х.П., Микельсаар М.Э., Тюри М.Э., Брилене Т.А., Брилис В.И. Лактофлора и колонизационная резистентность. *Антибиотики и медицинская биотехнология*. 1987; 32(3): 173–179.
20. Heilig HG, Zoetendal EG, Vaughan EE, Marteau P, Akkermans AD, de Vos WM. Molecular diversity of *Lactobacillus* spp.

and other lactic acid bacteria in the human intestine as determined by specific amplification of 16S ribosomal DNA. *Appl Environ Microbiol.* 2002; 68(1): 114-123. doi: 10.1128/AEM.68.1.114-123.2002

21. Walter J. The microecology of lactobacilli in the gastrointestinal tract. In: Tannock GW. (ed.). *Probiotics & Prebiotics: Scientific Aspects*. United Kingdom, Norfolk: Caister Academic Press; 2005: 51-82.

22. Goldstein EJC, Tyrrell KL, Citron DM. Lactobacillus species: Taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(S2): S98-S107. doi: 10.1093/cid/civ072

23. Gueimonde M, Sánchez B, de Los Reyes-Gavilán C, Margolles A. Antibiotic resistance in probiotic bacteria. *Front Microbiol.* 2013; 4: 202. doi: 10.3389/fmicb.2013.00202

24. Charteris WP, Kelly PM, Morelli L, Collins JK. Antibiotic susceptibility of potentially probiotic *Lactobacillus* species. *J Food Prot.* 1998; 61(12): 1636-1643.

25. Holliman RE, Bone GP. Vancomycin resistance of clinical isolates of lactobacilli. *J Infect.* 1988; 16(3): 279-283.

26. Charteris WP, Kelly PM, Morelli L, Collins JK. Gradient diffusion antibiotic susceptibility testing of potentially probiotic lactobacilli. *J Food Prot.* 2001; 64(12): 2007-2014.

27. Condon S. Aerobic metabolism of lactic acid bacteria. *Ir J Food Sci Technol.* 1983; 7(1): 15-25.

28. Онищенко Г.Г., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С., Поспелова В.В. Иммунобиологические препараты, перспективы применения в инфектологии. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2002.

29. Соловьева И.В., Точилина А.Г., Белова И.В., Новикова Н.А., Иванова Т.П. Биологические свойства лактобацилл. Перспективы использования в лабораториях Роспотребнадзора экспресс-методов амплификации нуклеиновых кислот (Манк) при контроле качества пищевых продуктов, БАД к пище, лекарственных форм, содержащих лактобациллы. *Журнал МедиАль.* 2014; (2): 29-44.

30. Оришак Е.А., Нилова Л.Ю., Авалуева Е.Б., Бойцов А.Г., Ильинская С.Л. Изучение адгезивности при диагностике дисбиозов. *Клинико-лабораторный консилуим.* 2010; (1): 49-57.

REFERENCES

1. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. In: FAO/WHO. *Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria*. Cordoba, Argentina; 2001: 1-34. URL: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics/pdf.

2. Glushanova NA, Blinov AI. On the causes of insufficient effectiveness of probiotic therapy. *Acta biomedica scientifica.* 2004; (1-3): 48-51. (In Russ.)

3. Tkachenko EI, Suvorov AN. *Intestinal dysbiosis. Guidelines on the diagnosis and treatment*. SPb.: SpetsLit; 2007. (In Russ.)

4. Simanenko VI, Suvorov AN, Solovyeva OI. *Method of production of patient-specific autologous probiotic food and method of treatment of irritable bowel syndrome using this food*: Patent N 2546253 of the Russian Federation. 2015; (10). (In Russ.)

5. Korshunov VM, Smeyanov VV, Efimov BA. Management approaches to the correction of intestinal microflora. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 1996; (2): 60-65. (In Russ.)

6. Lin JHC, Savage DC. Genetic transformation of rifampicins resistance in *Lactobacillus acidophilus*. *J Gen Microbiol.* 1986; 132(8): 2107-2111.

7. Glushanova NA. Intestinal colonization by lyophilized and liquid preparations of heteroprobiotic lactobacilli (experimental research). *Acta biomedica scientifica.* 2004; (1-1): 177-183. (In Russ.)

8. Andreyeva IV. Evidence-based grounding for using probiotics for treatment and prevention of gastrointestinal tract diseases. *Meditsinskiy sovet.* 2007; (3): 60-63. (In Russ.)

9. Shenderov BA, Manvelova MA. *Method of production of autologous probiotic containing living bifidobacterium and lactobacterium*: Patent N 2139070 of the Russian Federation. 1999. (In Russ.)

10. Suvorov AN, Simanenko VI, Sundukova ZR, Ermolenko EI, Tsapieva AN, Donets VN, Solovyeva OI. *Method of production of*

autologous probiotic on the basis of Enterococcus faecium, a form of indigenous intestinal microflora of host: Patent N 2460778 of the Russian Federation. 2012. (25). (In Russ.)

11. Khachatryan AP, Khachatryan RG. *Method of forming the bank of autochthonous strains of microorganisms for the recovery of human intestinal microbiocenosis*: Patent N 2126043 of the Russian Federation. 1999. (In Russ.)

12. Ilyin VK, Suvorov AN, Kiryukhina NV, Usanova NA, Starkova LV, Boyarintsev VV, et al. Autologous probiotics as a method of prevention of infectious and inflammatory diseases in human in artificial habitat. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2013; 68(2): 56-62. (In Russ.)

13. Ermolenko EI, Simanenko VI, Donets VN, Suvorov AN, Sundukova ZR. Experimental and preclinical studying autologous probiotics. *Materialy Vserossiyskoy konferentsii gastroenterologov yugo-zapadnogo regiona*. Rostov-na-Donu; 2009: 83-87. (In Russ.)

14. Ermoleno EI, Erofeev NP, Zakharova LB, Pariyskaya EN, Kotyleva MP, Kramskaya TA, et al. Effect of indigenous enterococcus on microbiota. Features of colon motor function in experimental dysbiosis. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya.* 2016; 11(2): 769-781. (In Russ.)

15. Chicherin IYu, Pogorelskiy IP, Lundovskikh IP, Gavrilov KE, Shabalina MR, Darmov IV. Autologous probiotic therapy. *Zhurnal infektsologii.* 2013; 5(4): 43-54. doi: 10.22625/2072-6732-2013-5-4-43-54. (In Russ.)

16. *Guidelines on sanitary and epidemiological assessment of safety and functional potential of probiotic microorganisms used for food production*: MU 2.3.2.2789-10. M.; 2011. (In Russ.)

17. Brilis VI, Brilene TA, Lentsner KhP, Lentsner AA. Method of studying the adhesive process of microorganisms. *Laboratornoe delo.* 1986. (4): 210-212. (In Russ.)

18. *Methods of control. Biological and microbiological factors. System of pre-approval preclinical study of preparation safety. Selection, verification and storage of production strains used for production of probiotics: guidelines* MUK 4.2.2602-10.4.2. M.: Federal'nyy tsentr Gossanepidnadzora Minzdrava Rossii; 2010. (In Russ.)

19. Lentsner AA, Lentsner KhP, Mikelsaar ME, Tyuri ME, Brilene TA, Brilis VI. Lactic flora and colonization resistance. *Antibiotiki i meditsinskaya biotekhnologiya.* 1987; 32(3): 173-179. (In Russ.)

20. Heilig HG, Zoetendal EG, Vaughan EE, Marteau P, Akkermans AD, de Vos WM. Molecular diversity of *Lactobacillus* spp. and other lactic acid bacteria in the human intestine as determined by specific amplification of 16S ribosomal DNA. *Appl Environ Microbiol.* 2002; 68(1): 114-123. doi: 10.1128/AEM.68.1.114-123.2002

21. Walter J. The microecology of lactobacilli in the gastrointestinal tract. In: Tannock GW. (ed.). *Probiotics & Prebiotics: Scientific Aspects*. United Kingdom, Norfolk: Caister Academic Press; 2005: 51-82.

22. Goldstein EJC, Tyrrell KL, Citron DM. Lactobacillus species: Taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(S2): S98-S107. doi: 10.1093/cid/civ072

23. Gueimonde M, Sánchez B, de Los Reyes-Gavilán C, Margolles A. Antibiotic resistance in probiotic bacteria. *Front Microbiol.* 2013; 4: 202. doi: 10.3389/fmicb.2013.00202

24. Charteris WP, Kelly PM, Morelli L, Collins JK. Antibiotic susceptibility of potentially probiotic *Lactobacillus* species. *J Food Prot.* 1998; 61(12): 1636-1643.

25. Holliman RE, Bone GP. Vancomycin resistance of clinical isolates of lactobacilli. *J Infect.* 1988; 16(3): 279-283.

26. Charteris WP, Kelly PM, Morelli L, Collins JK. Gradient diffusion antibiotic susceptibility testing of potentially probiotic lactobacilli. *J Food Prot.* 2001; 64(12): 2007-2014.

27. Condon S. Aerobic metabolism of lactic acid bacteria. *Ir J Food Sci Technol.* 1983; 7(1): 15-25.

28. Onishchenko GG, Alyoshkin VA, Afanasiev SS, Pospelova VV. *Immunobiological preparations, prospects of using in infectology*. M.: GOU VUNMTS MZ RF; 2002. (In Russ.)

29. Solovyeva IV, Tochilina AG, Belova IV, Novikova NA, Ivanova TP. Biological properties of lactobacilli. Prospects of using the express-methods for nucleic acid amplification while food, BAA and lactobacilli-containing drugs quality control in laboratories of Federal Service on Surveillance for Consumer

Rights Protection and Human Well-Being. *ZHurnal MediAI*. 2014; (2): 29-44. (In Russ.)

30. Orishak EA, Nilova LYu, Avalueva EB, Boytsov AG, Ilyinskaya SL. Studying adhesiveness while dysbiosis diagnostics. *Kliniko-laboratornyy konsilium*. 2010; (1): 49-57. (In Russ.)

Сведения об авторах

Боровкова Екатерина Андреевна – аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: katerina_borovkova@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-1429-3599>

Алиева Елена Васильевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: elalieva.ru@mail.ru

Фролова Татьяна Вячеславовна – заведующая бактериологической лабораторией, ГБУЗ СК «Кисловодская городская больница», e-mail: tvf007@yandex.ru

Information about the authors

Ekaterina A. Borovkova – Postgraduate at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with the Course of Bacteriology, Stavropol State Medical University, e-mail: katerina_borovkova@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-1429-3599>

Elena V. Alieva – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with the Course of Bacteriology, Stavropol State Medical University, e-mail: elalieva.ru@mail.ru

Tatyana V. Frolova – Head of Bacteriological Laboratory, Kislovodsk City Hospital, e-mail: tvf007@yandex.ru

Метод хемилюминесценции в изучении процессов липопероксидации при артериальной гипертензии и стрессе

Бричагина А.С., Долгих М.И., Колесникова Л.Р., Натяганова Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Бричагина Анастасия Сергеевна, e-mail: tasi121212@mail.ru

Резюме

Артериальная гипертензия является широко распространённым патологическим состоянием, которое считается одним из наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и является важной причиной заболеваемости и смертности во всём мире. Общеизвестно влияние нарушения баланса в системе перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита на развитие артериальной гипертензии. Хемилюминесцентный метод анализа для изучения процессов перекисного окисления липидов пока не нашёл массового применения в клинической практике, хотя имеет массу достоинств: не требует специальной пробоподготовки, выполняется быстро и технически несложно, имея при этом высокую чувствительность. Цель исследования: оценить возможность применения метода хемилюминесценции для оценки состояния системы прооксиданты – антиоксиданты при экспериментальном стрессе.

Эксперимент состоял из двух стадий: стадии тревоги и стадии хронического стресса, – и был проведён на крысах-самцах линии НИСАГ (наследственная индуцированная стрессом артериальная гипертензия). Материалом для исследования послужила сыворотка крови крыс. О состоянии системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита (ПОЛ–АОЗ) судили по показателям, полученным методом хемилюминесценции: площадь под кривой (*S* под кривой) и максимум вспышки (*Max*). Полученные результаты свидетельствуют об активации системы ПОЛ–АОЗ при различных видах стресса.

Применение метода хемилюминесценции даёт возможность проведения экспресс-оценки про- и антиоксидантного статуса организма.

Ключевые слова: хемилюминесценция, окислительный стресс, крысы линии НИСАГ (ISIAH), артериальная гипертензия

Для цитирования: Бричагина А.С., Долгих М.И., Колесникова Л.Р., Натяганова Л.В. Метод хемилюминесценции в изучении процессов липопероксидации при артериальной гипертензии и стрессе. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 133-137. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.20

Chemiluminescence Studies of Lipoperoxidation Processes in Arterial Hypertension and Stress

Brichagina A.S., Dolgikh M.I., Kolesnikova L.R., Natyaganova L.V.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Anastasiya S. Brichagina, e-mail: tasi121212@mail.ru

Abstract

Various pathologies, in particular hypertension, accompany violation of the processes of free radical oxidation. The state of the system lipid peroxidation – antioxidant protection can be assessed only by a complex of biochemical methods. The chemiluminescent method is used to obtain a faster result. The method has a number of advantages: measurement of chemiluminescence parameters is carried out in natural conditions and does not require sample preparation, is highly selective, it can be used to identify the presence of free radical pathology, analysis of the intensity of lipid peroxidation processes, the effectiveness of treatment with antioxidant medicament. The aim of the research was to study the lipid peroxidation under hypertension and stress by chemiluminescence. The experiment was conducted on male rats of the ISIAH line. The experiment consisted of 2 stages: stage of alarm and stage of chronic stress. We found that, depending on the type of stress, the state of the system lipid peroxidation-antioxidant protection differed. The role of stress in violation of the processes of lipoperoxidation in hypertension was established. The efficacy of the chemiluminescence method as an alternative to a complex of biochemical methods is shown. Express assessment of pro- and antioxidant status is possible for patients with hypertension.

Key words: chemiluminescence, oxidative stress, ISIAH rats, arterial hypertension.

For citation: Brichagina A.S., Dolgikh M.I., Kolesnikova L.R., Natyaganova L.V. Chemiluminescence studies of lipoperoxidation processes in arterial hypertension and stress. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 133-137. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.20

ВВЕДЕНИЕ

Согласно существующим представлениям, процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются неотъемлемой частью функционирования всех живых организмов. При усилении интенсивности и скорости реакций любой нормальный физиологический процесс способен сам становиться патогенетическим механизмом развития уже патологического процесса. Нарушение процессов

липопероксидации является следствием, а иногда и причиной различных заболеваний. Окислительный стресс относится к неспецифическим патологическим процессам [1, 2]. Хемилюминесцентный метод анализа в клинической практике для изучения процессов ПОЛ используется не так широко. Метод отличается высокой избирательностью при низком количестве анализируемого образца. С его помощью можно обнаружить наличие свободно-радикальной

патологии, проанализировать интенсивность процессов ПОЛ, эффективность лечения антиоксидантными препаратами [3, 4, 5]. Измерение показателей хемилюминесценции (ХЛ) не требует подготовки пробы, в результате которой количество свободных радикалов может измениться.

Существует устойчивое представление о том, что стресс является одним из существенных факторов риска и даже патогенетическим механизмом в развитии сердечно-сосудистой патологии, в частности гипертонической болезни [6, 7, 8, 9]. В связи с этим существует гипотеза о том, что состояние хронического стресса может способствовать развитию стойкого гипертензивного состояния [10]. Некоторые авторы полагают, что неоднократное повторение состояния острого стресса сходно хроническому стрессу и может приводить к стойкой гипертонии [11]. Наряду с этим показано, что артериальной гипертонии сопутствует повышение тонуса симпатической нервной системы, а как известно, к повышению симпатической активности приводит именно стресс [12, 13, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможность применения метода хемилюминесценции для оценки состояния системы прооксиданты – антиоксиданты при экспериментальном стрессе и гипертонии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент был проведён на половозрелых (2,5–3 месяца) крысах-самцах линии НИСАГ из популяции вивария Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Крысы линии НИСАГ (наследственная индуцированная стрессом артериальная гипертония) селекционированы на патологию в виде повышения артериального давления на эмоциональный стресс из аутбредных крыс линии Вистар и отличаются от них по ряду физиологических и поведенческих признаков.

Эксперимент включал две стадии: стадию тревоги – 3-часовую однократную иммобилизацию крыс, через 42 часа после которой осуществлялся забор крови способом быстрой декапитации; стадию хронического стресса – 1-часовая иммобилизация производилась на 1-й, 5-й, 9-й и 13-й дни опыта с интервалом 72 часа, что затрудняло развитие габитуации (привыкания). Иммобилизации осуществлялись путём фиксации животного за конечности на спине. Таким образом, крысам создавали «стресс повседневной жизни». Забор крови производился на 13-й день опыта. Опыты на животных осуществлялись в соответствии с «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей». Хемилюминесценцию регистрировали в сыворотке крови.

Измерения проводили на хемилюминометре SmartLum-5773 – аппаратно-программном комплексе, предназначенном для регистрации сверхслабых световых потоков, сопровождающих биохимические реакции, физические и биологические процессы.

Управление прибором, регистрация, обработка и анализ данных осуществлялись посредством стандартного IBM-совместимого персонального компьютера с операционной системой Windows 98/2000/XP с использованием программного обеспечения «PowerGraph», предназначенного для записи, визуализации, обработки и хранения аналоговых сигналов.

Для проведения реакции в фосфатный буферный раствор (20 мМ KH_2PO_4 ; pH = 7.4) вносили сыворотку, раствор двухвалентного железа и перекись водорода. Регистрировали светосумму (S под кривой) и амплитуду быстрой вспышки (Max). Значение Max и светосуммы рассчитывалось в условных единицах.

Светосумма (S) – площадь под кривой хемилюминесценции от начала нарастания амплитуды медленной вспышки до достижения ею максимума. Она характеризует число цепей разветвления или количество образовавшихся перекисных радикалов. Светосумма отражает способность компонентов системы подвергаться цепным процессам окисления при инициации их ионами двухвалентного железа. Амплитуда быстрой вспышки отражает концентрацию гидроперекисей, она пропорциональна исходному содержанию гидроперекисей в пробе.

Статистический анализ проводили с помощью специализированного пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США).

Были использованы следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса; проверка равенства средних значений в группах с помощью t-критерия Стьюдента.

Использовались следующие методы параметрической статистики: вычисление средней арифметической (M), средней ошибки (m), средне-квадратичного отклонения (σ), статистической значимости различий средних величин по t-критерию Стьюдента. Различия между исследуемыми показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

О состоянии системы ПОЛ–АОЗ судили по показателям, полученным методом хемилюминесценции.

На стадии тревоги были получены статистически значимые различия показателя S под кривой у крыс группы контроля и крыс, подвергшихся 3-часовой однократной иммобилизации (рис. 1).

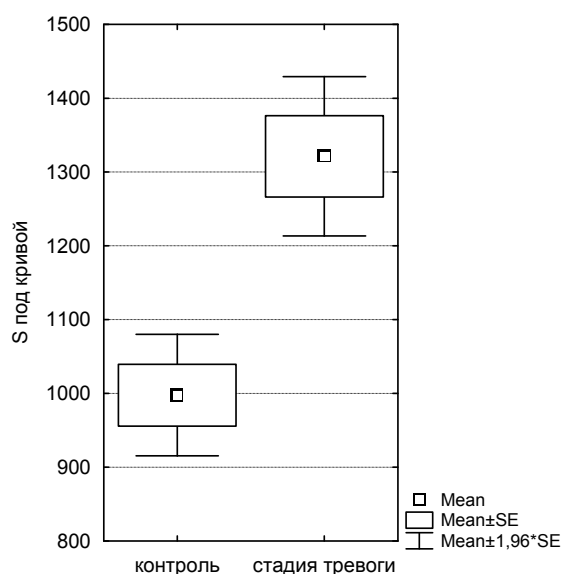


Рис. 1. Показатель S под кривой в стадию тревоги.

Fig. 1. Indicator AUC (area under curve) in the anxiety stage.

У крыс опытной группы показатель S под кривой статистически значимо на 32,4 % превышает это значение у крыс группы контроля, из чего можно сделать вывод о развитии окислительного стресса у животных, испытавших иммобилизационный стресс. Показатель Max у подопытных крыс статистически значимо ниже на 29,4 % аналогичного у крыс группы контроля (рис. 2).

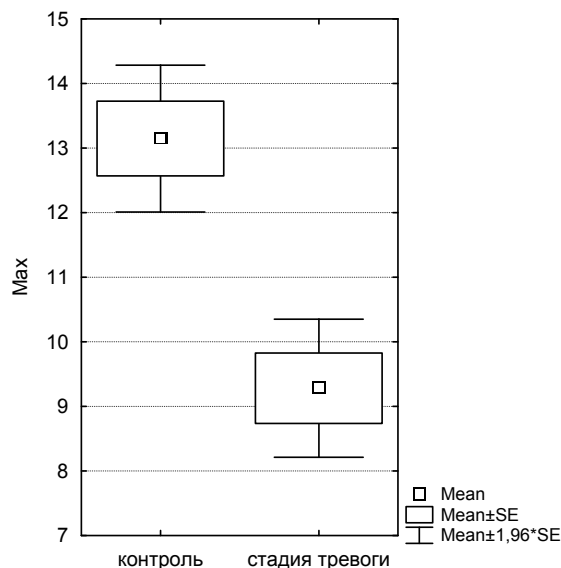


Рис. 2. Показатель Max в стадию тревоги.

Fig. 2. Indicator PH (peak height) in the anxiety stage.

Количество вступивших в реакцию антиоксидантов, которые отражают высоту быстрой вспышки, зависит от концентрации гидроперекисей в сыворотки крови.

На стадии хронического стресса статистически значимые различия отмечены для показателей Max (21,9 %) и S под кривой (47,7 %). Хронический стресс приводит к нарушению функционирования всех систем организма, чем приближает его к патологическому состоянию окислительного стресса. Ёмкость антиокислительной системы (АОС) истощается, по этой причине в ответ на повышение количества прооксидантов уровень активности ответа системы снижается, что отражает значение показателя Max (рис. 3).

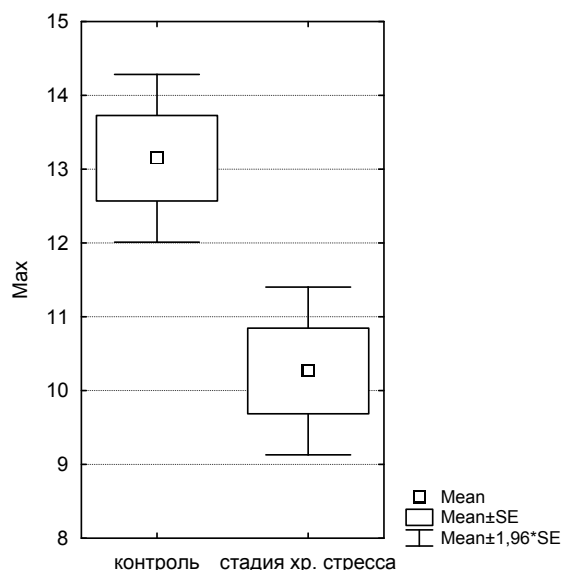


Рис. 3. Показатель Max в стадию хронического стресса.

Fig. 3. Indicator PH (peak height) in the stage of chronic stress.

Количество прооксидантов увеличивается, что отражает возрастание S под кривой (рис. 4).

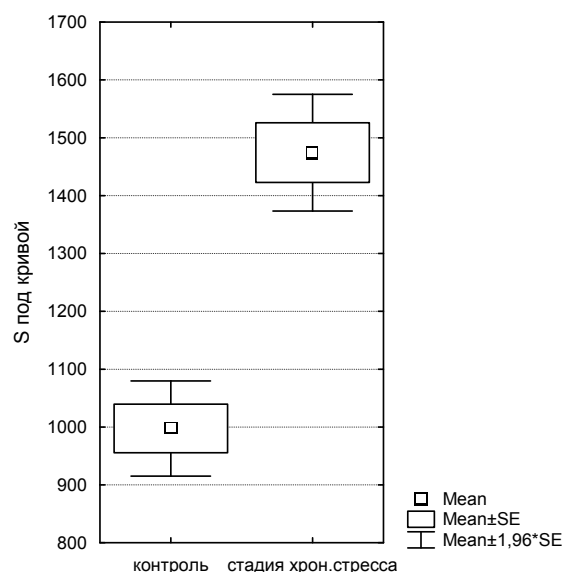


Рис. 4. Показатель S под кривой в стадию хронического стресса.

Fig. 4. Indicator AUC (area under curve) in the stage of chronic stress.

Показатель S под кривой на стадии хронического стресса статистически значимо на 11,5 % выше, чем на стадии тревоги (рис. 5).

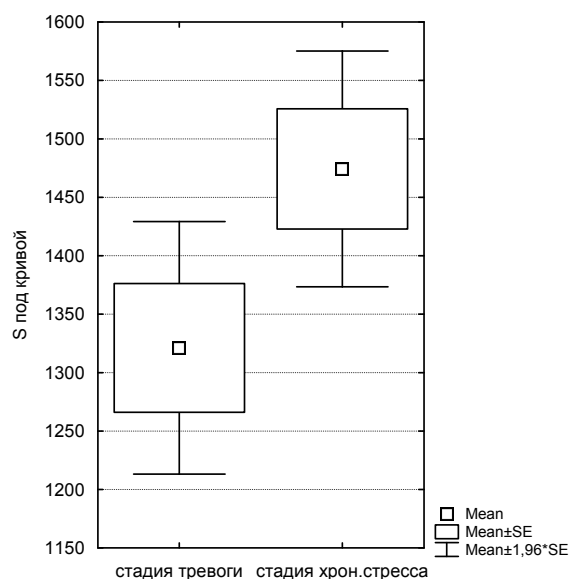


Рис. 5. Сравнение показателя S под кривой в стадию тревоги и в стадию хронического стресса.

Fig. 5. Comparison of the indicator AUC (area under curve) in the stage of anxiety and the stage of chronic stress.

Результаты хемилюминесцентного исследования согласуются с результатами биохимических методов оценки состояния системы ПОЛ-АОЗ, полученными на материалах этого эксперимента [15].

Исследования хемилюминесценции сыворотки крови при физической нагрузке различной интенсивности (стресс, обусловленный движением) были выполнены на беспородных белых крысах [16]. Показано, что хроническая физическая нагрузка различной интенсивности приводит к увеличению светосуммы свечения.

Чем сильнее и длительней по времени хроническая физическая нагрузка, тем активнее в организме протекают окислительные процессы. В нашем случае (при иммобилизационном стрессе) мы наблюдаем схожую картину изменения параметров ХЛ в зависимости от интенсивности и длительности стресса.

Связь между стрессом и артериальной гипертензией исследуют давно, используя в экспериментах различные виды хронического стресса [12]. Причём в качестве испытуемых используют крыс разных гипертензивных линий (SHR, DS, BHR). Что касается исследований показателей хемилюминесценции сыворотки крови крыс НИСАГ в России, то подобных данных мы не обнаружили.

В зарубежной литературе окислительный стресс изучают у разных линий крыс классическими методами [17, 18]. Метод ХЛ применяют для изучения влияния на организм химических (токсичность) и физических (излучение) факторов [19, 20]. Данных об использовании ХЛ для оценки физиологического процесса ПОЛ у гипертензивных крыс линии НИСАГ в иностранных источниках мы не нашли.

Таким образом, результаты, полученные экспериментальным методом, указывают на активацию процессов ПОЛ и истощение антиоксидантных запасов организма на всех этапах стрессирования. При однократном стрессировании состояние крыс с артериальной гипертензией характеризуется развитием окислительного стресса средней интенсивности. Даже когда стресс прекратился, на организм влияет наличие гипертензивной патологии, которая сохраняет процессы липопероксидации в активном состоянии, что затрудняет восстановление баланса в организме. Антиоксидантная система (АОС) ещё не полностью истощена и активно борется с радикалами. В стадию хронического стресса наблюдается явно выраженный окислительный стресс, о наличии которого свидетельствуют сразу несколько показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведённого исследования мы наблюдали зависимость неспецифической ответной реакции на стресс от вида стрессирования (острый или хронический стресс). Причём хроническое воздействие приводит к большей интенсивности окислительных реакций и, соответственно, к более выраженному окислительному стрессу, чем этап острого стресса. Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что применение метода хемилюминесценции даёт возможность проведения экспресс оценки про- и антиоксидантного статуса организма.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесникова Л.И., Семёнова Н.В., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Сутурина Л.В., Гнусина С.В. Интегральный показатель оценки окислительного стресса в крови человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 157(6): 680-683.
2. Kolesnikova LI., Kolesnikov SI., Korytov LI., Suslikova MI., Darenkaya MA., Grebenkina LA., et al. Oxidative stress as a mechanism of reduced glucose absorption under conditions of immobilization stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 164(2): 132-135.

3. Владимиров Ю.А. *Источники и мишени свободных радикалов в крови человека*. М.: ООО «МАКС Пресс»; 2017.
4. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Измайлов Д.Ю. Кинетическая хемилюминесценция как метод изучения реакций свободных радикалов. *Биофизика*. 2011; 56(6): 1081-1090.
5. Липатова Л.В., Дубинина Е.Е., Алексеева Д.В., Капустина Т.В., Лысенко И.С., Егорова Д.А., и др. Исследование состояния про- и антиоксидантной системы у больных эпилепсией и оценка возможностей болезнь-модифицирующей терапии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 1(103): 38-43. doi: 10.20333/2500136-2017-1-38-43
6. Луцкий И.С., Зяблицев С.В., Луцкий Е.И., Кишеня М.С., Чернобривцев П.А. Клинико-генетические аспекты формирования артериальной гипертензии в условиях действия хронического стресса. *Фундаментальные исследования*. 2014; (10-9): 1753-1758.
7. Рахманова О.В. Оксидативный и нитрозилирующий стрессы как факторы риска развития артериальной гипертензии у лиц разного возраста. В: Лазаренко В.А. (ред.) *Университетская наука: взгляд в будущее: Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета*; 2018: 535-538.
8. Семенова Е.А., Вишневский В.И. Стресс и гипертония. *Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки*. 2012; (6-1): 327-331.
9. González J, Valls N, Brito R, Rodrigo R. Essential hypertension and oxidative stress: New insights. *World J Cardiol*. 2014; 6(6): 353-366. doi: 10.4330/wjc.v6.i6.353
10. Sparrenberger F, Cicheler FT, Ascoli AM, Fonseca FP, Weiss G, Berwanger O, et al. Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. *J Hum Hypertens*. 2009; 23(1): 12-19. doi: 10.1038/jhh.2008.74
11. Коваленко В.М., Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д. Стресс и возникновение артериальной гипертензии: что известно. *Артериальная гипертензия*. 2014; 4(36): 9-20.
12. Антонов Е.В., Александрович Ю.В., Серяпина А.А., Климов Л.О., Маркель А.Л. Стресс и артериальная гипертензия: крысы линии НИСАГ (ISIAH). *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2015; 19(4): 455-459. doi.org/10.18699/VJ15.060
13. Конради А.О. Симпатическая нервная система, ожирение и артериальная гипертензия. Возможности терапии. *Ожирение и метаболизм*. 2007; (3): 9-15.
14. Hering D, Lachowska K, Schlaich M. Role of the sympathetic nervous system in stress-mediated cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17(10): 80. doi 10.1007/s11906-015-0594-5
15. Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Колесникова Л.Р., Даренская М.А., Натяганова Л.В., Гребенкина Л.А., и др. Сопряженность реакций липопероксидации с изменениями артериального давления у гипертензивной линии крыс НИСАГ в условиях хронического стресса. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 164(12): 677-680.
16. Кривохижина Л.В., Ермолаева Е.Н., Сурина-Марышева Е.Ф., Кантюков С.А., Яковлева В.П. Хемилюминесценция сыворотки при физических нагрузках различной интенсивности. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016; 18(2): 542-547.
17. Kanimozhi S, Bhavani P, Subramanian P. Influence of the flavonoid, quercetin on antioxidant status, lipid peroxidation and histopathological changes in hyperammonemic rats. *Ind J Clin Biochem*. 2017; 32(3): 275-284. doi 10.1007/s12291-016-0603-8
18. Turillazzi E, Neri M, Cerretani D, Cantatore S, Frati P, Molteni L, et al. Lipid peroxidation and apoptotic response in rat brain areas induced by long-term administration of nandrolone: the mutual crosstalk between ROS and NF-κB. *J Cell Mol Med*. 2016; 20(4): 601-612. doi: 10.1111/jcmm.12748
19. Jonsson M, Atosuo J, Jestoi M, Nathanail AV, Kokkonen UM, Anttila M, et al. Repeated dose 28-day oral toxicity study of moniliformin in rats. *Toxicol Lett*. 2015; 233(1): 38-44. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.11.006

20. Zaqaryan AE, Badalyan HG. Chemiluminescence of rats' whole blood after X-ray and γ -irradiation. *Armen J Phys*. 2016; 9(1): 76-79.

REFERENCES

1. Kolesnikova LI, Semyonova NV, Grebenkina LA, Daren-skaya MA, Suturina LV, Gnusina SV. Integral indicator of oxidative stress in human blood. *Byulleten eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014; 157(6): 680-683. (In Russ.)
2. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Korytov LI, Suslikova MI, Daren-skaya MA, Grebenkina LA, et al. Oxidative stress as a mechanism of reduced glucose absorption under conditions of immobilization stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 164(2): 132-135.
3. Vladimirov YuA. *Sources and targets of free radicals in human blood*. M.: OOO "MAKS Press"; 2017. (In Russ.)
4. Vladimirov YuA, Proskurnina EV, Izmaylov DYU. Kinetic chemiluminescence as a method of studying free-radical reactions. *Biofizika*. 2011; 56(6): 1081-1090. (In Russ.)
5. Lipatova LV, Dubinina EE, Alekseeva DV, Kapustina TV, Lysenko IS, Egorova DA, et al. The research of the pro- and antioxidant system state in patients with epilepsy and the assessment of capabilities of disease-modifying treatment. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2017; 1(103): 38-43. doi: 10.20333/2500136-2017-1-38-43. (In Russ.)
6. Lutskiy IS, Zyablitsev SV, Lutskiy EI, Kishenya MS, Chernobritvsev PA. Clinical and genetic aspects of the development of arterial hypertension in the presence of chronic stress. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2014; (10-9): 1753-1758. (In Russ.)
7. Rakhmanova OV. Oxidative and nitrosylating stress as the risk factors for the development of arterial hypertension in individuals of different age. In: Lazarenko VA. (ed.). *Universitetskaya nauka: vzglyad v budushchee: Sbornik nauchnykh trudov po materialam Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii, posvyashchennoy 83-letiyu Kurskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*; 2018: 535-538. (In Russ.)
8. Semenova EA, Vishnevskiy VI. Stress and hypertension. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye, tekhnicheskie i meditsinskie nauki*. 2012; (6-1): 327-331. (In Russ.)
9. González J, Valls N, Brito R, Rodrigo R. Essential hypertension and oxidative stress: New insights. *World J Cardiol*. 2014; 6(6): 353-366. doi: 10.4330/wjc.v6.i6.353

10. Sparrenberger F, Cicheler FT, Ascoli AM, Fonseca FP, Weiss G, Berwanger O, et al. Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. *J Hum Hypertens*. 2009; 23(1): 12-19. doi: 10.1038/jhh.2008.74
11. Kovalenko VM, Sirenko YuN, Radchenko AD. Stress and the development of arterial hypertension: what do we know. *Arterialnaya gipertenziya*. 2014; 4(36): 9-20. (In Russ.)
12. Antonov EV, Aleksandrovich YuV, Seryapina AA, Klimov LO, Markel AL. Stress and arterial hypertension: ISIAH rats. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*. 2015; 19(4): 455-459. doi: 10.18699/VJ15.060 (In Russ.)
13. Konradi AO. Sympathetic nervous system, obesity and hypertension. Treatment options. *Ozhirenie i metabolizm*. 2007; (3): 9-15. (In Russ.)
14. Hering D, Lachowska K, Schlaich M. Role of the sympathetic nervous system in stress-mediated cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17(10): 80. doi 10.1007/s11906-015-0594-5
15. Kolesnikova LI, Rychkova LV, Kolesnikova LR, Daren-skaya MA, Natyaganova LV, Grebenkina LA, et al. Contingence of lipoperoxidation reactions with arterial pressure changes in the hypertensive ISIAH rats in conditions of chronic stress. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2017; 164(12): 677-680. (In Russ.)
16. Krivokhizhina LV, Ermolaeva EN, Surina-Marysheva EF, Kanyukov SA, Yakovleva VP. Chemiluminescence of serum during physical exercises of different intensity. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016; 18(2): 542-547. (In Russ.)
17. Kanimozhi S, Bhavani P, Subramanian P. Influence of the flavonoid, quercetin on antioxidant status, lipid peroxidation and histopathological changes in hyperammonemic rats. *Ind J Clin Biochem*. 2017; 32(3): 275-284. doi 10.1007/s12291-016-0603-8
18. Turillazzi E, Neri M, Cerretani D, Cantatore S, Frati P, Moltoni L, et al. Lipid peroxidation and apoptotic response in rat brain areas induced by long-term administration of nandrolone: the mutual crosstalk between ROS and NF- κ B. *J Cell Mol Med*. 2016; 20(4): 601-612. doi: 10.1111/jcmm.12748
19. Jonsson M, Atosuo J, Jestoi M, Nathanail AV, Kokkonen UM, Anttila M, et al. Repeated dose 28-day oral toxicity study of moniliformin in rats. *Toxicol Lett*. 2015; 233(1): 38-44. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.11.006
20. Zaqaryan AE, Badalyan HG. Chemiluminescence of rats' whole blood after X-ray and γ -irradiation. *Armen J Phys*. 2016; 9(1): 76-79.

Сведения об авторах

Бричагина Анастасия Сергеевна – лаборант-исследователь лаборатории патофизиологии репродукции, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tasi121212@mail.ru

Долгих Мария Игоревна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Колесникова Лариса Романовна – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры педиатрии № 2, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Натяганова Лариса Викторовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Information about the authors

Anastasiya S. Brichagina – Junior Research Officer at the Laboratory of Reproductive Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tasi121212@mail.ru

Mariya I. Dolgikh – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Reproductive Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Larisa R. Kolesnikova – Cand. Sc. (Med.), Lecturer at the Department of Pediatrics N 2, Irkutsk State Medical University

Larisa V. Natyaganova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Reproductive Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Влияние мезенхимальных стволовых клеток на показатели апоптоза в паренхиме почек на фоне экспериментального стресса

Демьяненко Е.В.¹, Глухов А.И.², Грызунова Г.К.²

¹ГУ «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (91045, г. Луганск, ул. 50-летия Обороны Луганска, 1г, Украина); ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (11991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Россия)

Автор ответственный за переписку: Демьяненко Елена Владимировна, e-mail: elena.demjanenko2016@yandex.ua

Резюме

Обоснование. Почки крайне чувствительны к действию различных факторов среды. Стрессовые воздействия вызывают сдвиг прооксидантно-антиоксидантного равновесия, гиперпродукцию активных форм кислорода, меняют активность компонентов нитроксидагической системы, регулирующих апоптоз. Применение мезенхимальных стволовых клеток может помочь нормализовать функции поврежденных органов в случае патологического процесса.

Цель исследования. Исследование проведено для оценки эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток при однократной 24-часовой иммобилизации по динамике показателей апоптоза в почечной ткани – оксида азота (NO) и фрагментированной ДНК.

Методы. Исследование проведено на самцах нелинейных белых крыс возрастом 3–4 месяца и массой 225 ± 25 г. Экспериментальный стресс моделировали иммобилизацией животных в фиксирующих камерах в течение 24 часов. О действенности клеточной терапии судили по изменению концентрации исследуемых веществ на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки эксперимента.

Результаты. Отмечалось резкое возрастание общего количества нитратов/нитритов и уровня фрагментации ДНК в гомогенатах почечной паренхимы после действия острого стрессора, что может указывать на индукцию апоптоза. Эмпирически доказано, что у животных, получавших мезенхимальные стволовые клетки в качестве лечения, статистически значимо ускорялось восстановление исследуемых показателей в почечной ткани, по сравнению с контрольными значениями.

Заключение. Мезенхимальные стволовые клетки защищают клетки от саморазрушения и активизируют репарацию, что делает их перспективными для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: стресс, апоптоз, оксид азота, фрагментация ДНК, мезенхимальные стволовые клетки

Для цитирования: Демьяненко Е.В., Глухов А.И., Грызунова Г.К. Влияние мезенхимальных стволовых клеток на показатели апоптоза в паренхиме почек на фоне экспериментального стресса. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 138-142. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.21

Effect of Mesenchymal Stem Cells on Apoptosis Indices in Renal Parenchyma during Experimental Stress

Demianenko E.V.¹, Glukhov A.I.², Gryzunova G.K.²

¹Lugansk State Medical University (ul. 50-letiya Oborony Luganska 1g, Lugansk 91045, Ukraine); ²Sechenov First Moscow State Medical University (ul. Trubetskaya 8, str. 2, Moscow 119991, Russian Federation)

Corresponding author: Elena V. Demianenko, e-mail: elena.demjanenko2016@yandex.ua

Abstract

Background. Kidneys are extremely sensitive to various environmental factors. Stress disturbs prooxidant-antioxidant balance, causes hyperproduction of reactive oxygen species, changes activity of the nitroxidergic system components, regulating apoptosis. The use of mesenchymal stem cells can normalize functioning of damaged organs in the pathological process.

Aim: to assess the effectiveness of mesenchymal stem cells in a single 24-hour immobilization according to the dynamics of apoptosis indices in renal tissue – nitric oxide (NO) and fragmented DNA.

Materials and methods. The study included male nonlinear white rats aged 3 to 4 months and weighing 225 ± 25 grams. Experimental stress was modeled by the immobilization of animals in the fixation chambers within 24 hours. The efficacy of cell therapy was determined by the change in the concentration of the tested substances at 1, 3, 7, 14, 21 and 30 days of the experiment.

Results. There was a sharp increase in the total amount of nitrates / nitrites and the level of DNA fragmentation in the homogenates of the renal parenchyma after the action of an acute stressor, which may indicate the induction of apoptosis. It was proved that in animals, receiving mesenchymal stem cells as a treatment, the restoration of the studied parameters in the kidney tissue was significantly accelerated in comparison with the controls values.

Conclusion. Mesenchymal stem cells protect cells from self-destruction and activate reparation, which makes them promising for further study.

Key words: stress, apoptosis, nitric oxide, DNA fragmentation, mesenchymal stem cells

For citation: Demianenko E.V., Glukhov A.I., Gryzunova G.K. Effect of mesenchymal stem cells on apoptosis indices in renal parenchyma during experimental stress. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 138-142. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.21

ОБОСНОВАНИЕ

Современный человек постоянно сталкивается с большим разнообразием экстремальных факторов. Это вызывает развитие стресс-реакции – важнейшего универсального защитно-приспособительного комплекса биохимических и физиологических процессов, направленного на мобилизацию сил организма [1]. В явлении адаптации немаловажную роль играют почки. Однако адаптационные реакции, развивающиеся на фоне чрезмерного действия стрессора, могут способствовать возникновению целого ряда патологических изменений. Известно, что при стресс-реакции изменяются макро-структура и микроструктура почек, а следовательно, и функция этого органа [2]. Возникает гипоксия [1, 3], влекущая за собой активацию свободно-радикальных процессов [4, 5], приводящих к оксидантному стрессу [2, 5], изменению синтеза оксида азота (NO) [5]. В почечной паренхиме монооксид азота вырабатывается эндотелиальными, мезангиальными и эпителиальными клетками. NO принимает участие в регуляции кровообращения почек путём поддержания тонуса приносящей артериолы сосудистого клубочка [6, 7], водно-минерального обмена, мочеобразования [7], продукции ренина и ангиотензина II [8], клеточной пролиферации [6, 9]. Однако в больших дозах NO проявляет цитотоксические эффекты, участвует в процессах апоптоза [6, 9]. Кроме того, при его взаимодействии с супероксирадикалом образуется пероксинитрит, который разрушает биологические структуры, индуцирует повреждение генетического материала [7, 9, 10]. При апоптозе под влиянием эндонуклеаз происходит фрагментация ДНК (фДНК), которая начинается на ранних этапах процесса гибели клетки и считается надёжным индикатором апоптоза. Активация процесса запрограммированной клеточной гибели лежит в основе многих патологий почечной ткани [4, 7, 11].

В современном мире клеточная терапия становится альтернативой традиционному лечению многих нозологий [12, 13, 14]. Для этих целей оптимальным считается применение костномозговых мезенхимальных стволовых клеток (МСК) ввиду их высокой миграционной способности, значительной пролиферативной активности и лёгкой индукции дифференцировки [15]. Считается, что МСК осуществляют свой регенераторный и восстановительный потенциал преимущественно благодаря секреции высокоактивных молекул, образованию экзосом, содержащих микроРНК, а также благодаря иммуносупрессивным свойствам [15]. Однако, несмотря на большое число научных исследований, фундаментальные механизмы эффективности клеточной трансплантации до конца не выяснены.

Целью исследования было изучение эффективности применения МСК по динамике таких маркёров апоптоза, как оксид азота и уровень фрагментации ДНК после 24-часовой иммобилизации.

МЕТОДЫ

Эксперимент проведён на 195 беспородных крысах-самцах возрастом 3–4 месяца, масса тела которых составляла 225 ± 25 г. Распределение животных прошло следующим образом: группа 1 – интактные крысы ($n = 15$); группа 2 – крысы, подвергшиеся действию острого иммобилизационного стресса (контроль) ($n = 90$); группа 3 – крысы, леченные стволовыми клетками после

окончания действия стрессора ($n = 90$). Моделирование иммобилизационного стресса проводилось размещением крыс в фиксирующих камерах, исключающих возможность осуществления каких-либо движений. Экспозиция длилась 24 часа. По истечении сроков фиксации крысы группы 2 внутривенно получали по 1 мл физиологического раствора, крысы группы 3 – по $5 \cdot 10^6$ МСК. Процедуры осуществлялись согласно «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (1986). С целью получения культуры МСК после применения эфирного наркоза половозрелых животных декапитировали. В стерильных условиях извлекали бедренные и большеберцовые кости, полости которых промывали питательной средой для извлечения костного мозга. Срок культивирования составлял 14 суток в питательной среде с добавлением жидкой эмбриональной телячьей сыворотки в условиях CO_2 -инкубатора HF15UV («Heal Force», Китай) с заменой половины среды каждые 5 дней. Жизнеспособность оценивали по тесту с трипановым синим. Для фенотипирования культуры использовали метод непрямой флуоресценции с помощью маркеров к МСК. Предварительно наркотизированных эфиром крыс декапитировали на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки после внутривенного введения средств коррекции. Извлекали почки, гомогенизировали их в среде выделения. Суммарную концентрацию нитратов и нитритов устанавливали с помощью реактива Грисса на спектрофотометре СФ-46 (длина волны 540 нм). Количество фрагментированной ДНК определяли цветной дифениламиновой реакцией с последующей спектрофотометрией на СФ-46 (длина волны 570 нм) и выражали в процентном соотношении выделенной ДНК к её общему содержанию в исследуемом образце.

Данные обрабатывали программой Statistica 10.0 по критерию Манна – Уитни. Результаты расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведённое исследование показало, что общее содержание нитратов/нитритов в ткани почек после 24-часовой иммобилизации зависит от длительности постиммобилизационного периода и существенно изменяется под действием аллогенных МСК (рис. 1).

После 24-часового иммобилизационного стресса отмечалось резкое увеличение суммарного количества конечных метаболитов оксида азота (NOx), по сравнению с исходными значениями, на 1-е и 3-и сутки наблюдения как в контрольной (на 122,44 % и 136,36 % соответственно; $p < 0,001$), так и в экспериментальной (на 122,73 % и 130,86 % соответственно; $p < 0,001$) группах. В дальнейшем у крыс, перенёвших стресс, отмечалось постепенное его снижение, при этом на 7-е сутки после иммобилизации превышение цифр интактных животных составило 109,94 % ($p < 0,001$), на 14-е – 84,375 % ($p < 0,001$), на 21-е – 60,51 % ($p < 0,001$), а к концу исследования содержание NO₂/NO₃ приближалось к интактным значениям. У крыс, получавших клеточную терапию, концентрация нитратов/нитритов на 7-е сутки статистически значимо снижалась на 21,38 % относительно контроля ($p < 0,001$), на 14-е сутки – на 33,59 % ($p < 0,001$), на 21-е сутки – на 33,27 % ($p < 0,001$), на 30-е сутки – на 20,8 % ($p < 0,001$). С 21-х суток мониторингирования показатели животных, леченных МСК, статистически значимо не отличались от первоначальных.

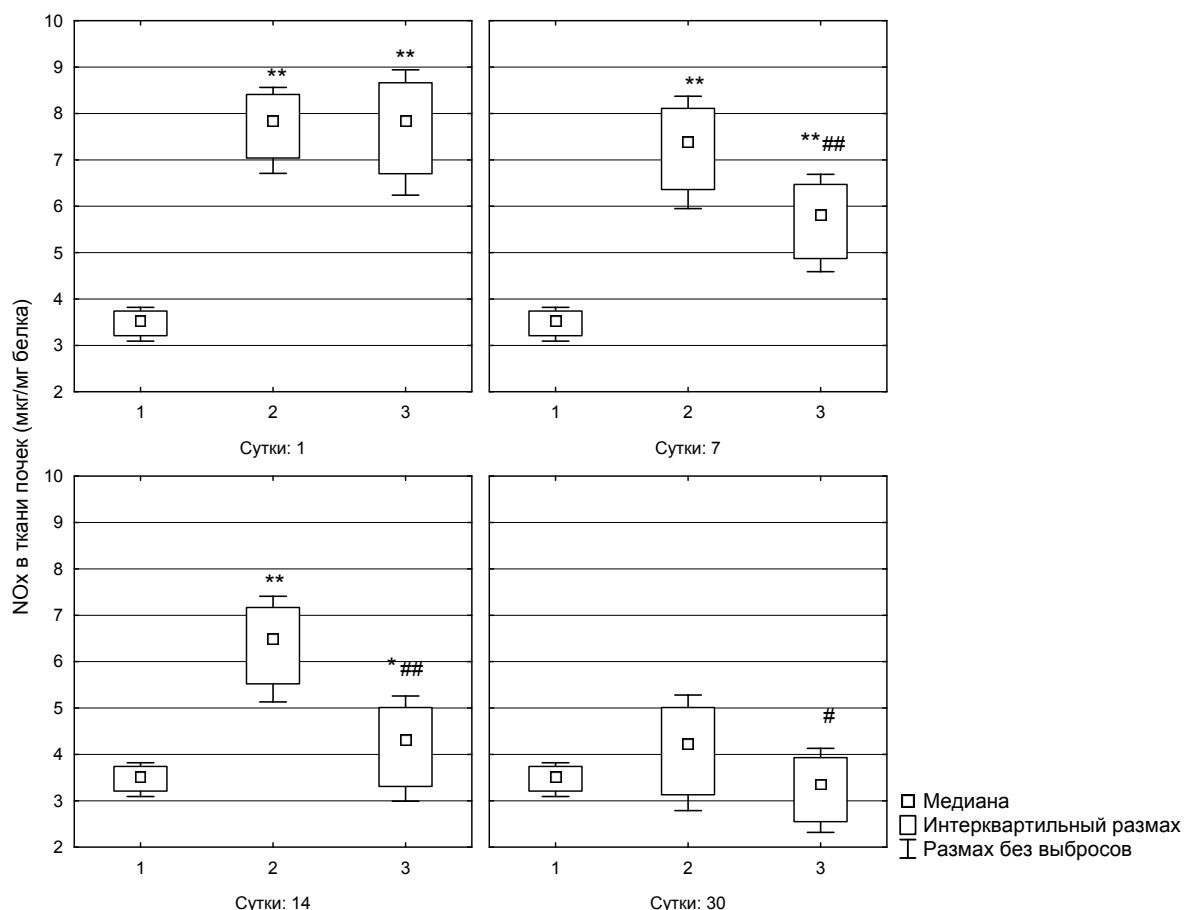


Рис. 1. Динамика суммарного содержания оксида азота (NOx) в почечной ткани при 24-часовом иммобилизационном стрессе и введении МСК: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ относительно интактной группы; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,001$ относительно группы контроля.

Fig. 1. Dynamics of the total content of nitric oxide (NOx) in the kidney tissue with 24-hour immobilization stress and the introduction of MSC: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ compared to the intact group; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,001$ compared to the group of control.

Что касается фрагментации ДНК, то после 24-часовой иммобилизации на 1-е и 3-и сутки содержание фДНК значительно увеличилось, по сравнению с интактными животными, как во группе 2 (на 225,75 % и 329,66 % соответственно; $p < 0,001$), так и в группе 3 (на 229,66 % и 309,95 % соответственно; $p < 0,001$) группах. У контрольных животных цифры фДНК превышали интактные на 7-е сутки мониторинга на 289,87 % ($p < 0,001$), на 14-е сутки – на 260,75 % ($p < 0,001$), на 21-е сутки – на 160,03 % ($p < 0,001$). У крыс, леченных МСК, отмечалось статистически значимое снижение уровня фДНК относительно контроля, однако он был статистически значимо выше интактных цифр. Так на 7-е сутки наблюдения уровень фДНК у экспериментальных животных статистически значимо превышал интактные значения на 184,01 % ($p < 0,001$), но был ниже группы контроля на 28,13 % ($p < 0,05$). На 14-е и 21-е сутки эксперимента уровень фДНК у крыс опытной группы превышал интактные значения на 111,19 % ($p < 0,001$) и 58,08 % ($p < 0,05$) соответственно и был на 41,46 % ($p < 0,001$) и 39,21 % ($p < 0,001$) ниже контрольных. К концу исследования не было статистически значимой разницы между показателями фрагментации ДНК у крыс групп 1 и 3. У животных группы 2 данный критерий превышал интактные значения на 87,4 % ($p < 0,001$), опытные – на 41,36 % ($p < 0,001$). Изменения интенсивности процессов фрагментации ДНК

в гомогенате вещества почек крыс исследуемых групп при 24-часовой иммобилизации после введения МСК продемонстрированы на рисунке 2.

Полученные результаты подтверждают антиапоптический эффект аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на фоне ишемического процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эмпирически установлено, что действие острого стрессора влечёт за собой резкое увеличение суммарного содержания нитратов/нитритов и уровня фрагментации ДНК в гомогенатах почечной паренхимы, что может указывать на индукцию апоптоза. Также экспериментально подтверждено, что в группе животных, у которых в качестве средства терапии применялись мезенхимальные стволовые клетки, статистически значимо ускорялось восстановление исследуемых показателей в почечной ткани, по сравнению с контрольными значениями.

Положительные эффекты МСК могут указывать на подавление ими перекисного окисления липидов, повышение антиоксидантных свойств, что объясняется активной продукцией проангиогенных и антиапоптических цитокинов, регуляцией воспаления и иммунных процессов, улучшением регенерации клеток почечной ткани, повышением устойчивости к гипоксии [13, 14, 15].

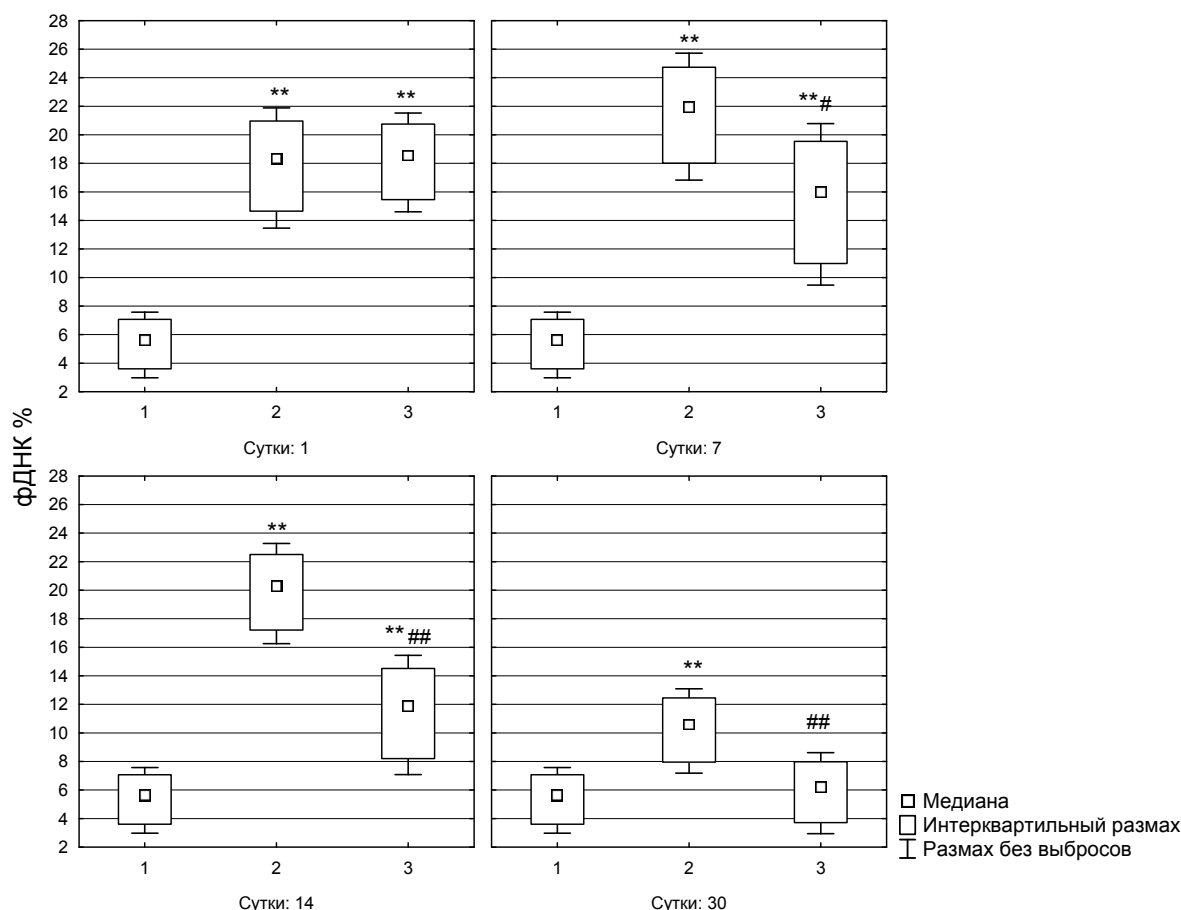


Рис. 2. Изменение количества фрагментированной ДНК при 24-часовом иммобилизационном стрессе и введении МСК: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ относительно интактной группы; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,001$ относительно группы контроля.

Fig. 2. Change in the amount of fragmented DNA with 24-hour immobilization stress and MSK injection: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ compared to the intact group; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,001$ compared to the group of control.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опытным путём доказано, что 24-часовой иммобилизационный стресс сопровождается интенсификацией ренального апоптоза, что подтверждается гиперпродукцией монооксида азота и нарастанием количества фрагментированной ДНК.

Применение аллогенных МСК в качестве средства коррекции при острой иммобилизации способствовало более быстрому восстановлению показателей, а следовательно, функционального состояния почек опытных крыс, по сравнению с контролем, что свидетельствует о перспективности дальнейших исследований использования клеточной терапии при различных состояниях.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Кузьменко Е.В. Современные представления о проявлениях механизмов психоэмоционального стресса. *Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия»*. 2013; 26(2): 95-106.
- Souza DB, Silva D, Silva CMC, Sampaio FJB, Costa WS, Cortez CM. Effects of immobilization stress on kidneys of Wistar male rats: a morphometrical and stereological analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2011; 34: 424-429. doi: 10.1159/000328331

- Vere CC, Streba CT, Streba LM, Ionescu AG, Sima F. Psychosocial stress and liver disease status. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 2980-2986. doi: 10.3748/wjg.15.2980
- Тягушева Ф.А., Зубина И.М., Митрофанова О.В. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек. *Нефрология*. 2007; 11(3): 29-47.
- Хужахметова Л.К., Теплый Д.Л. Особенности свободнорадикальных процессов при иммобилизационном стрессе у крыс в онтогенезе. *Естественные науки. Физиология*. 2016; 4(57): 72-78.
- Марков Х.М. Окись азота в физиологии и патологии почек. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1996; 7: 73-78.
- Blantz RC, Deng A, Lortie M, Munger K, Vallon V, Gabbai FB, et al. The complex role of nitric oxide in the regulation of glomerular ultrafiltration. *Kidney Int*. 2002; 61(3): 782-785. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00220.x
- Lopez B, Salom MG, Arregul B, Valero F, Fenoy FJ. Role of superoxide in modulating the renal effects of angiotensin II. *Hypertension*. 2003; 42: 1150-1156. doi: 10.1161/01.HYP.0000101968.09376.79
- Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Реутов В.П. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2000; 4: 30-34.
- Brown G, Borutaite CV. Nitric oxide inhibition of mitochondrial respiration and its role in cell death. *Biol Med*. 2002; 33(11): 1440-1450. doi: 10.1016/S0891-5849(02)01112-7
- Цаликова Ф.Д. Апоптоз в патогенезе нефропатий. *Нефрология и диализ*. 1999; 1(2-3): 127-130.

12. Гринь В.К. Применение аутологических мезенхимальных стволовых клеток в кардиологии и травматологии. *Журнал НАМН Украины*. 2011; 17(1): 67-75.
13. Кирпатовский В.И. Возможности клеточной терапии в восстановлении нарушенной функции органов мочеполовой системы. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2016; 1(56): 60-67. doi: 10.17223/1814147/56/9
14. Момыналиев К.Т., Огай В.Б., Хорошун Е.В., Бабенко Н.Н., Каабак М.М. Клеточные технологии в трансплантации почки. *Нефрология и диализ*. 2014; 16(4): 439-452.
15. Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Res Ther*. 2016; 7: 125. doi: 10.1186/s13287-016-0363-7

REFERENCES

1. Kuzmenko EV. Modern ideas on the manifestations of psychoemotional stress mechanisms. *Uchenyye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Seriya «Biologiya, khimiya»*. 2013; 26(2): 95-106. (In Russ.)
2. Souza DB, Silva D, Silva CMC, Sampaio FJB, Costa WS, Cortez CM. Effects of immobilization stress on kidneys of Wistar male rats: a morphometrical and stereological analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2011; 34: 424-429. doi: 10.1159/000328331
3. Vere CC, Streba CT, Streba LM, Ionescu AG, Sima F. Psychosocial stress and liver disease status. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 2980-2986. doi: 10.3748/wjg.15.2980
4. Tyagusheva FA, Zubina IM, Mitrofanova OV. Oxidative stress and chronic kidney disease. *Nefrologiya*. 2007; 11(3): 29-47. (In Russ.)
5. Khuzhakhmetova LK, Teplyi DL. Features of free-radical processes during immobilization stress in rats in ontogenesis. *Estestvennye nauki. Fiziologiya*. 2016; 4(57): 72-78. (In Russ.)
6. Markov KhM. Nitric oxide in the physiology and pathology of the kidneys. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 1996; 7: 73-78. (In Russ.)
7. Blantz RC, Deng A, Lortie M, Munger K, Vallon V, Gabbai FB, et al. The complex role of nitric oxide in the regulation of glomerular ultrafiltration. *Kidney Int*. 2002; 61(3): 782-785. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00220.x
8. Lopez B, Salom MG, Arregul B, Valero F, Fenoy FJ. Role of superoxide in modulating the renal effects of angiotensin II. *Hypertension*. 2003; 42: 1150-1156. doi: 10.1161/01.HYP.0000101968.09376.79
9. Zenkov NK, Menshchikova EB, Reutov VP. NO-synthase in normal conditions and in pathology of various genesis. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2000; 4: 30-34.
10. Brown G, Borutaite CV. Nitric oxide inhibition of mitochondrial respiration and its role in cell death. *Biol Med*. 2002; 33(11): 1440-1450. doi: 10.1016/S0891-5849(02)01112-7
11. Tsalikova FD. Apoptosis in nephropathy pathogenesis. *Nefrologiya i dializ*. 1999; 1(2-3): 127-130. (In Russ.)
12. Grin VK. Application of autologous mesenchymal stem cells in cardiology and traumatology. *Zhurnal NAMN Ukrainy*. 2011; 17(1): 67-75. (In Russ.)
13. Kirpatovsky VI. Potential of cell therapy in restoring of damaged functions of urogenital system organs. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii*. 2016; 1(56): 60-67. doi: 10.17223/1814147/56/9. (In Russ.)
14. Momynaliev KT, Ogay VB, Khoroshun EV, Babenko NN, Kaabak MM. Cell technologies in renal transplantation. *Nefrologiya i dializ*. 2014; 16(4): 439-452. (In Russ.)
15. Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Res Ther*. 2016; 7: 125. doi: 10.1186/s13287-016-0363-7

Сведения об авторах

Демьяненко Елена Владимировна – ассистент кафедры медицинской химии, ГУ «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», e-mail: elena.demjanenko2016@yandex.ua <https://orcid.org/0000-0003-4717-3630>

Глухов Александр Иванович – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии, ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: professor.gluhov.a.i@gmail.com

Грызунова Галина Константиновна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии, ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: galinagryzunova49@mail.ru

Information about the authors

Elena V. Demjanenko – Teaching Assistant at the Department of Medical Chemistry, Lugansk State Medical University, e-mail: elena.demjanenko2016@yandex.ua <https://orcid.org/0000-0003-4717-3630>

Aleksandr I. Glukhov – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: professor.gluhov.a.i@gmail.com

Galina K. Gryzunova – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Biological Chemistry, Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: galinagryzunova49@mail.ru

Химерное антитело 14D5 защищает модельных животных от Дальневосточного, Сибирского и Европейского субтипов вируса клещевого энцефалита

Матвеев А.Л.¹, Козлова И.В.², Дорощенко Е.К.², Стронин О.В.³, Лисак О.В.², Сунцова О.В.², Савинова Ю.С.², Емельянова Л.А.¹, Байков И.К.¹, Тикунова Н.В.¹

¹ ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН (630090, г. Новосибирск, пр-т Лаврентьева, 8, Россия); ² ФГБУН «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия); ³ ФГУП «Научно-производственное объединение по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген», филиал в г. Томск, НПО «Вирион» (634040, г. Томск, ул. Ивановского, 8а, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Матвеев Андрей Леонидович, e-mail: guterus@gmail.com

Резюме

Вirus клещевого энцефалита (КЭ), принадлежащий к семейству *Flaviviridae*, является наиболее значимым патогеном, передаваемым иксодовыми клещами и вызывающим одну из самых тяжёлых нейроинфекций человека. Для экстренной профилактики и терапии клещевого энцефалита в Российской Федерации применяют специфический сывороточный иммуноглобулин, получаемый из донорской крови. Однако известно, что препараты, полученные из донорской крови, обладают определёнными недостатками, и поэтому для экстренной профилактики и терапии КЭ необходима разработка препаратов нового поколения. С целью создания альтернативного препарата, в производстве которого не используется донорская кровь, было сконструировано химерное антитело ch14D5 против гликопротеина Е вируса КЭ.

Цель настоящего исследования: изучение протективных свойств химерного антитела ch14D5 в отношении Дальневосточного, Сибирского и Европейского субтипов вируса КЭ в экспериментах *in vivo*.

В работе использовали периферийную мышиную модель КЭ; химерное антитело ch14D5 вводили внутримышечно через один день после интраперитонеального заражения мышей штаммами вируса КЭ Софьин, Васильченко и Абсеттаров. Препаратом сравнения являлся противоклещевой сывороточный иммуноглобулин, который вводили аналогично химерному антителу. Протективные свойства химерного антитела 14D5 оценивали с использованием лог-ранг теста. При проведении исследования изучали наличие или отсутствие антитело-зависимого усиления инфекции (ADE) при введении ch14D5 животным, заражённым разными субтипами вируса КЭ.

Результаты показали высокую эффективность антитела ch14D5 для экстренной профилактики инфекции у мышей, заражённых любым из использованных штаммов вируса КЭ, и отсутствие ADE.

Показано, что в животной модели протективная активность антитела ch14D5 превышает таковую противоклещевого сывороточного иммуноглобулина, и антитело ch14D5 может быть использовано для создания терапевтического препарата для экстренной профилактики КЭ.

Ключевые слова: штаммы вируса клещевого энцефалита, протективность, химерное антитело

Для цитирования: Матвеев А.Л., Козлова И.В., Дорощенко Е.К., Стронин О.В., Лисак О.В., Сунцова О.В., Савинова Ю.С., Емельянова Л.А., Байков И.К., Тикунова Н.В. Химерное антитело 14D5 защищает модельных животных от Дальневосточного, Сибирского и Европейского субтипов вируса клещевого энцефалита. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 143-149. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.22

Chimeric Antibody 14D5 Protects Mice against the Far-Eastern, Siberian, and European Tick-borne Encephalitis Virus

Matveev A.L.¹, Kozlova I.V.², Doroshchenko E.K.², Stronin O.V.³, Lisak O.V.², Suntsova O.V.², Savinova Yu.S.², Emelyanova L.A.¹, Baykov I.K.¹, Tikunova N.V.¹

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS (prospect Lavrentieva 8, Novosibirsk 630090, Russian Federation); ² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation); ³ Scientific and Production Association for Immunological Preparations "Microgen", Tomsk Branch, NGO Virion (ul. Ivanovskogo 8, Tomsk 634040, Russian Federation)

Corresponding author: Andrey L. Matveev, e-mail: guterus@gmail.com

Abstract

Tick-borne encephalitis virus (TBEV), belonging to the *Flaviviridae* family, is the most significant pathogen transmitted by Ixodes ticks and causing one of the most severe human neuroinfections. In Russia, serum immunoglobulin produced from the donor blood is currently used for post-exposure prophylactic and therapy of tick-borne encephalitis virus. However, it is known that preparations obtained from donated blood have certain disadvantages, and therefore development of novel preparations for post exposure prophylaxis and therapy of tick-borne encephalitis is required. To develop an alternative preparation, which does not include donor blood, a chimeric antibody ch14D5 against glycoprotein E of TBEV was constructed.

This study was aimed to investigate protective efficacy of the chimeric antibody ch14D5 against the Far-Eastern, Siberian, and European subtypes of TBEV in *in vivo* experiments.

A peripheral mouse model of tick-borne encephalitis was used in this study: the chimeric antibody ch14D5 was administered intravenously in mice one day after their intraperitoneal infection with TBEV strains Sofin, Vasilchenko,

and Absettarov. Anti-TBEV serum immunoglobulin was used as a control preparation, which was administered in the same way. Protective efficacy of the chimeric antibodies 14D5 was assessed using the log-rank test. In the study, the presence or absence of antibody-dependent enhancement of infection (ADE) was examined when mice, infected with different subtypes of the TBEV, got the antibody ch14d5.

Obtained results demonstrated high efficacy of the ch14D5 antibody in post-exposure prophylaxis of the disease in mice infected with any of the used TBEV strains, as well as the absence of ADE.

It was shown that protective efficacy of antibody ch14D5 is higher than that of the anti-TBEV serum immunoglobulin, and antibody ch14D5 could be used for development of a therapeutic preparation for post-exposure prophylaxis.

Key words: tick-borne encephalitis virus strains, protection, chimeric antibody

For citation: Matveev A.L., Kozlova I.V., Doroshchenko E.K., Stronin O.V., Lisak O.V., Suntsova O.V., Savinova Yu.S., Emelyanova L.A., Baykov I.K., Tikunova N.V. Chimeric antibody 14D5 protects mice against the Far-Eastern, Siberian, and European tick-borne encephalitis virus. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 143-149. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.22

ВВЕДЕНИЕ

Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), представитель семейства Flaviviridae, является этиологическим агентом одной из наиболее грозных нейроинфекций на территории Российской Федерации. Кроме РФ, заболевания, вызванные ВКЭ, регистрируются в Китае, Монголии, Казахстане и во многих европейских странах, причём наибольшая заболеваемость клещевым энцефалитом (КЭ) регистрируется в России, Словении и в странах Балтии [1]. В Российской Федерации в последние годы более половины всех случаев КЭ и летальных исходов от этого заболевания регистрировались в Сибирском федеральном округе [2]. В большинстве территориальных образований СФО уровень заболеваемости КЭ существенно превышал показатели заболеваемости по всем эндемичным регионам РФ [2]. Следует также отметить, что расширение ареала ВКЭ, наблюдаемое в последние годы в ряде эндемичных регионов, заметнее всего в СФО, где в пяти территориальных образованиях (Красноярский край, Новосибирская и Омская области, Республики Тыва и Хакасия) ареал КЭ увеличился по крайней мере на одну административную территорию в каждом [2].

В настоящее время официально признано наличие трёх субтипов ВКЭ – Дальневосточного, Сибирского и Европейского [3], причём считается, что Дальневосточный субтип ВКЭ вызывает наиболее тяжёлые, а Европейский субтип – лёгкие формы КЭ [4]. Кроме того, в последние годы в Восточной Сибири, в Монголии и на Тибете были обнаружены новые варианты ВКЭ, генетические отличия которых позволяют выделить их в новые субтипы – Байкальский и Гималайский соответственно [5, 6, 7]. Вирулентность предполагаемых новых субтипов ВКЭ в настоящее время изучается, однако показано, что штаммы, принадлежащие к Байкальскому субтипу, способны вызывать тяжёлые формы КЭ вплоть до смертельного исхода [8].

Для экстренной профилактики и терапии КЭ в Российской Федерации применяют сывороточный иммуноглобулин, получаемый из крови доноров, проживающих в природных очагах заболевания. Этот препарат обладает защитным эффектом особенно при введении в 1–2-й день после укуса клеща. Вместе с тем, как и все препараты на основе донорской крови, он обладает определёнными недостатками. С целью создания альтернативного препарата, в производстве которого не используется донорская кровь, было сконструировано оригинальное химерное антитело против гликопротеина Е ВКЭ. Антитело сконструировали на основе вариабельных доменов вируснейтрализующего моноклонального антитела 14D5, полученного ранее [9], и константных доменов IgG1/карпа человека. Сродство созданного антитела ch14D5

к белку Е ВКЭ составило $2,6 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$; индекс нейтрализации (IC50) в экспериментах *in vitro* – 0,043 мкг/мл; степень гуманизации – 98,3 % [10]. В предварительных экспериментах с использованием мышинной модели было показано, что сконструированное антитело обладало специфической противовирусной активностью и обеспечивало экстренную профилактику мышей от инфекции, вызванной ВКЭ, штамм Абсеттаров, принадлежащим к Западнему субтипу [10]. Однако наибольшую опасность на территории РФ представляют штаммы ВКЭ, относящиеся к Дальневосточному и Сибирскому субтипам [3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение протективных свойств антитела ch14D5 в отношении Дальневосточного, Сибирского и Европейского субтипов в экспериментах *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Штаммы вируса клещевого энцефалита

В работе использованы три штамма ВКЭ: штамм Абсеттаров был получен из репозитария ФГУП «НПО по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген», филиал в г. Томск, НПО «Вирион»; штаммы Васильченко и Софьин – из репозитария ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Collection № 478258; <http://www.ckr-rf.ru>). До исследования штаммы хранились в лиофилизированном виде при температуре -20°C . Перед экспериментом штаммы пассировали путём интрацеребрального заражения молодых белых мышей суспензией лиофилизованного материала в объёме 0,03 мл. При появлении у мышей выраженных клинических признаков заболевания животных умерщвляли и готовили 10%-ю суспензию мозга из расчёта 2 мл 0,9%-го раствора NaCl на 1 мозг. Суспензию центрифугировали при 5 тыс. об./мин в течение 10 мин. Супернатант аккуратно собирали и готовили из него аликваты для дальнейшего использования. Предварительное титрование полученного вируса осуществляли на молодых белых мышах весом 10–12 г. Для этого готовили последовательные десятикратные разведения исходной суспензии, от 10^{-1} до 10^{-8} , в 0,9%-м растворе NaCl. Мышей заражали интраперитонеально (и.п.) в объёме 0,2 мл.

Конструирование и наработка антитела 14D5

Для наработки полноразмерного антитела человека ch14D5 в сконструированную ранее плазмиду pCDNA5/FRT-DHFR-CH-CL [11] встроили фрагменты ДНК, кодирующие VH и VL домены моноклонального антитела 14D5 [10] с использованием праймеров VH14D5_U и VH14D5_L, содержащих на 5'-концах сайты эндонуклеаз рестрикции EcoRV и NotI для встраивания VH-гена, а также праймеров VL14D5_U и VH14D5_L, содержащих на 5'-концах сайты NheI и AflII, для встраивания VL-гена. В результате была

получена плазмида pCDNA5/FRT-DHFR-full_14D5, кодирующая тяжёлые и лёгкие цепи полноразмерного антитела ch14D5. Плазмидную ДНК нарабатывали в клетках *Escherichia coli*, очищали с помощью набора PureYield Plasmid midiprep (Promega) и использовали для последующей трансфекции эукариотических клеток.

Для получения штамма, продуцирующего антитело ch14D5, суспензионные клетки линии CHO-S\FRT, полученной ранее [11], одновременно трансфецировали двумя плазмидами: вспомогательной плазмидой pOG44 (Life Technologies) с геном, кодирующим флиппазу, и сконструированной плазмидой pCDNA5\FRT-DHFR-full_14D5, кодирующей целевое антитело ch14D5. Трансфекцию проводили с помощью трансфектанта Lipofectamine 2000 (Life Technologies), согласно рекомендациям производителя. Эффективность гомологичной рекомбинации оценивали через 72 часа после трансфекции методом проточной цитофлуориметрии с использованием цитофлуориметра NovoCyte (ACEA). Затем полученные пулы клеток засеивали в селективную среду CD OptiCHO, содержащую 80 мкг/мл селективного антибиотика Гигромицин В и все необходимые ростовые добавки. В выживших клетках проводили амплификацию целевого гена. Для этого к аликватам клеток добавляли метотриксат (TEVA, Израиль) в концентрации 800 нМ. После этого отдельные клоны получали методом предельных разведений.

Для очистки антитела ch14D5 культуральную среду, содержащую это антитело, центрифугировали в течение 10 мин при 12000 g. Хроматографическую полипропиленовую колонку («QIAgen»), содержащую белок А-сефарозу CL-4B («GE Healthcare»), предварительно уравнивали фосфатно-солевым буферным раствором (ФСБР) в составе: 100 mM NaCl, 50 mM Na₂HPO₄ при pH 7.4. Супернатант наносили на колонку со скоростью 0,5 мл/мин при температуре 4 °C. Колонку промывали тремя объёмами ФСБР и элюировали антитело ch14D5 четырьмя объёмами 0.1 M цитратного буфера, pH 3.0. К элюату добавляли 1 M буфер трис-HCl, pH 8.8, в соотношении 1:10 для изменения pH до физиологических значений. Раствор антитела ch14D5 концентрировали с помощью фильтров Amicon Ultra-4 30K («Millipore») и заменяли буфер на ФСБР и стерилизовали с помощью фильтрации через 0,22 мкм фильтр. Концентрацию белка в препарате определяли спектрофотометрически, проводя измерение при длине волны 280 нм.

Изучение протективных свойств антитела ch14D5 *in vivo*

Мышей линии BALB/c получали из вивария ФГБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора Российской Федерации (ветеринарное свидетельство 254 № 0476441). Мышей в возрасте 3 недель заражали интраперитонеально (и.п.) суспензией ВКЭ в объёме 0,2 мл. Через 24 часа мышам внутримышечно (в.м.) вводили 100 мкл антитела в 0,9%-м растворе NaCl или препарат противоклещевого сывороточного иммуноглобулина (ООО «Микроген») в том же объёме. Контролем служили заражённые мыши, которым вместо иммуноглобулиновых препаратов вводили 100 мкл 0,9%-го раствора NaCl. Экспериментальные и контрольные группы мышей содержали по 8–10 животных; в эксперименте оценивали выживаемость животных и среднюю продолжительность их жизни после заражения (СПЖ). Реальную 50%-ю летальную дозу вируса

(РЛД₅₀) определяли в каждом эксперименте по методу Рида – Менча [12].

Исследования с лабораторными животными выполнены в соответствии с законодательством РФ, положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (ETS N 123), в частности приложения А и статьи № 5 Конвенции, положениями Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Washington D.C., 2011) и другими нормами международного права, регламентирующими вопросы содержания и использования лабораторных (экспериментальных) животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Протективную активность антитела ch14D5 исследовали в периферической мышинной модели, описанной ранее [13]. На первом этапе перепроверили полученные ранее результаты, продемонстрировавшие протективную активность антитела ch14D5 в отношении Европейского субтипа ВКЭ [10]. Для этого мышам, заражённым ВКЭ, штамм Абсеттаров в дозе 158,5 РЛД₅₀, через 24 часа однократно вводили антитело ch14D5 в дозировках 100 мкг/мышь (группа 1) и 10 мкг/мышь (группа 2), а также противоклещевой сывороточный иммуноглобулин в дозировках 100 мкг/мышь (группа 3) и 10 мкг/мышь (группа 4). Результаты эксперимента (рис. 1) подтвердили наличие протективной активности у антитела ch14D5, которое в дозировке 100 мкг/мышь обеспечило 100%-ю выживаемость экспериментальных животных, а в дозировке 10 мкг/мышь – 50%-ю выживаемость. Эффективность коммерческого противоклещевого сывороточного иммуноглобулина была ниже, и в дозировке 100 мкг/мышь препарат обеспечил выживаемость 62 % мышей, а в дозировке 10 мкг/мышь он был неэффективен. В дальнейшем сывороточный иммуноглобулин в дозировке 10 мкг/мышь в экспериментах не применяли.

Закономерно, что СПЖ животных из групп 1, 2 и 3 статистически значимо превышала таковую для контрольной группы (рис. 1). Значение СПЖ мышей из группы 4 (100%-я гибель животных) не было меньше СПЖ животных из контрольной группы, что свидетельствует о том, что даже при введении субнейтрализующей дозы препарата противоклещевого сывороточного иммуноглобулина у экспериментальных животных отсутствовало усиление инфекции, вызванной ВКЭ.

На следующем этапе была проверена способность антитела ch14D5 защищать мышей от инфекции, вызванной ВКЭ Дальневосточного и Сибирского субтипов. Эксперименты проводили по вышеописанной схеме. Мышей заражали ВКЭ, штамм Софьин с инфицирующей дозой 251 РЛД₅₀ или ВКЭ, штамм Васильченко с такой же инфицирующей дозой. Результаты эксперимента продемонстрировали наличие у антитела ch14D5 выраженного протективного эффекта: в дозировке 100 мкг/мышь антитело обеспечило защиту 90 % мышей, инфицированных ВКЭ, штамм Софьин, и 100%-ю защиту мышей, заражённых ВКЭ, штамм Васильченко (рис. 2, 3). Даже введение антитела ch14D5 в низкой дозировке (10 мкг/мышь) привело к статистически значимому увеличению СПЖ животных, по сравнению с контрольной группой, и обеспечило выживаемость 60 % и 50 % мышей, инфицированных, соответственно, ВКЭ, штамм Софьин и ВКЭ, штамм Васильченко (рис. 2, 3). Препарат сыворо-

точного иммуноглобулина продемонстрировал более низкие защитные свойства, чем антитело ch14D5. При введении этого препарата в дозировке 100 мкг/мышь выжили 50 % мышей, заражённых ВКЭ, штамм Софьин, и не выжила ни одна мышь, инфицированная ВКЭ, штамм Васильченко (рис. 2, 3). Однако СПЖ мышей, которым вводили препарат противоклещевого сывороточного иммуноглобулина, всё равно превышала таковую для контрольных групп (рис. 2б, 3б). Даже в том случае, когда введение препарата сывороточного иммуноглобулина мышам, заражённым ВКЭ, штамм Васильченко, было неэффективным (100%-я летальность), значение СПЖ в этой группе не снизилось, по сравнению с контрольной, что свидетельствует об отсутствии усиления инфекции при введении специфического иммуноглобулина.

Следует отметить, что именно опасения, связанные с возможностью усиления инфекции при введении пациентам иммуноглобулиновых препаратов, привели к отказу от производства и применения специфического противоклещевого сывороточного иммуноглобулина FSMEBULIN в европейских странах. Феномен антитело-зависимого усиления инфекции действительно зарегистрирован у пациентов с лихорадкой денге, а также весьма вероятен при заражении вирусом Зика (два других флавивируса) [14, 15, 17]. *In vitro* антитело-зависимое усиление инфекции (ADE, antibody dependent enhancement) при добавлении субнейтрализующих доз антител показано для ряда флавивирусов, включая вирус японского энцефалита, вирус долины Мюррей [18], вирус Западного Нила [19] и ВКЭ [20]. Возможность ADE при пассивной иммуниза-

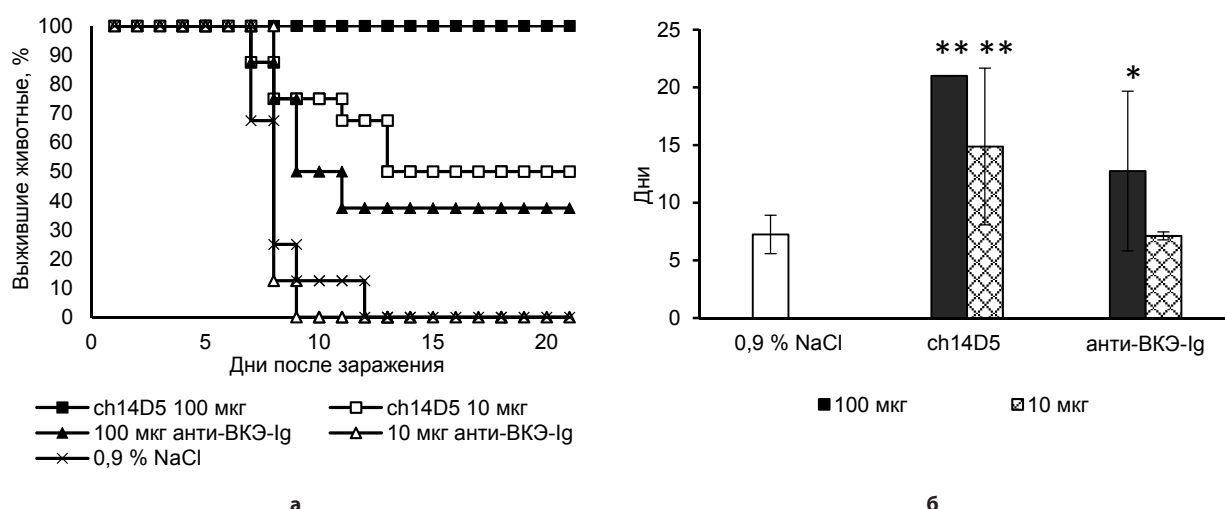


Рис. 1. Эффективность антитела ch14D5 для экстренной профилактики инфекции у мышей, заражённых ВКЭ, штамм Абсеттаров. Мышам BALB/c (10 г) вводили (и.п.) ch14D5 или противоклещевой сывороточный иммуноглобулин в указанных дозах через день после заражения мышей ВКЭ в дозировке 158 ЛД₅₀. а – кривые выживаемости; б – СПЖ ± среднеквадратичное отклонение, * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$ (log-rank test).

Fig. 1. Efficacy of ch14D5 post-exposure prophylaxis in mice infected with TBEV Absetarov. BALB/c mice (10 g) were treated (i.v.) with ch14D5 or anti-TBE-Ig at the indicated doses one day after infection with 158 LD₅₀ of TBEV. а – survival curves; б – survival curves, MST ± SEM, * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$ (log-rank test).

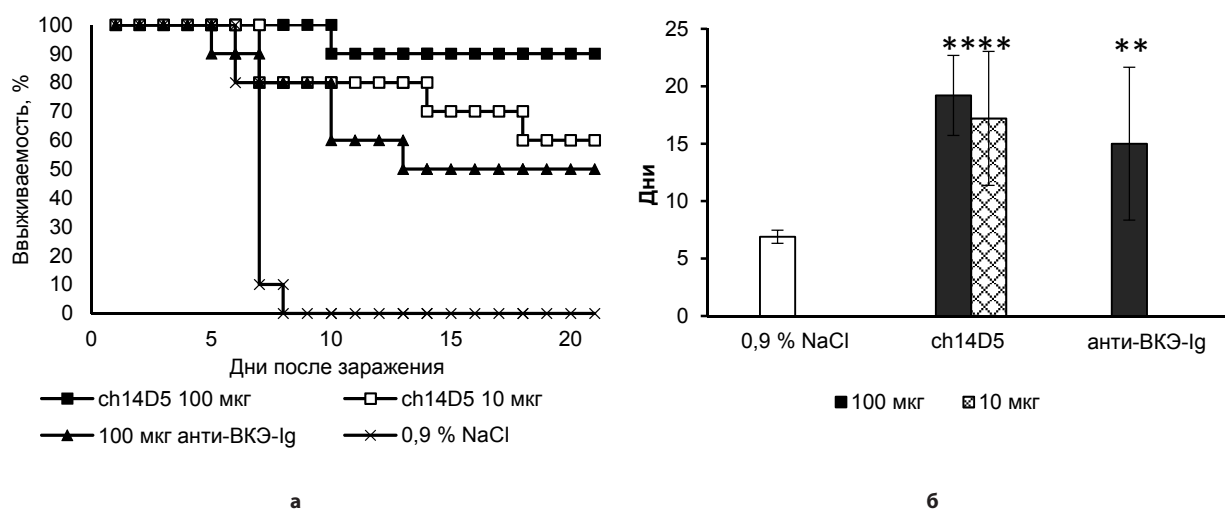


Рис. 2. Эффективность антитела ch14D5 для экстренной профилактики инфекции у мышей, заражённых ВКЭ, штамм Софьин. Мышам BALB/c (10 г) вводили (и.п.) ch14D5 или противоклещевой сывороточный иммуноглобулин в указанных дозах через день после заражения мышей ВКЭ в дозировке 251 ЛД₅₀. а – кривые выживаемости; б – СПЖ ± среднеквадратичное отклонение, * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$ (log-rank test).

Fig. 2. Efficacy of ch14D5 post-exposure prophylaxis in mice infected with TBEV Sofjin. BALB/c mice (10 g) were treated (i.v.) with ch14D5 or anti-TBE-Ig at the indicated doses one day after infection with 251 LD₅₀ of TBEV. а – survival curves; б – survival curves, MST ± SEM, * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$ (log-rank test).

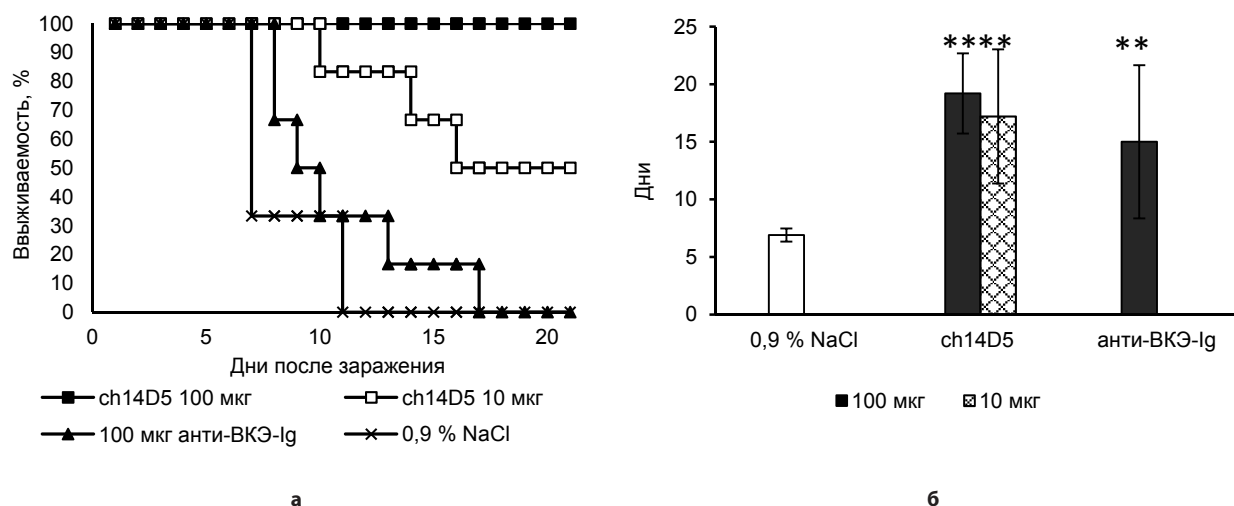


Рис. 3. Эффективность антитела ch14D5 для экстренной профилактики инфекции у мышей, заражённых ВКЭ, штамм Васильченко. Мышам BALB/c (10 г) вводили (и.п.) ch14D5 или противоклещевой сывороточный иммуноглобулин в указанных дозах через день после заражения мышей ВКЭ в дозировке 251 ЛД₅₀. а – кривые выживаемости; б – СПЖ ± среднее квадратическое отклонение, * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$ (log-rank test).

Fig. 3. Efficacy of ch14D5 post-exposure prophylaxis in mice infected with TBEV Vasilchenko. BALB/c mice (10 g) were treated (i.v.) with ch14D5 or anti-TBE-Ig at the indicated doses one day after infection with 251 LD₅₀ of TBEV. а – survival curves; б – survival curves, MST ± SEM, * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$ (log-rank test).

ции против КЭ до сих пор остаётся дискуссионным вопросом. Однако на практике многолетнее применение подхода, основанного на результатах предварительного экспресс-исследования присосавшегося переносчика и профилактического введения иммуноглобулина только лицам, покусанным инфицированными ВКЭ клещами, показало хорошие результаты. Так, анализ результатов «адресного» введения иммунопрепарата более чем 5 тыс. людей, обратившихся за помощью после укуса клеща, показал, что такое применение данного препарата с профилактической целью обеспечило высокую эпидемиологическую (99,2 %) и экономическую эффективность [21]. Вместе с тем, показано, что в ходе иммунного ответа на инфекцию ВКЭ в сыворотке человека могут появляться антитела, способные опосредовать усиление инфекции [17]. Такие антитела обнаружены лишь в одном из 30 образцов сывороток австрийских пациентов с КЭ [17]. Однако даже крайне редкое появление антител, способных усиливать инфекцию ВКЭ, вкуче с непредсказуемостью гуморального ответа каждого конкретного индивидуума, зависящего не только от инфекционного штамма ВКЭ, но и от анамнеза и генетических особенностей человека, ставят вопрос о необходимости создания эффективного препарата, обладающего однозначным механизмом действия для экстренной профилактики и терапии КЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведённые эксперименты доказывают, что химерное антитело ch14D5 обладает протективной активностью в отношении Дальневосточного, Сибирского и Западного субтипов ВКЭ и эффективно защищает мышей при введении через 24 часа после их заражения летальными дозами штаммов этих субтипов. Показано, что в животной модели протективная активность антитела ch14D5 превышает таковую противоклещевого сывороточного иммуноглобулина. Продemonстрировано, что введение субнейтрализующих доз препарата противоклещевого сывороточного иммуноглобулина

не приводит к усилению инфекции, вызванной ВКЭ, в экспериментах *in vivo*.

Работа финансировалась Российским научным фондом, грант № 16-14-00083.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Vaccines against tick-borne encephalitis. WHO position paper: recommendations. *Vaccine*. 2011; 29(48): 8769-8770. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.024
2. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. *Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году»*. 2017. URL: <http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf>.
3. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res.* 2003; 57(1-2): 129-146. doi: 10.1016/S0166-3542(02)00206-1
4. Mandl CW. Steps of the tick-borne encephalitis virus replication cycle that affect neuropathogenesis. *Virus Res.* 2005; 111(2): 161-174. doi: 10.1016/j.virusres.2005.04.007
5. Демина Т.В., Джигоев Ю.П., Козлова И.В., Верховина М.М., Ткачев С.Е., Дорощенко Е.К., и др. Генотипы 4 и 5 вируса клещевого энцефалита: особенности структуры геномов и возможный сценарий их формирования. *Вопросы вирусологии*. 2012; 57(4): 13-18.
6. Козлова И.В., Демина Т.В., Ткачев С.Е., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Верховина М.М., и др. Характеристика Байкальского субтипа вируса клещевого энцефалита, циркулирующего на территории Восточной Сибири. *Acta biomedica scientifica*. 2018; 3(4): 53-60. doi: 10.29413/ABS.2018-3.4.9
7. Dai X, Shang G, Lu S, Yang J, Xu J. A new subtype of eastern tick-borne encephalitis virus discovered in Qinghai-Tibet Plateau, China. *Emerg Microbes Infect.* 2018; 7(1): 74. doi: 10.1038/s41426-018-0081-6
8. Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Кулакова Н.В., Tungalag K., Арбатская Е.В., Миронова Л.В., и др. Генетическая характеристика возбудителя клещевого энцефалита в Монголии. *Вопросы вирусологии*. 2010; (3): 27-32.

9. Tsekhanovskaya NA, Matveev LE, Rubin SG, Karavanov AS, Pressman EK. Epitope analysis of tick-borne encephalitis (TBE) complex viruses using monoclonal antibodies to envelope glycoprotein of TBE virus (persulcatus subtype). *Virus Res.* 1993; 30(1): 1-16.
10. Baykov IK, Matveev AL, Stronin OV, Ryzhikov AB, Matveev LE, Kasakin MF, et al. A protective chimeric antibody to tick-borne encephalitis virus. *Vaccine.* 2014; 32(29): 3589-3594. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.05.012
11. Матвеев А.Л., Хлусевич Я.А., Байков И.К., Бабкин И.В., Гончарова Е.П., Морозова В.В. и др. Создание стабильного штамма-продуцента полноразмерного антитела человека на примере антитела против вируса экстремелии. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2017; 21(8): 993-1000. doi: 10.18699/VJ17.324
12. Reed LJ, Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints. *Am J Epidemiol.* 1938; 27(3): 493-497. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a118408
13. Тимофеев А.В., Кондратьева Ю.Ю., Карганова Г.Г., Стефенсон Дж. Протективная активность бактериальной плазмиды, несущей ген неструктурного белка NS1 вируса клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии.* 2001; (1): 22-24.
14. Bardina SV, Bunduc P, Tripathi S, Duehr J, Frere JJ, Brown JA, et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by pre-existing anti-flavivirus immunity. *Science.* 2017; 356(6334): 175-180. doi: 10.1126/science.aal4365
15. Halstead SB. Dengue antibody-dependent enhancement: Knowns and unknowns. In: Crowe J, Boraschi D, Rappuoli R. (eds.) *Antibodies for Infectious Diseases.* Washington, DC: ASM Press; 2014: 249-271. doi: 10.1128/microbiolspec.AID-0022-2014
16. Halstead SB. Biologic evidence required for Zika disease enhancement by dengue antibodies. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23(4): 569-573. doi: 10.3201/eid2304.161879
17. Haslwanter D, Blaas D, Heinz FX, Stiasny K. A novel mechanism of antibody-mediated enhancement of flavivirus infection. *PLOS Pathogens.* 2017; 13(9), e1006643. doi: 10.1371/journal.ppat.1006643
18. Bröker M, Kollaritsch H. After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area: current positions about post-exposure treatment. *Vaccine.* 2008; 26(7): 863-868. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.11.046
19. Nelson S, Jost CA, Xu Q, Ess J, Martin JE, Oliphant T. Maturation of West Nile virus modulates sensitivity to antibody-mediated neutralization. *PLoS Pathog.* 2008; 4(5): e1000060. doi: 10.1371/journal.ppat.1000060
20. Kreil TR, Eibl MM. Pre- and postexposure protection by passive immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model. *J Virol.* 1997; 71(4): 2921-2927.
21. Козлова И.В., Злобин В.И., Верхожина М.М., Демина Т.В., Джиоев Ю.П., Лисак О.В., и др. Современные подходы к экстренной специфической профилактике клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии.* 2007; 52(6): 25-30.

REFERENCES

1. World Health Organization. Vaccines against tick-borne encephalitis. WHO position paper: recommendations. *Vaccine.* 2011; 29(48): 8769-8770. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.024
2. Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance. *State report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the Russian Federation population in 2016"*. 2017. URL: <http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf>. (In Russ.)
3. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res.* 2003; 57(1-2): 129-146. doi: 10.1016/S0166-3542(02)00206-1
4. Mandl CW. Steps of the tick-borne encephalitis virus replication cycle that affect neuropathogenesis. *Virus Res.* 2005; 111(2): 161-174. doi: 10.1016/j.virusres.2005.04.007
5. Demina TV, Dzhioev YuP, Kozlova IV, Verkhovzhina MM, Tkachev SE, Doroshchenko EK, et al. Genotypes 4 and 5 of tick-

- borne encephalitis virus: peculiarities of genome structure and possible way of their formation. *Voprosy virusologii.* 2012; 57(4): 13-18. (In Russ.)
6. Kozlova IV, Demina TV, Tkachev SE, Doroshchenko EK, Lisak OV, Verkhovzhina MM, et al. Characteristics of Baikal subtype of tick-borne encephalitis virus circulating on the territory of the Eastern Siberia. *Acta biomedica scientifica.* 2018; 3(4): 53-60. doi: 10.29413/ABS.2018-3.4.9. (In Russ.)
7. Dai X, Shang G, Lu S, Yang J, Xu J. A new subtype of eastern tick-borne encephalitis virus discovered in Qinghai-Tibet Plateau, China. *Emerg Microbes Infect.* 2018; 7(1): 74. doi: 10.1038/s41426-018-0081-6
8. Khasnatinov MA, Danchinova GA, Kulakova NV, Tungalag K, Arbatskaya EV, Mironova LV, et al. Genetic characteristics of tick-borne encephalitis agent in Mongolia. *Voprosy virusologii.* 2010; (3): 27-32. (In Russ.)
9. Tsekhanovskaya NA, Matveev LE, Rubin SG, Karavanov AS, Pressman EK. Epitope analysis of tick-borne encephalitis (TBE) complex viruses using monoclonal antibodies to envelope glycoprotein of TBE virus (persulcatus subtype). *Virus Res.* 1993; 30(1): 1-16.
10. Baykov IK, Matveev AL, Stronin OV, Ryzhikov AB, Matveev LE, Kasakin MF, et al. A protective chimeric antibody to tick-borne encephalitis virus. *Vaccine.* 2014; 32(29): 3589-3594. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.05.012
11. Matveev AL, Khlusevich YaA, Baykov IK, Babkin IV, Goncharova EP, Morozova VV, et al. Development of a stable eukaryotic strain producing fully human monoclonal antibody on the basis of the human antibody against ectromelia virus. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii.* 2017; 21(8): 993-1000. doi: 10.18699/VJ17.324. (In Russ.)
12. Reed LJ, Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints. *Am J Epidemiol.* 1938; 27(3): 493-497. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a118408
13. Timofeev AV, Kondratieva YuYu, Karganova GG, Stefenon G. Protective activity of bacterial plasmid carrying the tick-borne encephalitis virus non-structural NS1 gene. *Voprosy virusologii.* 2001; (1): 22-24. (In Russ.)
14. Bardina SV, Bunduc P, Tripathi S, Duehr J, Frere JJ, Brown JA, et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by pre-existing anti-flavivirus immunity. *Science.* 2017; 356(6334): 175-180. doi: 10.1126/science.aal4365
15. Halstead SB. Dengue antibody-dependent enhancement: Knowns and unknowns. In: Crowe J, Boraschi D, Rappuoli R. (eds.) *Antibodies for Infectious Diseases.* Washington, DC: ASM Press; 2014: 249-271. doi: 10.1128/microbiolspec.AID-0022-2014
16. Halstead SB. Biologic evidence required for Zika disease enhancement by dengue antibodies. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23(4): 569-573. doi: 10.3201/eid2304.161879
17. Haslwanter D, Blaas D, Heinz FX, Stiasny K. A novel mechanism of antibody-mediated enhancement of flavivirus infection. *PLOS Pathogens.* 2017; 13(9), e1006643. doi: 10.1371/journal.ppat.1006643
18. Bröker M, Kollaritsch H. After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area: current positions about post-exposure treatment. *Vaccine.* 2008; 26(7): 863-868. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.11.046
19. Nelson S, Jost CA, Xu Q, Ess J, Martin JE, Oliphant T. Maturation of West Nile virus modulates sensitivity to antibody-mediated neutralization. *PLoS Pathog.* 2008; 4(5): e1000060. doi: 10.1371/journal.ppat.1000060
20. Kreil TR, Eibl MM. Pre- and postexposure protection by passive immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model. *J Virol.* 1997; 71(4): 2921-2927.
21. Kozlova IV, Zlobin VI, Verkhovzhina MM, Demina TV, Dzhioev YuP, Lisak OV, et al. Modern approaches to the emergency specific prophylaxis of tick-borne encephalitis. *Voprosy virusologii.* 2007; 52(6): 25-30. (In Russ.)

Сведения об авторах

Матвеев Андрей Леонидович – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, e-mail: guterus@gmail.com <http://orcid.org/0000-0002-6884-6104>

Козлова Ирина Валерьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: diwerhoz@rambler.ru <http://orcid.org/0000-0002-6324-8746>

Дорощенко Елена Константиновна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-8209-616>

Стронин Олег Владимирович – кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории, ФГУП «Научно-производственное объединение по медицинским иммунологическим препаратам «Микроген», филиал в г. Томск, НПО «Вирион», e-mail: o.v.stronin@gmail.com

Лисак Оксана Васильевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lisak.liza@rambler.ru <http://orcid.org/0000-0003-3909-7551>

Сунцова Ольга Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: olga_syntsova@list.ru <http://orcid.org/0000-0003-4057-2890>

Савинова Юлия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: vippersona2389@rambler.ru <http://orcid.org/0000-0001-8183-1233>

Емельянова Людмила Александровна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, e-mail: mila.kuharenko@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-8799-7135>

Байков Иван Константинович – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, e-mail: ivan_baykov@mail.ru

Тикунова Нина Викторовна – доктор биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной микробиологии, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, e-mail: tikunova@niboch.nsc.ru <http://orcid.org/0000-0002-1687-8278>

Information about the authors

Andrey L. Matveev – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Microbiology, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, e-mail: guterus@gmail.com <http://orcid.org/0000-0002-6884-6104>

Irina V. Kozlova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: diwerhoz@rambler.ru <http://orcid.org/0000-0002-6324-8746>

Elena K. Doroshchenko – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-8209-616>

Oleg V. Stronin – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory, Scientific and Production Association for Immunological Preparations “Microgen”, Tomsk Branch, NGO Virion, e-mail: o.v.stronin@gmail.com

Oksana V. Lisak – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lisak.liza@rambler.ru <http://orcid.org/0000-0003-3909-7551>

Olga V. Suntuova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: olga_syntsova@list.ru <http://orcid.org/0000-0003-4057-2890>

Yulia S. Savinova – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vippersona2389@rambler.ru <http://orcid.org/0000-0001-8183-1233>

Lyudmila A. Emelyanova – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Microbiology, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, e-mail: mila.kuharenko@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-8799-7135>

Ivan K. Baykov – Cand. Sc. (Biol.), Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Microbiology, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, e-mail: ivan_baykov@mail.ru

Nina V. Tikunova – Dr. Sc. (Biol.), Head of the the Laboratory of Molecular Microbiology, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, e-mail: tikunova@niboch.nsc.ru <http://orcid.org/0000-0002-1687-8278>

Информация о вкладе авторов

Матвеев А.Л. – наработка антитела ch14D5, статистический анализ, подготовка рукописи к публикации.

Козлова И.В. – эксперименты *in vivo*, подготовка рукописи к публикации.

Дорощенко Е.К. – эксперименты *in vivo*.

Стронин О.В. – эксперименты *in vivo*.

Лисак О.В. – эксперименты *in vivo*.

Сунцова О.В. – эксперименты *in vivo*.

Савинова Ю.С. – эксперименты *in vivo*.

Емельянова Л.А. – тестирование антитела ch14D5.

Байков И.К. – очистка антитела ch14D5.

Тикунова Н.В. – концептуализация, анализ данных, получение финансирования, администрирование проекта, подготовка рукописи к публикации.

Исследование ноотропного и адаптогенного действий комплексного применения кортексина с концентратом полиненасыщенных жирных кислот в условиях экспериментальной дислипидемии

Сангадиева Т.И.¹, Ламажапова Г.П.^{1,2}, Сынгеева Э.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а, Россия); ² ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» (670013, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, 40в, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Сангадиева Татьяна Ильинична, e-mail: sagakc@mail.ru

Резюме

Проведено исследование по влиянию сочетанного применения концентрата омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на основе жира нерпы с парентеральным введением препарата полипептидов коры головного мозга скота – кортексина – на ориентировочно-исследовательские реакции и адаптационные возможности крыс на модели экспериментальной гиперлипидемии. Как известно, состав миелиновых оболочек нейронов представлен сложным белково-липидным комплексом, входящим в состав клеточной мембраны, нарушение баланса которого приводит к ряду неврологических заболеваний. Целью исследования явилось экспериментальное подтверждение предположения о том, что сочетанное воздействие лекарственных средств на основе эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот и полипептидов на нейрометаболические процессы в нейронах будет более быстрым и «качественным», по сравнению с их применением по отдельности. Эксперимент проведен на крысах линии Wistar, у которых воспроизводили модель гиперхолестеринемии специальной атерогенной диеты. Фармакологические эффекты лекарственных средств оценивали в тестах «Открытое поле» и «Водный лабиринт Морриса». В ходе эксперимента выявлено, что крысы, находившиеся на атерогенной диете и получавшие сочетание концентрата ПНЖК с инъекциями кортексина, показывали повышение общей двигательной активности при снижении количества актов дефекации и груминга. Результаты тестов указывали на увеличение уровня пространственной памяти и ориентации, что говорит о высоком уровне приспособляемости и адаптации к новым условиям, снижении уровня тревожности. Полученные результаты выявили более выраженное и продолжительное ноотропное и адаптогенное действия комплексного использования, по сравнению с применением исследуемых средств в режиме монотерапии.

Ключевые слова: кортексин, полиненасыщенные жирные кислоты, гиперлипидемия, нейропротекция

Для цитирования: Сангадиева Т.И., Ламажапова Г.П., Сынгеева Э.В. Исследование ноотропного и адаптогенного действий комплексного применения кортексина с концентратом полиненасыщенных жирных кислот в условиях экспериментальной дислипидемии. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 150-154. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.23

Nootropic and Adaptogenic Effect of Combined Use of Cortexin with Polyunsaturated Fatty Acids Concentrate under Experimental Dislipidemia

Sangadiev T.I.¹, Lamazhapova G.P.^{1,2}, Syngeeva E.V.²

¹ Buryat State University (ul. Smolina 24a, Ulan-Ude 670000, Russian Federation); ² East Siberia State University of Technology and Management (ul. Klyuchevskaya 40v, Ulan-Ude 670013, Russian Federation)

Corresponding author: Tatyana I. Sangadiev, e-mail: sagakc@mail.ru

Abstract

Background. We studied the effect of combined application of omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate, based on seals fat, with parenteral administration of brain cortex polypeptide preparation on cognitive-research reactions and adaptation of rats under experimental hyperlipidemia. The composition of the myelin sheaths of neurons is represented by a protein-lipid complex, which is a part of the cell membrane, the imbalance of which leads to a number of neurological diseases. The aim of the study was to confirm experimentally that the combined use of drugs, based on essential polyunsaturated fatty acids and polypeptides, would influence more effectively on neurometabolic processes in neurons, compared to their application separately.

Materials and methods. Wistar rats were used. They were on a special atherogenic diet to build the model of hypercholesterolemia. The pharmacological effects of drugs were evaluated in the Open Field and Morris Water Maze tests.

Results. The study found that in rats, who received a combination of polyunsaturated fatty acids concentrate with Cortexin injections, and undergoing atherogenic diet, the overall motor activity increased significantly in the Open field test, at the same time the number of acts of defecation and grooming decreased. The Morris Water Maze test results indicated an increase in the level of spatial memory and orientation, which shows a high level of adaptability and adaptation to new conditions, a decrease in the level of anxiety.

Conclusions. The results demonstrated a more pronounced and prolonged nootropic and adaptogenic action of the complex use in comparison with the use of the studied agents as monotherapy.

Key words: Cortexin, polyunsaturated fatty acids, hyperlipidemia, neuroprotection.

For citation: Sangadiev T.I., Lamazhapova G.P., Syngeeva E.V. Nootropic and adaptogenic effect of combined use of Cortexin with polyunsaturated fatty acids concentrate under experimental dislipidemia. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 150-154. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.23

Отмечающиеся в последнее время активный рост промышленности и урбанизации населения, а также связанное с ним социально-экономическое напряжение в обществе приводят к развитию патологий со стороны нервной системы, среди которых первое место занимает группа цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность и инвалидизация населения от ЦВЗ занимает ведущее место [2, 3, 4]. Основными патогенетическими факторами при этом являются наследственная предрасположенность, стрессы, расстройства мозгового кровообращения, эндокринная и соматическая патология, длительный приём психотропных препаратов, экологическая обстановка [1, 2, 5]. Отмечается тенденция к увеличению количества детей с церебрально-органической патологией, возникающей на фоне внутриутробной гипоксии, асфиксии плода, родовых травм и др. [6]. Нарушения когнитивных функций считаются одними из первых и частых осложнений ЦВЗ, значительно влияющих на качество жизни [4, 7]. В настоящее время в арсенале препаратов, применяемых в лечении когнитивных нарушений, находятся лекарственные средства, влияющие на высшие нейронные функции, такие как ноотропы, нейропротекторы, адаптогены и витамины. Однако зачастую у синтетических препаратов имеется ряд побочных действий, которые ограничивают их применение [8]. Поэтому проблема разработки и внедрения в клиническую практику новых эффективных ноотропных средств преимущественно природного происхождения стоит в настоящее время особо остро [9, 10, 11].

Одним из представителей препаратов на основе природных полипептидов является кортексин [12, 13], который обладает ноотропным, нейропротективным, антиоксидантным и тканеспецифическим действиями. Установлено, что такие лекарства улучшают процессы обучения, защищают от нейротоксического действия, ингибируют перекисное окисление липидов, активируют метаболические процессы в клетках головного мозга [10].

Известно о высокой биологической активности длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), особенно ω -3 ряда [9]. Выявлена их положительная роль в структуре фосфолипидов плазматических мембран нервных клеток головного мозга, реализации неспецифического иммунного ответа, противовоспалительных реакций и др. [14]. Они являются предшественниками физиологических веществ, вырабатываемых самим организмом, обеспечивающих многоуровневую регуляцию систем организма, проявляя тем самым высокий терапевтический эффект и повышая неспецифическую резистентность организма [15, 16, 17]. Основными природными источниками ω -3 ПНЖК являются водные биологические ресурсы. Исследования жирнокислотного состава липидов байкальской нерпы *Phoca (Pusa) Sibirica Gmel* показали, что её подкожный жир богат ПНЖК, в том числе эссенциальными (содержание эйкозопентаеновой кислоты достигает 4%) [18]. Эти данные указывают на высокую биологическую ценность и перспективность использования жира как источника для получения биологически активных добавок. Предполагается, что комплексное применение препаратов полипептидов с ПНЖК будет наиболее эффективным и длительным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение степени выраженности ноотропного и адаптогенного действий комплексного применения кор-

тексина с концентратом ПНЖК из жира нерпы на модели экспериментальной гиперхолестеринемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на белых крысах обоего пола линии Wistar массой 180–220 г, полученных из питомника НИИ биофизики ФГБОУ ВО «Ангарская государственная техническая академия». Предварительно все животные, использованные в эксперименте, получали стандартный рацион вивария и воду *ad libitum*. Животные содержались в виварии в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (GLP), а также с Приказом МЗ РФ № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследования были проведены, согласно правилам, принятым «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.03.1986 (Страсбург, 1986). Протокол исследований согласован с этическим комитетом Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол № 2 от 05.09.2013 г.). Эвтаназию животных осуществляли методом мгновенной декапитации под лёгким эфирным наркозом.

Объектами исследования являлись концентрат ПНЖК на основе жира нерпы (СПК «Сухинский», Россия), полученный методом комплексообразования с мочевиной [19], а также препарат полипептидов коры головного мозга Кортексин (ООО ГЕРОФАРМ, Россия) и препарат сравнения из пирролидоновой группы ноотропов – Пирацетам (ФП АО ОБОЛЕНСКОЕ, Россия). Животные получали концентрат ПНЖК перорально в дозе 20 мг/кг ежедневно в течение 21 суток. Кортексин вводился внутримышечно 1 раз в день в дозе 4 мг/кг в течение 10 дней. Пирацетам вводился в виде внутримышечных инъекций ежедневно в дозе 8 мг/кг в течение 10 дней.

Экспериментальную гиперлипидемию вызывали согласно МУК 2.3.2.721-98.2.3.2 с использованием модели атерогенной гиперлипидемии с применением диеты, содержащей 5 % холестерина (BioChemica, Applichem), 0,3 % 6-метил-2-тиоурацила (Alfa Aesar), 1 % холевой кислоты (Sigma) и свиное сало в количестве 5 % от общей массы рациона животных взамен части зерновой смеси, в течение 21 дня.

Экспериментальные животные были разделены на шесть групп:

- 1-я группа – интактная (животные не подвергались никакому воздействию);
- 2-я группа – контрольная (животные получали атерогенную диету);
- 3-я группа – после атерогенной диеты животные получали инъекции Пирацетама;
- 4-я группа – после атерогенной диеты животные получали инъекции Кортексина;
- 5-я группа – после атерогенной диеты животные получали концентрат ПНЖК;
- 6-я группа – после атерогенной диеты животные получали концентрат ПНЖК и инъекции Кортексина в тех же режимах, что и 4-я и 5-я группы.

Крысы были протестированы в тесте «Открытое поле» [20]. «Открытым полем» служила площадка (100 × 100 см) с границами в виде непрозрачных бортов высотой 30 см. Площадка была разделена на 25 одинаковых квадратов. Наблюдение за поведением животных производили в течение 5 минут. Регистрировали уровень

горизонтальной активности – по количеству пересечённых периферических и центральных квадратов, а также вертикальной активности – по количеству вставания на задние лапки, число дефекаций, груминг.

Исследование пространственной ориентации и уровня памяти определяли в тесте «Водный лабиринт Морриса» [20]. Использовался бассейн диаметром 150 см и высотой 50 см. Бассейн был заполнен непрозрачной водой (подбеленной молоком) с температурой 26–28 °С. В бассейн была помещена круглая керамическая платформа высотой 14 см. Сначала крысу на 20 с помещали на платформу, после чего её помещали в воду на противоположной стороне бассейна и в течение 60 секунд животному позволяли найти платформу и взобраться на неё. Затем животное повторно опускали в воду на противоположной стороне бассейна и позволяли искать платформу. О пространственной ориентации и памяти судили по количеству выходов на платформу.

Количественные показатели, полученные в результате исследований, были обработаны статистическими методами, применяемыми для малых выборок, с определением средних величин (M) и стандартных ошибок (m). Степень статистической значимости (P) результатов была оценена с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми различия между данными в сравниваемых группах считали при вероятности, равной 95 % ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов проведённого исследования влияния изучаемых средств на ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле» установлено их положительное действие, которое было наиболее выраженным после введения комбинации полипептидного препарата и ПНЖК. Результаты, полученные в ходе эксперимента, приведены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что в контрольной группе, по сравнению с интактными животными, отмечалось снижение показателей общей двигательной активности в целом на 21,2 %. Курсовое введение кортексина в сочетании с концентратом ПНЖК оказывало существенное положительное влияние в отношении двигательной активности подопытных животных после воспроизведённой гиперлипидемии. У крыс этой группы увеличился уровень общей двигательной активности, по сравнению с контролем, в

целом на 41,9 %, в большей степени благодаря увеличению уровня вертикальной активности. Так, число стоек увеличилось в 4,7 раза, в то время как горизонтальная активность – на 29,5 %. В группе комплексного применения исследуемых средств уровень общей двигательной активности был выше на 6,5 %, по сравнению с группами крыс, получавших ПНЖК и кортексин в режиме монотерапии. У этих же животных уровень общей двигательной активности был выше на 8 %, по сравнению с группой крыс, получавших пирацетам. Повышение двигательной активности происходило преимущественно благодаря увеличению вертикальной активности и количества выходов в центральную зону. Полученные данные указывают на то, что комплексное применение кортексина и концентрата ПНЖК стимулировало ориентировочно-исследовательскую активность подопытных крыс. На ускорение процесса адаптации под влиянием сочетанного применения Кортексин + ПНЖК указывало и повышение исследовательской реакции. Так, возросло число выходов крыс этой группы в центральную зону: в 3,19 раза – в сравнении с контролем; в 1,9 раза – в сравнении с группой крыс, получавших кортексин; в 1,3 раза – в сравнении с группой, получавшей концентрат ПНЖК в качестве монотерапии. Помимо этого, под влиянием комплексного применения исследуемых средств отмечалось уменьшение груминга на 60 % и числа болюсов – на 47 %, по сравнению с этими же показателями в контроле, что указывает на снижение уровня тревожности, а также на укорочение периода адаптации к новым предъявляемым условиям. Таким образом, комплексное применение кортексина и концентрата ПНЖК на фоне гиперхолестеринемии оказывало выраженное нейропротективное действие, улучшая когнитивную способность мозга при нормализации поведенческих реакций, снижении уровня тревожности и уменьшении периода адаптации к новым условиям среды. В целом положительное влияние комплексного применения по эффективности не уступало, а по некоторым показателям превосходило нейропротективное действие препарата сравнения – пирацетам.

Влияние комплексного применения на пространственную ориентацию и память

Наличие эффекта у тестируемых средств на обучение пространственной ориентации и памяти подопытных животных выявляли в модели «водный лабиринт Морриса», применяя протокол без предварительного

Таблица 1
Влияние комплексного применения концентрата ПНЖК с Кортексином на поведенческую активность крыс в тесте «Открытое поле»

Table 1
Influence of combined use of polyunsaturated fatty acids concentrate with Cortexin on behavior of rats in the "open field" test

Показатели	Группы животных					
	Интакт	Контроль	Пирацетам	Кортексин	ПНЖК	ПНЖК + Кортексин
Общая двигательная активность	81,83 ± 5,20	64,47 ± 5,35*	84,19 ± 8,32**	85,8 ± 6,2**	84,1 ± 7,8**	91,5 ± 7,9**
Горизонтальная активность	68,28 ± 5,31	61,1 ± 5,1	75,25 ± 6,09**	76,1 ± 6,5**	74,8 ± 5,9	79,11 ± 8,51**
Вертикальная активность	3,65 ± 0,81	1,34 ± 0,69*	4,92 ± 0,95**	5,4 ± 1,8*	4,7 ± 1,9**	6,42 ± 1,39**
Количество выходов в центральную зону	1,87 ± 0,15	1,45 ± 0,13*	2,51 ± 0,22**	2,40 ± 0,21**	3,61 ± 0,33**	4,67 ± 0,44**
Дефекация	8,13 ± 0,12	10,8 ± 0,8*	4,26 ± 0,39**	4,14 ± 0,66**	4,48 ± 0,39**	3,23 ± 0,37**
Груминг	3,21 ± 0,29	4,8 ± 0,3*	2,81 ± 0,27**	2,51 ± 0,23**	2,64 ± 0,21**	1,82 ± 0,16**

Примечание. Различия статистически значимы, по сравнению с данными * – в интактной группе, ** – в контрольной группе при $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Показатели пространственной ориентации и памяти крыс в тесте «водный лабиринт Морриса»
(без предварительного ознакомления)

Table 2

Indices of spatial orientation and memory of rats in the "Morris water maze" test (without prior knowledge)

Показатели	Группы животных					
	Интакт	Контроль	Пирацетам	Кортексин	ПНЖК	ПНЖК + Кортексин
Число выходов на платформу	5,21 ± 1,03	2,53 ± 0,61*	5,27 ± 1,21**	6,15 ± 1,08**	5,21 ± 0,98**	7,34 ± 1,43**
Время нахождения платформы, с	4,01 ± 0,84	6,62 ± 1,34*	3,21 ± 0,41**	3,14 ± 0,69**	2,90 ± 0,72**	2,63 ± 0,30**

Примечание. Различия статистически значимы, по сравнению с данными * – в интактной группе, ** – в контрольной группе при $p \leq 0,05$.

ознакомления. Данные исследования приведены в таблице 2.

По результатам теста видно, что количество выходов на платформу в контрольной группе животных было в 2,06 раза ниже, чем в группе интакта. Также результаты теста «водный лабиринт Морриса» указывают на то, что при комплексном применении Кортексина с ПНЖК количество выходов на платформу у животных увеличилось в 2,9 раза, по сравнению с контрольной группой. Данный показатель у этой же группы животных был в среднем на 30,1 % больше, чем у крыс, принимавших оба средства в качестве монотерапии (в группе «Кортексин» – на 19,35 %, в группе «ПНЖК» – на 40,9 %), и на 39,3 % выше, чем в группе препарата сравнения. Что касается времени, которое требовалось животным для нахождения платформы, то у крыс, у которых было вызвано состояние гиперлипидемии, оно увеличилось на 65 %, по сравнению с интактом. В то же время данный показатель у животных при комплексном применении исследуемых средств был в 2,5 раза ниже, по сравнению с контрольной группой, и на 18 % ниже, по сравнению с группой крыс, принимавших пирацетам. Полученные результаты свидетельствуют о повышении уровня пространственной памяти и ориентации при комплексном применении.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что при комплексном применении концентрата ПНЖК и кортексина происходит влияние сразу на два компонента клеточной мембраны – липидную и белковую. Известно, что в условиях гиперлипидемии происходит изменение соотношения фракций холестерина в атерогенную сторону, что в свою очередь приводит к нарушениям обмена нейроактивных молекул в центральной нервной системе (ЦНС), угнетению развития нейронов в гиппокампе [17]. В условиях патологии со стороны белковой части происходит дисбаланс между тормозными и активирующими системами, приводящий к нейродегенерации. При недостаточном поступлении в организм длинноцепочечных жирных кислот происходит нарушение липидного обмена. Как известно, в клетках верхних слоёв коры головного мозга здорового организма содержится 13 % докозагексаеновой кислоты (ДГК) и 9 % эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) – это одни из самых значимых концентраций для тела человека [16]. Важнейшая функция ЭПК и ДГК заключается в том, что они являются предшественниками синтеза тканевых гормонов – эйкозаноидов, – обладающих противовоспалительным, антиагрегационными эффектами. ДГК может превращаться в эндогормон – докозаноид, называемый нейротрофическим D [14]. Его основная функция заключается в защите нейронов от повреждений, например, от окисления. Аминокислотный состав кортексина, пред-

ставленный L-формами аминокислот и полипептидами массой до 1 Да, также обогащён такими микроэлементами, как магний, селен, литий, цинк, которые играют немаловажную роль в окислительно-восстановительных процессах клетки, регулируют работу ферментативных систем. Полипептидный состав кортексина оказывает влияние на восстановление баланса между ГАМК-ергической и серотонинергической системами, нарушение которого приводит к оксидативному стрессу и гибели нейрона [6]. Поэтому достаточное содержание ПНЖК в клетках мембран позволяет аминокислотному составу кортексина быстрее включиться в нейрометаболические процессы клетки и более «качественно», так как происходит восстановление нейрона сразу на двух уровнях – липидном и белковом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования показали, что комплексное применение кортексина и концентрата ПНЖК на основе жира нерпы оказывает более выраженное ноотропное и адаптогенное действие, чем использование этих же средств по отдельности, в условиях нарушения деятельности ЦНС, вызванного дислипидемическим состоянием организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Эпидемиология инсульта в России. В: Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Евзельман М.А. (ред.). *Неотложные состояния в неврологии: Труды Всероссийского рабочего совещания неврологов России*. М.: Фаворъ, 2002: 16-21.
2. Сковцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. *Системные гипертензии*. 2005; (1): 10-12.
3. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России. В: Пирадова М.А., Фоякина А.В. (ред.). *Труды I Национального конгресса «Кардионеврология»*. М.: ООО «Диалог»; 2008: 7-10.
4. Petersen RS, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives Neurology*. 1999; 56(3): 303-308. doi: 10.1001/archneur.56.3.303
5. Гусев Е.И., Сковцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина; 2001.
6. Montgomery P, Burton JR, Sewell RP, Spreckelsen TF, Richardson AJ. Low blood long chain omega-3 fatty acids in UK children are associated with poor cognitive performance and behavior: a cross-sectional analysis from the DOLAB study. *PLoS One*. 2013; 8(6): e66697. doi: 10.1371/journal.pone.0066697
7. Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. 2006; (11): 4-12.
8. Одинак М.М., Вознюк И.А. *Нарушения мозгового кровообращения: медикаментозная коррекция повреждения сосудов русла*. СПб.: Военно-медицинская академия; 2006.
9. Гладышев М.И. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты и их пищевые источники для человека.

Журнал Сибирского федерального университета. Биология. 2012; 5(4): 352-386.

10. Дьяконов М.М., Шабанов П.Д. Многолетний опыт низко-дозированной пептидной нейропротекции в медицине. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2015; 2(26): 147-153.

11. Яременко К.В. Адаптогены в фитотерапии. / *Российский фитотерапевтический съезд: сборник научных трудов (Москва, 14–16 марта 2008 года)*. М.: Изд-во Федерального научного клинико-экспериментального центра традиционных методов диагностики и лечения; 2008: 363-364.

12. Алифиров В.М., Дадасева М.Н., Доронин Б.М., Коваленко А.В., Локштанова Т.М., Мартынов М.Ю., и др. Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейропротекции низкими дозами кортексина в терапии острого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; (4): 41-46.

13. Герасимова М.М. Влияние кортексина на терапию острого периода ишемического инсульта. В: Скоромец А.А., Дьяконов М.М. (ред.). *Кортексин. 5-летний опыт отечественной неврологии*. М.: Наука; 2006: 82-89.

14. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Principles of biochemistry*. N.Y.: Worth Publishers; 1993.

15. Bazan NG. Cellular and molecular events mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 signaling in photoreceptor cell survival and brain protection. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009; 81(2-3): 205-211. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.024

16. Dyall SC, Michael-Titus A. Neurological benefits of omega-3 fatty acids. *Neuromolecular Med*. 2008; 10(4): 219-235. doi: 10.1007/s12017-008-8036-z

17. McKenney JM, Sica D. Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64(6): 595-605. doi: 10.2146/ajhp060164

18. Раднаева Л.Д., Пестерева О.В., Чиркина Т.Ф., Аверина Е.С., Бодоев Н.В. Исследование химического состава жира байкальской нерпы. *Химия в интересах устойчивого развития*. 1999; (7): 713-717.

19. Zhamsaranova SD, Lamazhapova GP, Syngееva EV. Development of a method to produce a concentrate of polyunsaturated fatty acids. *Biosci Biotech Res Asia*. 2014; 11(2): 59-64. doi: 10.13005/bbra/1440

20. Миронов А.Н. (ред.). *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. М.: Гриф и К; 2012.

REFERENCES

1. Vereshchagin NV, Varakin YuYa. Stroke epidemiology in Russia. In: Vereshchagin NV, Piradov MA, Evzelman MA. (eds.). *Neotlozhnye sostoyaniya v nevrologii: Trudy Vserossiyskogo rabocheego soveshchaniya nevrologov Rossii*. М.: Favor, 2002: 16-21. (In Russ.)

2. Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Ayrinyan NYu. Stroke epidemiology in the Russian Federation. *Sistemnye gipertenzii*. 2005; (1): 10-12. (In Russ.)

3. Suslina ZA. Vascular diseases of brain. In: Piradova MA, Fon-yakina AV. (eds.). *Trudy Natsional'nogo kongressa «Kardioneurologiya»*. М.: ООО «Dialog». М.: ООО «Диалог»; 2008: 7-10. (In Russ.)

4. Petersen RS, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and

outcome. *Archives Neurology*. 1999; 56(3): 303-308. doi: 10.1001/archneur.56.3.303

5. Gusev EI, Skvortsova VI. *Cerebral ischemia*. М.: Meditsina; 2001. (In Russ.)

6. Montgomery P, Burton JR, Sewell RP, Spreckelsen TF, Richardson AJ. Low blood long chain omega-3 fatty acids in UK children are associated with poor cognitive performance and behavior: a cross-sectional analysis from the DOLAB study. *PLoS One*. 2013; 8(6): e66697. doi: 10.1371/journal.pone.0066697

7. Yakhno NN. Cognitive disorders in neurological clinic. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006; (11): 4-12. (In Russ.)

8. Odinak MM, Voznyuk IA. Cerebral circulation disorders: medically induced correction of injured bloodflow. SPb.: Voenno-meditsinskaya akademiya; 2006. (In Russ.)

9. Gladyshev MI. Essential polyunsaturated fatty acids and their food sources for people. *Zhurnal Sibirskogo federal'nogo universiteta. Biologiya*. 2012; 5(4): 352-386. (In Russ.)

10. Dyakonov MM, Shabanov PD. Long-term experience of low-dose peptide neuroprotection in medicine. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2015; 2(26): 147-153. (In Russ.)

11. Yaremenko KV. Adaptogens in phytotherapy. / *Rossiyskiy fitoterapevticheskiy sjezd: sbornik nauchnykh trudov (Moskva, 14–16 marta 2008 goda)*. М.: Izd-vo Federal'nogo nauchnogo kliniko-eksperimental'nogo tsentra traditsionnykh metodov diagnostiki i lecheniya; 2008: 363-364. (In Russ.)

12. Alifirova VM, Dadasheva MN, Doronin BM, Kovalenko AV, Lokshanova TM, Martynov MYu, et al. Clinical effectiveness and pharmacoeconomic characteristics of neuroprotection using low doses of Cortexin in the treatment of acute ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; (4): 41-46. (In Russ.)

13. Gerasimova MM. Effect of Cortexin on the treatment of acute period of ischemic stroke. In: Skoromets AA, Dyakonov MM. (eds.). *Korteksin. 5-letniy opyt otechestvennoy nevrologii*. М.: Nauka; 2006: 82-89. (In Russ.)

14. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Principles of biochemistry*. N.Y.: Worth Publishers; 1993.

15. Bazan NG. Cellular and molecular events mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 signaling in photoreceptor cell survival and brain protection. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009; 81(2-3): 205-211. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.024

16. Dyall SC, Michael-Titus A. Neurological benefits of omega-3 fatty acids. *Neuromolecular Med*. 2008; 10(4): 219-235. doi: 10.1007/s12017-008-8036-z

17. McKenney JM, Sica D. Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64(6): 595-605. doi: 10.2146/ajhp060164

18. Radnaeva LD, Pestereva OV, Chirkina TF, Averina ES, Bodoev NV. Studying the chemical composition of Baikal seal fat. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya*. 1999; (7): 713-717. (In Russ.)

19. Zhamsaranova SD, Lamazhapova GP, Syngееva EV. Development of a method to produce a concentrate of polyunsaturated fatty acids. *Biosci Biotech Res Asia*. 2014; 11(2): 59-64. doi: 10.13005/bbra/1440

20. Mironov AN. (ed.). *Guidelines on preclinical researches of medicinal products. Part 1*. М.: Grif i K; 2012. (In Russ.)

Сведения об авторах

Сангадиева Татьяна Ильинична – аспирант кафедры фармакологии и традиционной медицины, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», e-mail: Sagakc@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-1167-0179>

Ламазхапова Галина Петровна – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой «Биотехнология», ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», e-mail: lamazhap@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-4118-215X>

Сынгеева Эржэна Владимировна – старший научный сотрудник Биотехнологического центра, ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», e-mail: syngееva@mail.ru <http://orcid.org/0000-0003-4001-4047>

Information about the authors

Tatyana I. Sangadieva – Postgraduate at the Department of Pharmacology and Traditional Medicine, Buryat State University, e-mail: Sagakc@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-1167-0179>

Galina P. Lamazhapova – Dr. Sc. (Biol.), Docent, Head of the Department of Biotechnology, East Siberia State University of Technology and Management, e-mail: lamazhap@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-4118-215X>

Erzhena V. Syngееva – Senior Research Officer at the Biotechnological Center, East Siberia State University of Technology and Management, e-mail: lamazhap@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-4118-215X>

Морфологические особенности костного регенерата при применении нового устройства для погружного остеосинтеза в эксперименте

Сучков Д.И., Павлов А.В., Виноградов А.А., Жеребяткина С.Р., Тимофеев В.Е., Лазутина Г.С.,
Овчинникова Н.В., Тарасова В.Н.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
(390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Сучков Дмитрий Игоревич, e-mail: argoncs@mail.ru

Реферат

Обоснование. Актуальным вопросом современной травматологии и морфологии является лечение остаточных полостей после радикальных операций по поводу различных заболеваний костей. В настоящее время активно ведётся поиск как устройств для остеосинтеза, так и костнозамещающих масс.

Цель исследования: апробация нового устройства для накостного остеосинтеза, которое может использоваться как для фиксации костных отломков, так и для изучения морфологических особенностей костного регенерата в эксперименте.

Материал и методы. Применено устройство для накостного остеосинтеза трубчатых костей в эксперименте (Патент РФ № 2016121487), которое состояло из двух полуушек, крепящихся между собой быстрозажимным хомутом. Материалом для полуушек служил полипропилен, поэтому иммунологических реакций не наблюдалось. На внутренней поверхности имелись цилиндры из силикона, которые направленно давили на отломки и не нарушали питание надкостницы. В эксперименте на крысах стока Wistar после формирования окончательной костной раны бедренной кости с последующим замещением её порошком гидроксиапатита, оценивали скорость репаративного остеогенеза при использовании разработанного устройства и проволоочного серкляжа.

Результаты. Было выявлено, что разработанное устройство не нарушает питания надкостницы, а также плотно фиксирует остеопластический материал в костном ложе. На 21-е сутки при гистологическом исследовании было выявлено, что регенерат костной ткани был представлен ретикулофиброзной костной тканью в опытной группе на 73 %, а в контрольной – на 62 %, заполнявшей экспериментальный дефект. У всех животных костный регенерат образовал плотное остеointегративное соединение с материнской костью. К 28-м суткам в обеих группах он был представлен зрелой костной тканью.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что устройство для погружного остеосинтеза не нарушает процессы остеогенеза, а из-за плотной фиксации позволяет более рационально применять остеопластический материал.

Ключевые слова: накостный остеосинтез, дефекты костей, пластины, проволоочный серкляж, остеогенез

Для цитирования: Сучков Д.И., Павлов А.В., Виноградов А.А., Жеребяткина С.Р., Тимофеев В.Е., Лазутина Г.С., Овчинникова Н.В., Тарасова В.Н. Морфологические особенности костного регенерата при применении нового устройства для погружного остеосинтеза в эксперименте. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 155-161. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.24

Bone Regeneration in the Application of a New Device for Osteosynthesis in the Experiment

Suchkov D.I., Pavlov A.V., Vinogradov A.A., Zhrebtyatyna S.R., Timofeyev V.E., Lazutina G.S.,
Ovchinnikova N.V., Tarasova V.N.

Ryazan State Medical University (ul. Vysokovoltynaya 9, Ryazan 3900269, Russian Federation)

Corresponding author: Dmitriy I. Suchkov, e-mail: argoncs@mail.ru

Abstract

Background. Treatment of residual cavities after radical surgery for bone diseases is a vital problem of modern traumatology. Currently, there is an active search for devices both for osteosynthesis and bone-substituting masses.

Aims. The purpose of this work was to test a new device for osteosynthesis. It can be used both for fixing bone fragments, and for studying the morphological features of bone regenerate in experiment.

Materials and methods. A device for bone osteosynthesis of tubular bones in an experiment (Patent of the Russian Federation N 2016121487) was applied. The device consisted of two half-bushings, fastened to each other by a fierce clamp. Polypropylene was used as the material for the half-bushings, therefore no immunological reactions were observed. On the inner surface there were silicone cylinders, which directed pressure on the fragments and did not disturb the nutrition of the periosteum. The experiment was performed on Wistar rats. The surgical defect of the femur was filled with hydroxyapatite. Two groups of animals were identified. The bone in the first group was fixed by the device. The wire cerclage was used in the second group.

Results. The study showed that the developed device does not disturb the nutrition of the periosteum, and also tightly fixes the osteoplastic material in the bone defect. Histological examination showed that bone regeneration was faster when the device was used. On the 21st day of the experiment, the regenerate filled the defect in the control group by 62 %, and in the experimental group by 73 %. The regenerate was represented by a woven bone. In all animals, bone regenerate formed a strong osteo-integrative connection with the maternal bone. In both groups, it looked like a mature bone tissue at the end of the experiment (28 days).

Conclusion. The data indicate that the device does not disturb the processes of bone formation and allows for more efficient use osteoplastic material.

Key words: osteosynthesis, bone defects, plates, wire cerclage, osteogenesis

For citation: Suchkov D.I., Pavlov A.V., Vinogradov A.A., Zheryatyeva S.R., Timofeyev V.E., Lazutina G.S., Ovchinnikova N.V., Tarasova V.N. Bone regeneration in the application of a new device for osteosynthesis in the experiment. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 155-161. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.24

АКТУАЛЬНОСТЬ

Поиск наиболее оптимальных способов лечения обширной патологии опорно-двигательного аппарата давно вышел за пределы травматологии и ортопедии и представляет собой актуальную проблему современной клинической и экспериментальной хирургии. В настоящее время лечение инфекционных заболеваний костей, возникших после травмы или после оперативного вмешательства, является сложной и жизненно важной проблемой современной медицины. Известно, что посттравматические инфекционные осложнения чаще всего встречаются у людей трудоспособного возраста (от 35 до 50 лет), а неудовлетворительные результаты их лечения дают высокий процент инвалидизации, что связывают также с сопутствующими заболеваниями, такими как остеопороз, остеоартроз [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Данные заболевания могут вызывать как травмы, так и другие состояния, среди которых можно выделить атеросклероз сосудов нижних конечностей, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния [2, 3]. Для лечения инфекционных осложнений, несмотря на эффективные консервативные методы терапии, в качестве основного используется хирургический способ лечения [4, 9, 10, 11, 12, 13]. По этой причине выбор оптимальной хирургической тактики при данной патологии является актуальной проблемой [4, 5, 6, 9, 14].

В современной хирургической практике все оперативные вмешательства по поводу хронического остеомиелита можно разделить на паллиативные и радикальные. К первым принято относить простую секвестрэктомию, вскрытие остеомиелитической флегмоны и иссечение свища [15, 16]. Радикальные оперативные вмешательства представлены некрсеквестрнекрэктомией, продольной краевой резекцией, поднадкостничной циркулярной резекцией поражённой кости [5, 9, 15, 17]. Продольная краевая резекция считается наиболее радикальной. Однако данная операция имеет существенный недостаток – удаляется значительный сегмент кости с формированием остаточной полости, в связи с чем теряется механическая прочность кости. Данное обстоятельство делает актуальным проведение ряда реконструктивно-восстановительных мероприятий, направленных на замещение дефекта костной ткани [18]. В связи с этим производят восполнение костного дефекта наполнителем, в последнее время в качестве наполнителя часто используют композитные биорезорбируемые вещества, выбор которых остаётся в настоящее время дискуссионным [12, 15, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29]. После возмещения костного дефекта производят фиксацию отломков наиболее рациональным способом остеосинтеза в каждом конкретном случае, что позволяет избежать рецидива заболевания [14, 30]. Для эффективного лечения требуется не только заполнить полость подходящим материалом, но также использовать современный и обоснованный способ остеосинтеза. В качестве экспериментальных моделей изучения биорезорбируемых материалов и способов остеосинтеза удобно использовать мелких лабораторных животных, но ввиду анатомических особенностей их трубчатых костей могут

применяться не все устоявшиеся методы остеосинтеза. По данной причине разработка новых способов остеосинтеза для данных задач остаётся актуальной.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Апробация нового устройства для накостного остеосинтеза, которое может использоваться как для фиксации костных отломков, так и для изучения морфологических особенностей костного регенерата в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 30 лабораторных крысах-самцах стока Wistar, вес которых составил 260–280 г. Все работы на животных с дальнейшим их содержанием были выполнены в виварии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986 г.), «Принципами надлежащей лабораторной практики» (национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ 33044-2014, введён с 1.08.2015 г.), Приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1.3218-14).

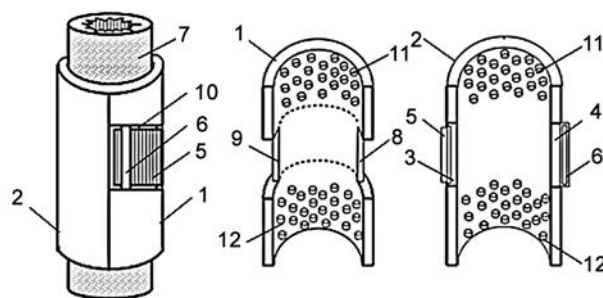


Рис. 1. Устройство для накостного остеосинтеза трубчатых костей в эксперименте (Патент РФ № 2016121487 (033652) от 31.05.2016 г.): 1, 2 – фиксирующая и прижимная полувтулки; 3, 4 – фигурные выступы; 5, 6 – быстросжимаемый хомут с замком; 7 – трубчатая кость; 8, 9 – вырезы, соответствующие фигурным выступам; 10 – паз, соединяющий вырезы; 11, 12 – силиконовые цилиндры.

Fig. 1. Device for osteosynthesis of tubular bones in an experiment (Patent N 2016121487, May 31, 2016): 1, 2 – fixing and clamping half-bushing; 3, 4 – shaped ledges; 5, 6 – fierce clamp with the lock; 7 – tubular bone; 8, 9 – notches corresponding to the shaped ledges; 10 – a groove connecting the notches; 11, 12 – silicone cylinders.

В качестве анестезии использовали «Золетил 100» (Virbac С.А., Франция) в дозировке 15 мг/кг веса и «Рометар» (Bioveta, Чехия) в дозировке 6 мг/кг. Животных разделили на две равные группы – опытную ($n = 15$) и контрольную ($n = 15$). В опытной группе использовалось устройство для погружного накостного остеосинтеза (Патент № 2016121487 (033652) от 31.05.2016; рис. 1). Данное

устройство состояло из двух полувтулок – прижимной и фиксирующей, – которые были изготовлены путём литья из полипропилена. Они были снабжены фигурными выступами, которые предотвращали их смещение относительно друг друга. Крепление полувтулок между собой на кости осуществлялось быстрозажимными хомутами (один и более, в зависимости от длины устройства), которые были изготовлены из нейлона, с замками, предотвращающими «обратный ход» хомутов. На внутренней поверхности полувтулок имелись с противоположных сторон силиконовые выступы, направленные под углом 45–60° друг напротив друга. При наложении на кость данные выступы пригибались и оказывали встречное давление на дистальный и проксимальный концы отломков кости с щадящим давлением на надкостницу. В контрольной группе использовался проволочный серкляж.

Всем животным на латеральной стороне бедра под наркозом выбривали участок 25 × 25 мм с последующей обработкой антисептиком. Операционное поле изолировали стерильными салфетками. Острым и тупым способом обнажали среднюю треть бедренной кости. После мобилизации кости стерильным бором с концевой фрезой (диаметр 4 мм) выполняли окончательный критический дефект с полным обнажением костномозгового канала. Площадь дефекта составила $12,57 \pm 0,3 \text{ мм}^2$. Дефект всем животным закрывали остеопластической массой. В качестве остеопластического материала использовался гидроксиапатит с размером частиц 50–150 мкм (ООО «Промтехрезерв», Украина). В опытной группе накладывали на кость разработанное устройство, в контрольной группе кость иммобилизовали проволочным серкляжем. После гемостаза рана ушивалась послойно наглухо. Животные по 5 особей выводились путём передозировки средств для наркоза на 14-е, 21-е и 28-е сутки. Далее производили вычленение оперированной бедренной кости с последующей фиксацией в 10%-м нейтральном растворе формальдегида в течение 14 дней. По истечении данного срока с кости удаляли мягкие ткани и снимали иммобилизирующие устройства. Далее бедренные кости подвергались фотосъёмке в стандартной укладке. На макропрепаратах бедренных костей оценивали следующие параметры: ширина, глубина, площадь дефекта. На гистологических препаратах в 20 полях зрения бедренной кости, на изображении 350 × 250 мкм (площадь 87,5 мм²) оценивали: количество сосудов; количество и соотношение клеток остеоцитарного дифферона; площадь костного мозга; площадь волокнистой ткани; количество клеток воспалительного ряда; количество клеток инородных тел. Рассчитывалось среднее значение исследуемого параметра, данные заносились в таблицу в виде $M \pm m$, где M – исследуемый параметр, m – ошибка среднего арифметического. Измерения параметров проводили в программе ImageJ (National Institutes of Health, США). Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори. Гистологическое исследование и измерение морфометрических параметров образцов осуществляли на аппаратно-программном комплексе Leica DM-2500. Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни в программном пакете Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении операций было отмечено, что в группе с иммобилизацией бедренной кости проволоч-

ным серкляжем часть остеопластического материала вымывалась током крови из костномозгового канала в окружающие ткани, что приводило к неполной пломбировке дефекта. В группе при использовании разработанного устройства остеопластический материал был плотно фиксирован прижимной пластинкой в костном дефекте, вследствие этого выдавливания замещающего материала не происходило.

При осмотре у всех животных в послеоперационный период на 1-е сутки отмечался умеренно выраженный отёк мягких тканей. Положение оперированной конечности было щадящим. Выделения из раны носили серозно-геморрагический характер. К концу первой недели рана зажила первичным натяжением у всех животных, движения в повреждённой конечности восстановились в полном объёме и статистически значимо не отличались от здоровой конечности. На 14-е сутки из эксперимента было выведено по 5 животных из каждой группы. При извлечении бедренной кости в группе при использовании остеосинтеза проволочным серкляжем было выявлено наличие остеопластического материала в мягких тканях, окружающих бедренную кость, затрудняющего как снятие иммобилизирующего устройства, так и вычленение бедренной кости для гистологического исследования. При использовании разработанного устройства остеопластического материала в мягких тканях бедра выявлено не было. При осмотре бедренных костей на 14-е сутки после снятия иммобилизирующих аппаратов, было выявлено, что в группе с использованием проволочного серкляжа площадь остаточной полости была на 23 % больше, чем в группе с использованием разработанного устройства, что, возможно, связано с более плотной фиксацией остеопластического материала. У одного животного из контрольной группы был выявлен вторичный консолидирующий перелом с нарушением оси конечности, вероятнее всего, возникший интраоперационно из-за чрезмерной силы фиксации кости проволокой. На 21-е сутки площадь остаточной полости в контрольной группе была на 27 % больше, чем в опытной. Вторичных переломов и реакций воспалительного ряда выявлено не было. На 28-е сутки площадь дефекта при использовании проволочного серкляжа была больше на 24 %.

При морфологическом исследовании препаратов бедренной кости на 14-е сутки у всех животных отмечалось формирование регенерата, состоящего из васкуляризированной волокнистой соединительной ткани, с участками хрящевых клеток. В группе при использовании проволочного серкляжа остеогенез в большей степени шёл со стороны периоста и эндоста, в меньшей степени – со стороны костного мозга, а в группе с применением разработанного устройства в равной степени шёл со стороны периоста, эндоста и костного мозга (рис. 2).

У наружных краёв костного дефекта в области надкостницы, в области эндоста, а также в опытной группе на границе регенерата и материнской кости определялись островки ретикулофиброзной молодой костной ткани. При использовании проволочного серкляжа наиболее активный ангиогенез регистрировался на поверхности регенерата, что, вероятнее, связано с плотным контактом мышечной ткани и остеопластического материала (рис. 2). Напротив, в группе при использовании разработанного устройства наиболее васкуляризованной зоной была толща препарата (табл. 1).

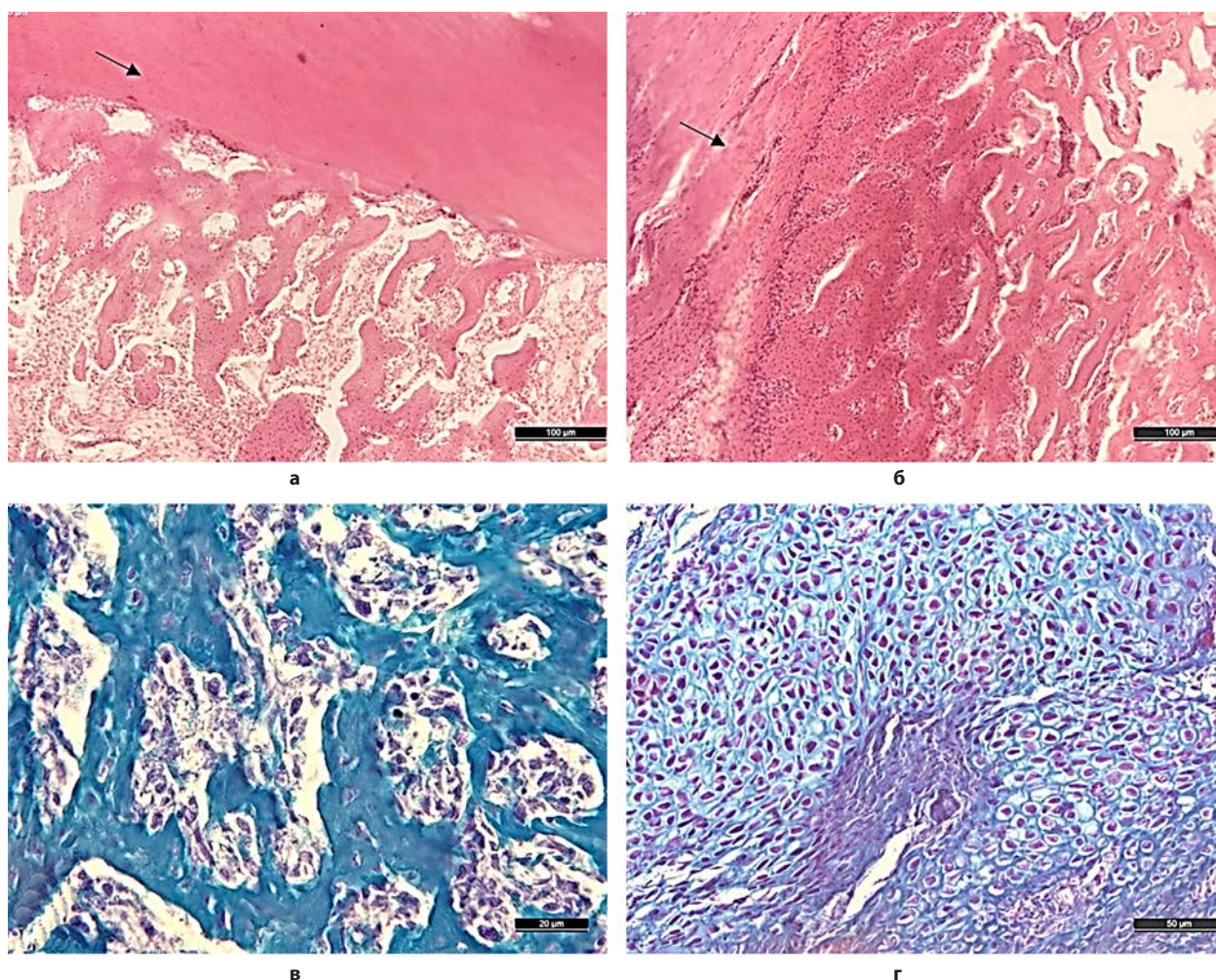


Рис. 2. Гистологические препараты зоны трансплантата: **а** – формирование незрелой костной ткани на границе с материнской костью (показана стрелкой) при применении предложенного устройства, 21-е сутки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$); **б** – формирование незрелой костной ткани на границе с мышцей (показана стрелкой) при использовании проволоочного серкляжа, 21-е сутки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$); **в** – молодая костная ткань по периферии трансплантата на 21-е сутки при применении предложенного устройства (окраска по Маллори, $\times 40$); **г** – хрящевая ткань в центре трансплантата на 21-е сутки при применении предложенного устройства (окраска по Маллори, $\times 20$).

Fig. 2. Histology of the transplant zone: **a** – the immature bone tissue on the border with the maternal bone (shown by the arrow) when applying the proposed device, the 21th day (hematoxylin and eosin staining, $\times 10$); **б** – immature bone tissue on the border with the muscle (shown by the arrow) when using wire cerclage, the 21th day (hematoxylin and eosin staining, $\times 10$); **в** – young bone tissue around the periphery of the transplant on the 21th day when using the proposed device (Mallory staining, $\times 40$); **г** – cartilaginous tissue in the center of the transplant on the 21th day using the proposed device (Mallory staining, $\times 20$).

Динамика количества сосудов по периферии и в центре костного регенерата бедренной кости

Таблица 1

Number of vessels in different parts of the bone regenerate

Table 1

Дни эксперимента	Периферия		Центр	
	Опытная группа	Контрольная группа	Опытная группа	Контрольная группа
14 дней	$3,2 \pm 0,45^*$	$5,5 \pm 0,61^*$	$6,8 \pm 0,86^{***}$	$4,2 \pm 1,1^{***}$
21 дней	$5,1 \pm 1,17^{**}$	$7,8 \pm 1,23^{**}$	$8,8 \pm 5,65^*$	$5,6 \pm 0,31^*$
28 дней	$6,9 \pm 1,13$	$7,2 \pm 1,41$	$9,6 \pm 4,3$	$9,4 \pm 0,53$

Примечание. Различия статистически значимы при: * – $p < 0,0138$; ** – $p < 0,0216$; *** – $p < 0,0147$; **** – $p < 0,0173$.

На 21-е сутки при гистологическом исследовании было выявлено, что регенерат костной ткани был представлен ретикулофиброзной костной тканью в опытной группе на 73 %, а в контрольной – на 62 % заполнявшей экспериментальный дефект. У всех животных костный регенерат образовал плотное остеointegrативное со-

единение с материнской костью. К 28-м суткам в обеих группах он был представлен зрелой костной тканью.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящий момент существует ряд позиций относительно вопроса о клеточных источниках костной ткани.

Есть мнение, что остеогенные клетки в трубчатых костях располагаются в наружном и внутреннем слоях надкостницы, в каналах остеонов и среди клеток стромы костного мозга [31]. При этом ни одно исследование не опровергает существенную роль надкостницы в посттравматической регенерации костной ткани. Признанным считается факт, что регенерация кости проходит быстрее при сохранении адекватного кровоснабжения надкостницы [32]. Силиконовые выступы на внутренних поверхностях полувтулок устройства были призваны оказывать равномерное давление на кость и минимально травмировать надкостницу. Вместе с тем конструкция предложенного устройства позволила плотно фиксировать остеопластический материал в костной ране, в результате чего он пропитывался кровью из открытого костномозгового канала, что ускорило процессы регенерации кости у опытных животных за счёт обилия остеопрогениторных клеток костного мозга. В свою очередь фигурные выступы и быстрозажимной хомут предотвращали смещение устройства на кости, что позволило добиться её стабильной фиксации на всем протяжении эксперимента. Это подтверждалось отсутствием вторичных переломов в опытной группе. При этом в контрольной группе вторичные переломы регистрировали в 6,67 % случаев.

Таким образом остеокондуктивный остеогенез с применением гидроксиапатита дополнялся дифференцировочным потенциалом мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. Полувтулки изолировали зону дефекта от прилежащих мышц, исключая рост сосудов от них, при этом ангиогенез регистрировали как со стороны надкостницы, так и со стороны костного мозга, что также оказывало положительный эффект на процесс восстановления повреждённой кости.

Несмотря на то, что накостный остеосинтез обладает неоспоримыми достоинствами, благодаря точной репозиции отломков и прочной фиксации, при его использовании могут возникать негативные реакции, происходящие на границе имплант–кость, такие как остеорезорбция и замедление репаративного остеогенеза [25, 26]. Вместе с тем в данном эксперименте нами не было выявлено указанных процессов, что может быть связано с выраженным ангиогенезом и, как следствие, с обилием клеток гистиоцитарного дифферона.

В связи с тем, что данное исследование проводилось в условиях асептической полости, следует проводить дальнейшие экспериментальные исследования в условиях инфицированной костной раны для изучения возможности применения предложенного устройства при секвестрэктомии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование показало, что в условиях применения разработанного устройства процессы репаративного остеогенеза протекают быстрее: это выражается в активном ангиогенезе, пролиферации остеопрогениторных клеток и выраженном формировании ретикулофиброзной костной ткани к 21-м суткам.

Разработанное устройство является перспективным и рациональным методом остеосинтеза при закрытии костных полостей и может быть использовано в экспериментальных вмешательствах на мелких лабораторных животных при тестировании *in vivo* костнозамещающих материалов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов Н.В., Кузнецова О.С. Нарушение гормональной регуляции минеральной плотности кости после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2015; (1): 6-16.
2. Федосеев А.В., Аль Мансур А.Ю., Литвинов А.А., Чекушин А.А., Филоненко П.С., Бондарева Ю.А., и др. Соматические осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов пожилого возраста. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2014; (1): 121-124.
3. Onuminya JE, Onuminya DS. Results of open wound technique in the treatment of post-sequestrectomy dead space. *S Afr J Surg*. 2008; 46(1): 26-27.
4. Столяров Е.А., Батаков Е.А., Алексеев Д.Г., Батаков В.Е. Замещение остаточных костных полостей после некрсеквестрэктомии при хроническом остеомиелите. *Гений ортопедии*. 2009; (4): 11-16.
5. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2016; (1): 33-45. doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45.
6. Белов Б.С., Макаров С.А., Бялик Е.И. Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава. *Consilium medicum*. 2016; 18(12): 110-116. doi: 10.26442/2075-1753_2016.12.110-116
7. Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, Thomas ED, Novais E, Arkader A, et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop*. 2006; 26: 703-708. doi: 10.1097/01.bpo.0000242431.91489.b4
8. Дубиков А.И., Кабалык М.А., Корецкая Т.Ю. Микрокристаллический стресс в патогенезе остеоартроза. *Терапевтический архив*. 2016; 88(5): 32-36. doi: 10.17116/terarkh201688532-36
9. Лю Бо, Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Божкова С.А., Артюх В.А., Денисов А.О. Анализ эффективности санирующих операций при параэндопротезной инфекции. *Травматология и ортопедия России*. 2014; (2): 22-29. doi: 10.21823/2311-2905-2014-0-3-5-14.
10. Преображенский П.М., Божкова С.А., Каземирский А.В., Гончаров М.Ю. Результаты этапного лечения пациентов с перипротезной инфекцией после эндопротезирования коленного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2017; (1): 98-107. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-1-98-107
11. Носков В.К., Гостинцев А.А., Дзюба Г.Г., Агарков В.П. Метод лечения больных с хроническим гнойным остеомиелитом длинных трубчатых костей. *Гений ортопедии*. 2005; (1): 26-28.
12. Снетков А.И., Симонова А.В., Франтов А.Р., Батраков С.Ю., Акыншина А.Д. Комплексное лечение хронического остеомиелита у детей под наблюдением иммунолога. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2014; (4): 36-44. doi: 10.17816/PTORS2436-44
13. Lázaro-Martínez JL, Tardáguila-García A, García-Klepzig JL. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017; 64(2): 100-108. doi: 10.1016/j.endinu.2016.10.008
14. Митрофанов А.И., Чевардин А.Ю. Технология комбинированного остеосинтеза при лечении больных с последствиями травм длинных трубчатых костей (технология остеосинтеза). *Гений ортопедии*. 2014; (3): 13-15.
15. Микулич Е.В. Современные принципы лечения хронического остеомиелита. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; (2): 180-184.
16. Корымасов Е.А., Пушкин С.Ю., Белян А.С., Медведчиков-Ардия М.А. Стратегия и тактика хирургического лечения инфекционных осложнений после стернотомии. *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченко*. 2015; 2(4): 15-25. doi: 10.17650/2408-9613-2015-2-4-15-25
17. Новочадов В.В., Гайфуллин Н.М., Залевский Д.А., Семенов П.С., Шемонаев В.И. Остеоинтеграция имплантатов с

биоактивной поверхностью, модифицированной напылением хитозана в эксперименте у крыс. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013; (2): 30-35.

18. Jaeblo TD. Polymethylmethacrylate: properties and contemporary uses in orthopaedics. *J Am Acad Orthop Surgeons*. 2010; 18(5): 297-305. doi: 10.5435/00124635-201005000-00006

19. Штофин А.С., Щеголев М.Б., Трушин П.В., Головнев В.А., Головнев А.В., Штофин С.Г. К выбору пломбирующего секвестральную полость материала у больных хроническим остеомиелитом. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(6): 76-81. doi: 10.12737/article_5a0a8717eae886.30878537

20. Штофин С.Г., Есина О.В., Головнев В.А., Щеголев М.Б., Головнев А.В. Применение пористого никелида титана для лечения больных хроническим остеомиелитом. *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2009; 10(4): 88-94. doi: 10.14300/mnnc.2017.12098

21. Резник Л.Б., Стасенко И.В., Негров Д.А. Результаты применения различных видов имплантов при замещении остеомиелитических дефектов длинных костей в эксперименте. *Гений ортопедии*. 2016; (4): 81-87. doi: 10.18019/1028-4427-2016-4-81-87

22. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Уразгельдеев Р.З. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза. *Acta biomedica scientifica*. 2006; (4): 327-332.

23. Behrens P, Schwaninger M, Meiss L. Calcium phosphate bone substitute materials: a long-term follow-up. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1997; (79-B): 247.

24. Савельев В.И. Деминерализованная кость как особая разновидность костно-пластического материала. В: Савельев В.И. *Заготовка и пересадка костной ткани в эксперименте и клинике*; 1983: 3-12.

25. Попов В.П., Здрелько В.П., Трухачев И.Г., Попов А.В. Осложнения при накомостном остеосинтезе у больных с переломами длинных трубчатых костей. *Гений ортопедии*. 2014; (2): 5-9.

26. Хэнч Л., Джонс Д. *Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей*. М.: Техносфера, 2007.

27. Мовчан К.Н., Ткаченко А.Н., Чирков А.А., Хачатрян Е.С., Марковиченко Р.В., Савушкин Ю.Н. Возможности дифференцированного использования технологий замещения дефектов костей у больных хроническим остеомиелитом. *Вестник СПбГУ. Медицина*. 2013; 11(1): 140-147.

28. Губочкин Н.Г., Микитюк С.И., Иванов В.С. Пересадка кровоснабжаемых костных трансплантатов для лечения ложных суставов и дефектов костей. *Гений ортопедии*. 2014; (4): 5-10.

29. Попков А.В., Данильченко Г.В., Свешников А.А., Ральникова С.В., Смотров Л.А., Ларионова Т.А. Состояние кровообращения в конечности и плотность минеральных веществ в регенератах при полисегментарном удлинении нижних конечностей у больных с последствиями инфекционных поражений костей. *Гений ортопедии*. 2000; (3): 10-17.

30. Никитин Г.Д., Рак А.В., Линник С.А., Николаев В.Ф., Никитин Д.Г. Костная и мышечно-костная пластика при лечении хронического остеомиелита и гнойных ложных суставов. СПб; 2002.

31. Штейнле А.В. Посттравматическая регенерация костной ткани (часть 1). *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 4(1): 101-108.

32. Степанов М.А., Кононович Н.А., Горбач Е.Н. Репаративная регенерация костной ткани при удлинении конечности методикой комбинированного дистракционного остеосинтеза. *Гений ортопедии*. 2010; (30): 89-94.

REFERENCES

1. Danilov NV, Kuznetsova OS. Disorders in hormonal regulation of bone mineral density after surgical treatment of thyroid gland diseases. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2015; (1): 6-16. (In Russ.)

2. Fedoseev AV, Al Mansur AYU, Litvinov AA, Chekushin AA, Filonenko PS, Bondareva YuA, et al. Somatic complications after hip replacement in elderly patients. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2014; (1): 121-124. (In Russ.)

3. Onuminya JE, Onuminya DS. Results of open wound technique in the treatment of post-sequestrectomy dead space. *S Afr J Surg*. 2008; 46(1): 26-27.

4. Stolyarov EA, Batakov EA, Alekseev DG, Batakov VE. Replacement of residual bone cavities after necrosequistrectomy in chronic osteomyelitis. *Geniy ortopedii*. 2009; (4): 11-16. (In Russ.)

5. Vinkler T, Trampush A, Rents N, Perka K, Bozhkova SA. Classification and algorithms of diagnostics and treatment of periprosthetic infection of hip joint. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2016; (1): 33-45. doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45. (In Russ.)

6. Belov BS, Makarov SA, Byalik EI. Bacterial (septic) arthritis and infection of replaced joint. *Consilium medicum*. 2016; 18(12): 110-116. doi: 10.26442/2075-1753_2016.12.110-116. (In Russ.)

7. Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, Thomas ED, Novais E, Arkader A, et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop*. 2006; 26: 703-708. doi: 10.1097/01.bpo.0000242431.91489.b4

8. Dubikov AI, Kabalyk MA, Koretskaya TYu. Crystal-induced stress in pathogenesis of osteoarthritis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88(5): 32-36. doi: 10.17116/terarkh201688532-36. (In Russ.)

9. Lyu Bo, Tikhonov RM, Shubnyakov II, Bozhkova SA, Artyukh VA, Denisov AO. Evaluation of debridement effectiveness for the treatment of periprosthetic joint infections of the hip. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2014; (2): 22-29. doi: 10.21823/2311-2905-2014-0-3-5-14. (In Russ.)

10. Preobrazhenskiy PM, Bozhkova SA, Kazemirskiy AV, Goncharov MYu. Results of staged treatment of patients with periprosthetic infection after knee joint replacement. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2017; (1): 98-107. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-1-98-107. (In Russ.)

11. Noskov VK, Gostintsev AA, Dzyuba GG, Agarkov VP. Treatment of patients with chronic purulent osteomyelitis of long bones. *Geniy ortopedii*. 2005; (1): 26-28. (In Russ.)

12. Snetkov AI, Simonova AV, Frantov AR, Batrakov SYu, Akinshina AD. Complex treatment of chronic osteomyelitis in children under the care of an immunologist. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2014; (4): 36-44. doi: 10.17816/PTORS2436-44. (In Russ.)

13. Lázaro-Martínez JL, Tardáguila-García A, García-Klepzig JL. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017; 64(2): 100-108. doi: 10.1016/j.endinu.2016.10.008

14. Mitrofanov AI, Chevardin AYU. Combined osteosynthesis technology in the treatment of patients with consequences of long bone traumas (osteosynthesis technology). *Geniy ortopedii*. 2014; (3): 13-15. (In Russ.)

15. Mikulich EV. Modern principles of treatment of chronic osteomyelitis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012; (2): 180-184. (In Russ.)

16. Korymasov EA, Pushkin SYu, Benyan AS, Medvedchikov-Ardiya MA. Strategy and tactics of surgical treatment of infectious complications after sternotomy. *Rany i ranevye infektsii. Zhurnal imeni prof. B.M. Kostyuchenka*. 2015; 2(4): 15-25. doi: 10.17650/2408-9613-2015-2-4-15-25. (In Russ.)

17. Novochadov VV, Gaifullin NM, Zalevskiy DA, Semenov PS, Shemonaev VI. Osteointegration of implants with bioactive surface modified with chitosan coating in experiment on rats. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2013; (2): 30-35. (In Russ.)

18. Jaeblo TD. Polymethylmethacrylate: properties and contemporary uses in orthopaedics. *J Am Acad Orthop Surgeons*. 2010; 18(5): 297-305. doi: 10.5435/00124635-201005000-00006

19. Shtofin AS, Shchegolev MB, Trushin PV, Golovnev VA, Golovnev AV, Shtofin SG. To the choosing the material filling sequestral cavity in patients with chronic osteomyelitis. *Acta*

biomedica scientifica. 2017; 2(6): 76-81. doi: 10.12737/article_5a0a8717eae886.30878537. (In Russ.)

20. Shtofin SG, Esina OV, Golovnev VA, Shchegolev MB, Golovnev AV. Using porous titanium nickelide in the treatment of chronic osteomyelitis. *Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2009; 10(4): 88-94. doi: 10.14300/mnnc.2017.12098. (In Russ.)

21. Reznik LB, Stasenkov IV, Negrov DA. The results of using different types of implants in the replacement of osteomyelitic defects of long bones in experiment. *Geniy ortopedii*. 2016; (4): 81-87. doi: 10.18019/1028-4427-2016-4-81-87. (In Russ.)

22. Berchenko GN, Kesyana GA, Urazgeldeev RZ. Comparative experimental and morphologic research of the influence of some calcium phosphatic materials used in traumatology and orthopedics on the activation of reparative osteogenesis. *Acta biomedica scientifica*. 2006; (4): 327-332. (In Russ.)

23. Behrens P, Schwaninger M, Meiss L. Calcium phosphate bone substitute materials: a long-term follow-up. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1997; (79-B): 247.

24. Saveliev VI. Demineralized bone as a special form of osteoplastic material. In: Saveliev VI. *Zagotovka i peresadka kostnoy tkani v eksperimente i klinike*; 1983: 3-12. (In Russ.)

25. Popov VP, Zdrilko VP, Trukhachev IG, Popov AV. Complications in extra-cortical osteosynthesis in patients with long bones fractures. *Geniy ortopedii*. 2014; (2): 5-9. (In Russ.)

26. Hench L, Jones D. *Biomaterials, artificial organs and tissue engineering*. M.: Tekhnosfera, 2007. (In Russ.)

27. Movchan KN, Tkachenko AN, Chirkov AA, Khachatryan ES, Markovichenko RV, Savushkin YuN. Opportunities of differentiated application of the technologies of replacement of bone defects in patients with chronic osteomyelitis. *Vestnik SPbGU. Meditsina*. 2013; 11(1): 140-147. (In Russ.)

28. Gubochkin NG, Mikityuk SI, Ivanov VS. Transplantation of vascularized bone transplants in the treatment of false joints and bone defects. *Geniy ortopedii*. 2014; (4): 5-10. (In Russ.)

29. Popkov AV, Danilchenko GV, Sveshnikov AA, Ralnikova SV, Smotrova LA, Larionova TA. Blood circulation in the limb and mineral density in regenerates at multisegmental elongation of lower limbs in patients with consequences of infectious bone disorders. *Geniy ortopedii*. 2000; (3): 10-17. (In Russ.)

30. Nikitin GD, Rak AV, Linnik SA, Nikolaev VF, Nikitin DG. *Bone and musculoskeletal grafting in the treatment of chronic osteomyelitis and purulent false joints*. SPb.; 2002. (In Russ.)

31. Shteinle AV. Posttraumatic bone tissue regeneration (part 1). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 4(1): 101-108. (In Russ.)

32. Stepanov MA, Kononovich NA, Gorbach EN. Reparative regeneration of bone tissue in elongation of limb using combined distraction osteosynthesis. *Geniy ortopedii*. 2010; (30): 89-94. (In Russ.)

Сведения об авторах

Сучков Дмитрий Игоревич – ассистент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: argoncs@mail.ru <http://orcid.org/0000-0001-5513-9104>

Павлов Артем Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», e-mail: vitrea@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0002-8224-824X>

Виноградов Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», e-mail: alexanvin@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0003-0441-7121>

Жеребятёва Светлана Романовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», e-mail: pferdin@mail.ru <http://orcid.org/0000-0001-8232-2748>

Тимофеев Василий Егорович – ассистент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», e-mail: laminacriboza62@gmail.com <http://orcid.org/0000-0002-63296414>

Лазутина Галина Степановна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», e-mail: lazutinagalina@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-8279-3088>

Овчинникова Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», e-mail: ovchinnikova_n_a@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-1743-9189>

Тарасова Виктория Николаевна – студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», e-mail: tarasovavn8@gmail.com <http://orcid.org/0000-0003-0441-7121>

Information about the authors

Dmitriy I. Suchkov – Teaching Assistant at the Department of Cardiovascular, Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, e-mail: argoncs@mail.ru <http://orcid.org/0000-0001-5513-9104>

Artem V. Pavlov – Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Anatomy, Ryazan State Medical University, e-mail: vitrea@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0002-8224-824X>

Aleksandr A. Vinogradov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor at the Department of Cardiovascular, Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, e-mail: alexanvin@yandex.ru <http://orcid.org/0000-0003-0441-7121>

Svetlana R. Zherebyat'yeva – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Cardiovascular, Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, e-mail: pferdin@mail.ru <http://orcid.org/0000-0001-8232-2748>

Vasily E. Timofeev – Teaching Assistant at the Department of Cardiovascular, Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, e-mail: laminacriboza62@gmail.com <http://orcid.org/0000-0002-63296414>

Galina S. Lazutina – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Anatomy, Ryazan State Medical University, e-mail: lazutinagalina@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-8279-3088>

Natalya V. Ovchinnikova – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Anatomy, Ryazan State Medical University, e-mail: ovchinnikova_n_a@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-1743-9189>

Viktoria N. Tarasova – Student at the Department of General Medicine, Ryazan State Medical University, e-mail: tarasovavn8@gmail.com <http://orcid.org/0000-0003-0441-7121>

Информация о вкладе авторов:

Сучков Д.И. – экспериментальные этапы работы, морфологические и морфометрические исследования, статистическая обработка полученных данных и анализ результатов. Павлов А.И. – рецензирование, научная и практическая консультация при ведении исследования.

Виноградов А.А. – научная и практическая консультация при ведении исследования.

Жеребятёва С.Р. – рецензирование, перевод статьи.

Тимофеев В.Е. – морфологические и морфометрические исследования.

Лазутина Г.С. – рецензирование, статистическая обработка полученных данных.

Овчинникова Н.В. – рецензирование, статистическая обработка полученных данных.

Тарасова В.Н. – экспериментальные этапы работы, перевод статьи.

Применение фиброзного аутоотрансплантата в посттравматической костной регенерации нижней челюсти

Усачев В.А.¹, Арташян О.С.^{1,2}, Котомцев В.В.², Сенькин Г.С.³, Солосина Д.А.³

¹ ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, Россия); ² ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106, Россия); ³ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Усачёв Владимир Александрович, e-mail: usachjov-vova@mail.ru.

Резюме

Поиск новых видов имплантатов и путей влияния на репаративный остеогенез рассматривается как одна из актуальных проблем биологии и медицины. В работе рассматривалось влияние соединительнотканного аутопротеза на процесс посттравматической регенерации нижней челюсти. В эксперименте участвовало 30 крыс линии Wistar: 15 – в контрольной, 15 – в экспериментальной группе. Крысам опытных групп под кожей на целлофановой основе формировали фиброзный аутоотрансплантат в течение 14 дней. В дальнейшем крысам опытных и контрольной групп в нижней челюсти формировалось отверстие диаметром 2 мм. Крысам опытных групп имплантировали в отверстие выросшую под кожей соединительнотканную капсулу. Восстановление зоны дефекта оценивали методом световой микроскопии на 1-ю, 3-ю и 5-ю неделю с момента костного дефекта. У крыс опытной группы через 1 неделю отмечено отсутствие костных отломков и формирование фиброзной мозоли в зоне травмы. Последующее исследование на 3-й и 5-й неделе показало ускоренное заживление раны в опытной группе (по сравнению с контрольной группой). Таким образом, в ходе эксперимента было показано ускоренное заживление костного дефекта с применением фиброзного аутоотрансплантата на модели дефекта нижней челюсти.

Ключевые слова: регенерация, костная ткань, фиброзный аутоотрансплантат

Для цитирования: Усачев В.А., Арташян О.С., Котомцев В.В., Сенькин Г.С., Солосина Д.А. Применение фиброзного аутоотрансплантата в посттравматической костной регенерации нижней челюсти. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 162-165. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.25

Application of the Fibrous Autograft in Posttraumatic Bone Regeneration of the Lower Jaw

Usachev V.A.¹, Artashyan O.S.^{1,2}, Kotomtsev V.V.², Senkin G.S.³, Solosina D.A.³

¹ Ural Federal University (ul. Mira 19, Yekaterinburg 620002, Russian Federation); ² Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (ul. Pervomayskaya 106, Yekaterinburg 620049, Russian Federation); ³ Ural State Medical University (ul. Repina 3, Yekaterinburg 620014, Russian Federation)

Corresponding author: Vladimir A. Usachev, e-mail: usachjov-vova@mail.ru.

Abstract

The search for new types of bone substitutes is one of the topical problems of biology and medicine. The paper considered the role of fibrous autograft in reparative bone regeneration in the rat's lower jaw model. Thirty Wistar rats were taken in the experiment: 15 in the experimental and 15 in the control group. Fibrous autograft was formed on the cellophane basis under the skin on the back of rats. Injury in the lower jaw with a diameter of 2 mm was formed and a fibrous graft was placed in injuries in the experimental group. Five animals from each groups were sacrificed at the first, third and fifth weeks of the experiment. The object of the further research was the samples of the lower jaws stained according to Van Gieson. Histological examination of the bone defect of the experimental group after 1 week showed absence of bone fragments and formation of fibrous callosity in the trauma zone. Further study of regenerate at the 3rd and the 5th weeks showed accelerated bone wound healing in the experimental group (compared to the control group). Thus, the autograft stimulates the process of bone tissue restoration in the area of the defect of the lower jaw model.

Key words: regeneration, bone tissue, fibrous autograft

For citation: Usachev V.A., Artashyan O.S., Kotomtsev V.V., Senkin G.S., Solosina D.A. Application of the fibrous autograft in posttraumatic bone regeneration of the lower jaw. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 162-165. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.25

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день проблема подбора материала для замещения и быстрой репаративной регенерации кости остается актуальной. С этой целью в травматологии применяются различные заменители костной ткани – как натуральные, так и искусственные. Применяемые в настоящее время костные трансплантаты имеют, наряду с положительными свойствами, ряд существенных недостатков, ограничивающих возможность их применения [1, 2, 3, 4, 5].

Поиск новых видов имплантатов и путей влияния на репаративный остеогенез рассматривается как одна из актуальных проблем биологии и медицины. В связи с этим применение искусственно созданного аутоотрансплантата, образование которого не сопровождается осложнениями, представляется перспективным методом для репарации костных тканей. Фиброзный аутопротез рассматривался в качестве материала для протезирования кровеносных сосудов, стенки мочевого пузыря, а

также теменной кости и показал положительный результат при восстановлении тканевых структур [6, 7]. **Целью работы** являлось изучение возможности использования фиброзного аутооттрансплантата в репаративной регенерации костной ткани на модели нижней челюсти крысы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования на животных проводили в соответствии с директивами 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях, «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1986 г. и «Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных» (Guide for the care and use of laboratory animals, NAP, 2011). В эксперименте участвовало 30 крыс-самцов линии Wistar: 15 – в опытной и 15 – в контрольной группе. Образование аутооттрансплантата производили путем вживления под кожу между лопатками (под эфирным наркозом) целлофановой основы-трубки длиной 10 мм и диаметром 2 мм [7] для дальнейшего наращивания на ней тканевой структуры. Процесс образования трансплантата длился 21 день, в течение которых крысы находились в свободном доступе к еде и воде.

Костный дефект создавали в углу нижней челюсти, просверливая круглое отверстие диаметром 2 мм [8, 9]. Далее у крыс опытной группы дополнительно производили разрез кожи между лопаток, извлекали трубку, снимали выросшую соединительнотканную капсулу и подсаживали её в просверленное отверстие. Затем послойно ушивали рану.

Животных из обеих групп выводили из эксперимента спустя 1, 3 и 5 недель после операции с помощью передозировки эфирным наркозом. Объектом исследования служила костная ткань нижней челюсти с искусственно созданным дефектом и вживленным фиброзным аутооттрансплантатом, с последующей декальцинацией и окрашиванием по Ван-Гизону. Дополнительно проводился гистологический анализ аутооттрансплантата. Микропрепараты изучали на световом микроскопе Carl Zeiss Primo Star.

Анализируя фиброзные аутооттрансплантаты, отмечали их клеточный и тканевый состав. При изучении гисто-

логических препаратов костей в процессе заживления отмечали характер воспаления, наличие или отсутствие в зоне регенерации костных или хрящевых островков, степень резорбции костных и мышечных фрагментов в ране, зрелость костной ткани.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологический анализ аутооттрансплантата методом световой микроскопии показал, что он представляет собой неоднородную структуру. Основу трансплантата составляет рыхлая волокнистая соединительная ткань с островками грануляционной ткани и очагами воспаления (рис. 1). Гнойного воспаления в образцах не наблюдалось.

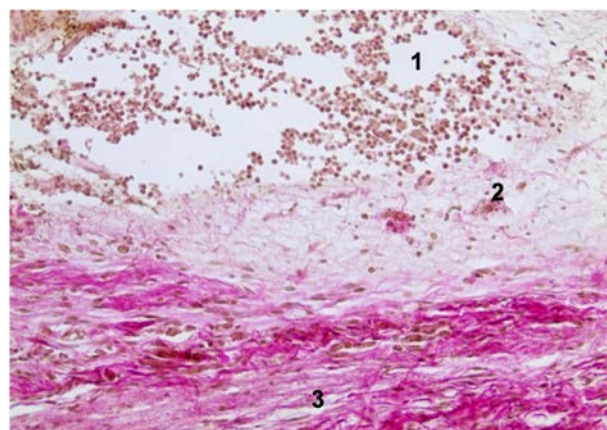


Рис. 1. Фиброзный аутооттрансплантат: 1 – очаг воспаления; 2 – зона грануляции; 3 – рыхлая соединительная ткань. Окрашивание по Ван-Гизону, ув. $\times 400$.

Fig. 1. Fibrous autograft: 1 – zone of inflammation; 2 – granulation zone; 3 – connective tissue. Staining by Van Gieson, magnification 400x.

На 1-й неделе у всех животных *контрольной группы* в зоне дефекта наблюдается скопление отломков костной ткани и мышечных фрагментов в окружении кровоизлияния. По периферии раны наблюдается образование грануляционной ткани с тонкостенными сосудами. В *опытной группе* через одну неделю подсаженный аутооттрансплантат равномерно заполняет всю зону дефекта, ограничивается от губчатого вещества нижней челюсти

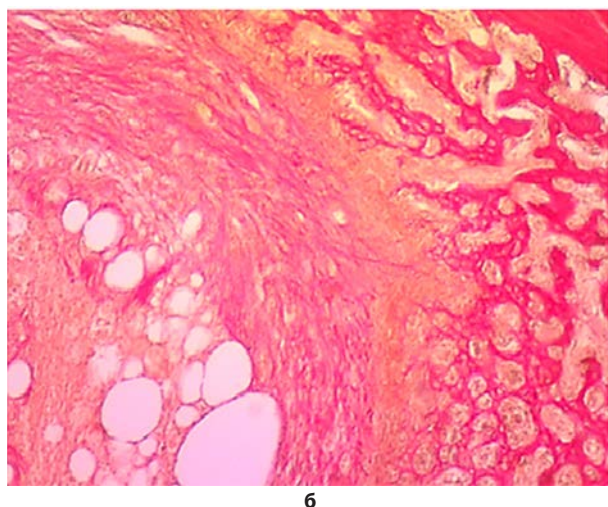
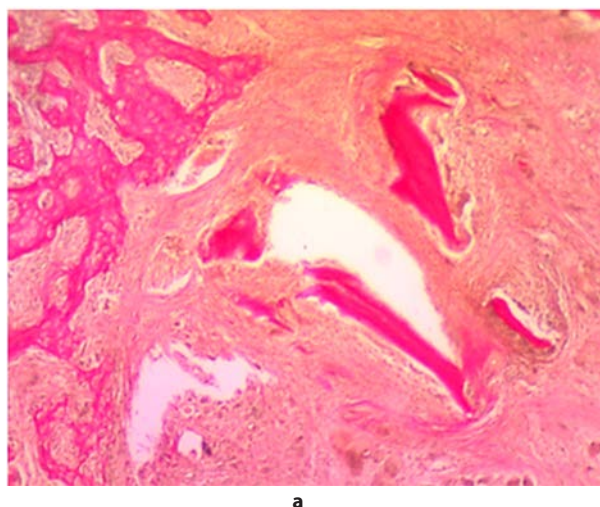


Рис. 2. Зона дефекта через 1 неделю: **а** – контрольная группа; **б** – опытная группа. Окрашивание по Ван-Гизону, ув. $\times 40$.

Fig. 2. Defect area after 1 week: **а** – control group; **б** – experimental group. Staining by Van Gieson, magnification 40x.

зоной воспаления и молодой соединительной тканью с расширенными кровеносными сосудами. Воспаление выражено умеренно, наблюдаются единичные фрагменты разрушенной костной ткани в зоне травмы (рис. 2).

На 3-й неделе у всех крыс *контрольной группы* определяются участки грубоволокнистой костной ткани, в которой преобладают оссеиновые волокна, расположенные беспорядочно среди клеточных элементов, большинство из которых – остеоциты. В зоне дефекта отсутствуют отломки кости и мышечная ткань. Воспалительная реакция слабо выражена. В окружающих тканях наблюдается разрастания соединительной ткани с нарушением гистоархитектоники.

На 3-й неделе в *опытной группе* в зоне дефекта во всех случаях наблюдаются очаги грубоволокнистой костной ткани с фрагментами пластинчатой кости. Воспаление выражено умеренно, костных отломков не выявлено (рис. 3).

На 5-й неделе эксперимента в *контрольной группе* обнаруживается исключительно грубоволокнистая костная ткань, заполняющая всю зону дефекта. Воспалительная реакция отсутствует.

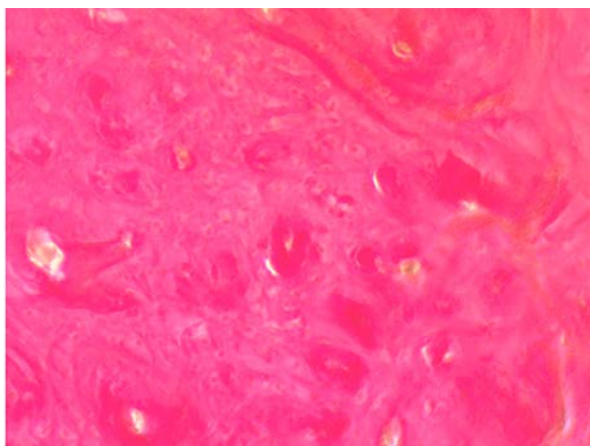
На 5-й неделе у крыс *опытной группы* ранее выявляемые зоны дефекта полностью замещены пластинчатой костной тканью (рис. 4).

Введение под кожу инородного тела, согласно гистологическому анализу, вызывает в организме воспали-

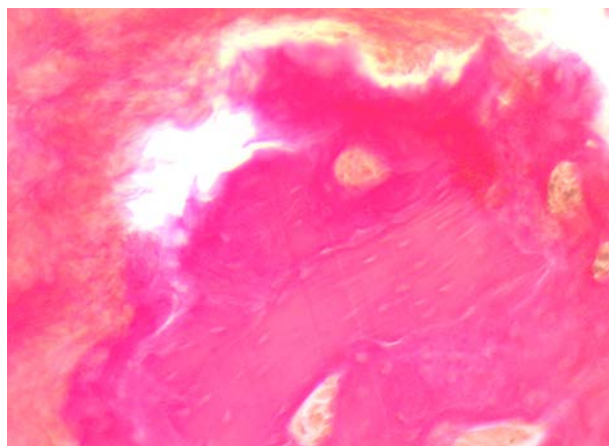
тельный процесс, который, как известно, сопровождается реакцией со стороны микроциркуляторного русла, приводящей к повышению проницаемости сосудов, прилипанию лейкоцитов к эндотелию, их диапедезу и эмиграции к инородному телу [10]. Лейкоциты (преимущественно нейтрофилы) приводят к формированию нейтрофильного барьера между целлофановой трубкой и окружающими тканями, формируя обнаруженный в трансплантате очаг воспаления. Последующая миграция и активное размножение фибробластов и эндотелиальных клеток приводит к формированию грануляционной ткани, которая по периферии очага преобразуется в рыхлую соединительную ткань. Таким образом, происходит инкапсулирование зоны воспаления и формирование аутоотрансплантата.

Исходя из особенностей строения имплантата, можно сделать вывод о том, что при пересадке его в место костного дефекта он начинает выполнять функцию первичной фиброзной мозоли, которая становится матрицей для последующего окостенения. Причем обилие кровеносных сосудов аутоотрансплантата будет вызывать первичное окостенение мозоли.

Гистологическое исследование регенерата области дефекта нижней челюсти у крыс опытной группы через 1 неделю показало отсутствие костных отломков, которое можно связать с усилением резорбции, вызванной выхо-



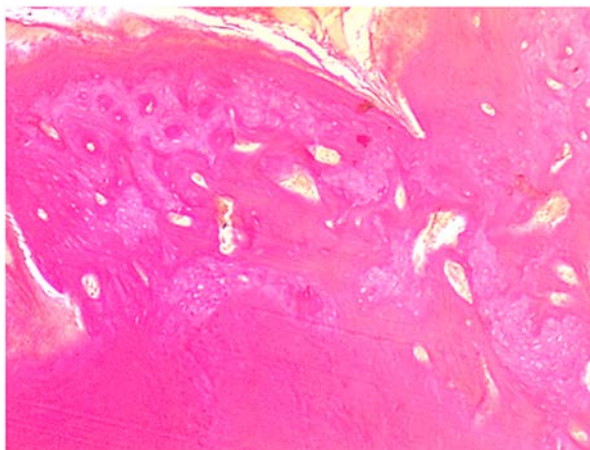
а



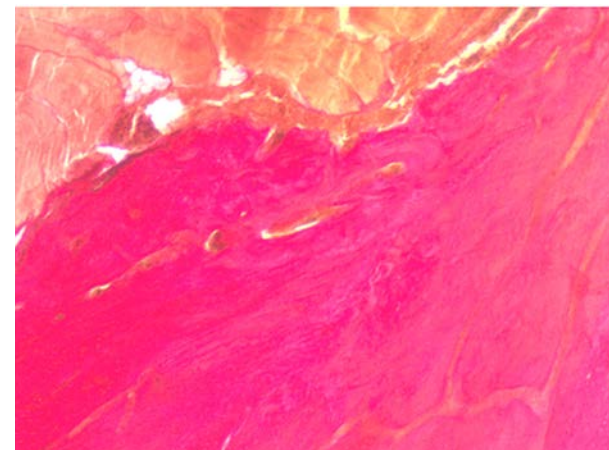
б

Рис. 3. Зона дефекта через 3 недели: **а** – контрольная группа; **б** – опытная группа. Окрашивание по Ван-Гизону, ув. $\times 100$.

Fig. 3. Defect area after 3 weeks: **a** – control group; **б** – experimental group. Staining by Van Gieson, magnification 100 $\times$.



а



б

Рис. 4. Зона дефекта через 5 недель: **а** – контрольная группа; **б** – опытная группа. Окрашивание по Ван-Гизону, ув. $\times 40$.

Fig. 4. Defect area after 5 weeks: **a** – control group; **б** – experimental group. Staining by Van Gieson, magnification 40 $\times$.

дом из нейтрофилов аутопротеза биологически активных веществ и активации фагоцитоза.

Дальнейшее исследование регенерата через 3 и 5 недель выявило ускоренное заживление нижней челюсти в опытной группе (по сравнению с контрольной группой). Скорость образования и созревания кости, возможно, наряду с наличием фиброзной матрицы, также была связана с участием сети кровеносных сосудов аутотрансплантата, что является важным фактором регенерации костной ткани.

ВЫВОДЫ

Таким образом, аутотрансплантат стимулирует процесс регенерации костной ткани в зоне дефекта нижней челюсти, обладает повышенной резорбционной активностью, а также не вызывает отторжения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (тема № АААА-А18-118020590108-7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев И.П., Черников С.В., Афонин Е.А., Веретельникова И.Ю., Кирилова И.А., Подорожная В.Т. Биоконпозиционный и костнопластический материалы при формировании межпозвонкового костного блока. *Гений ортопедии*. 2010; (1): 12-18.
2. Кокушин Д.Н., Беляничков С.М., Мурашко В.В. Хирургическое лечение нестабильных повреждений грудного и поясничного отделов позвоночника. Исторические аспекты (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; (11-3): 442-450.
3. Schwabacher L, Stiitzle H, Mandelkow HK. Bone transplantation. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1989; 109(1): 1-8.
4. Wang W, Yeung KW. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioactive Mater*. 2017; 2(4): 224-247. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.05.007
5. Zimmermann G, Moghaddam A. Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes. *Injury*, 2011; 42(Suppl 2): 16-21. doi: 10.1016/j.injury.2011.06.199
6. Тюменцева Н.В., Юшков Б.Г., Медведева С.Ю. Новый метод получения аутопротезов для пластики различных органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18(5): 219.
7. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Тюменцева Н.В., Медведева С.Ю., Ходаков В.В., Крохин Д.И., и др. Новый подход к получению аутопротезов для пластики сосудов. *Доклады Академии наук*. 2006; 408(5): 711-713.
8. Майбородин И.В., Дровосеков М.Н., Тодер М.С., Матвеева В.А., Колесников И.С., Шевела А.И. Регенерация поврежденной кости нижней челюсти крыс на фоне введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костно-мозгового происхождения. *Фундаментальные исследования*. 2011; 2(9): 264-269.

Фундаментальные исследования. 2011; 2(9): 264-269.

9. Майбородин И.В., Шеплев Б.В., Дровосеков М.Н., Колесников И.С., Тодер М.С., Шевела А.А. Фибриновые технологии в ускорении регенерации поврежденной кости в эксперименте. *Экспериментальные и клинические исследования*. 2012; 11(4): 49-56.

10. Morais JM, Papadimitrakopoulos F, Burgess DJ. Biomaterials/tissue interactions: possible solutions to overcome foreign body response. *AAPS J*. 2010; 12(2): 188-196. doi: 10.1208/s12248-010-9175-3

REFERENCES

1. Ardashev IP, Chernitsov SV, Afonin EA, Veretelnikova IYu, Kirilova IA, Podorozhnaya VT. Biocomposite and osteoplastic materials in the formation of intervertebral bone block. *Geniy ortopedii*. 2010; (1): 12-18.
2. Kokushin DN, Belyanchikov SM, Murashko VV. Surgical treatment of unstable injuries of thoracic and lumbar spine. Historical perspective (review of literature). *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016; (11-3): 442-450.
3. Schwabacher L, Stiitzle H, Mandelkow HK. Bone transplantation. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1989; 109(1): 1-8.
4. Wang W, Yeung KW. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioactive Mater*. 2017; 2(4): 224-247. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.05.007
5. Zimmermann G, Moghaddam A. Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes. *Injury*, 2011; 42(Suppl 2): 16-21. doi: 10.1016/j.injury.2011.06.199
6. Tyumentseva NV, Yushkov BG, Medvedeva SYu. New method of obtaining autografts for the plastic repair of different organs. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2016; 18(5): 219.
7. Chereshev VA, Yushkov BG, Tyumentseva NV, Medvedeva SYu, Khodakov VV, Krokhin DI, et al. New approach to the obtaining autografts for angioplasty. *Doklady Akademii nauk*. 2006; 408(5): 711-713.
8. Maiborodin IV, Drovosekov MN, Toder MS, Matveeva VA, Kolesnikov IS, Shevela AI. Regeneration of injured lower jaw bone associated with injection of self-specific mesenchymal stem cells of intramedullary origin. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; 2(9): 264-269.
9. Maiborodin IV, Sheplev BV, Drovosekov MN, Kolesnikov IS, Toder MS, Shevela AA. Fibrin-related technologies in the acceleration of injured bone regeneration in experiment. *Ekspierimental'nye i klinicheskie issledovaniya*. 2012; 11(4): 49-56.
10. Morais JM, Papadimitrakopoulos F, Burgess DJ. Biomaterials/tissue interactions: possible solutions to overcome foreign body response. *AAPS J*. 2010; 12(2): 188-196. doi: 10.1208/s12248-010-9175-3

Сведения об авторах

Усачёв Владимир Александрович – студент магистратуры Института естественных наук и математики, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», e-mail: usachjov-vova@mail.ru

Арташян Ольга Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии, ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, e-mail: artashyan@inbox.ru

Котомцев Вячеслав Владимирович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии, ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН

Сенькин Глеб Сергеевич – студент лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: gleb-voron@mail.ru

Солосина Дарья Александровна – студентка лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: porabole11s@mail.ru

Information about the authors

Vladimir A. Usachev – Postgraduate Student at the Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University, e-mail: usachjov-vova@mail.ru

Olga S. Artashyan – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: artashyan@inbox.ru

Vyacheslav V. Kotomtsev – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Gleb S. Senkin – Student at the Preventive Medicine Faculty, Ural State Medical University, e-mail: gleb-voron@mail.ru

Daria A. Solosina – Student at the Preventive Medicine Faculty, Ural State Medical University, e-mail: porabole11s@mail.ru

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ
HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES



**Ильина Светлана Владимировна
(1962–2019)**

**Ilyina Svetlana Vladimirovna
(1962–2019)**

22 января 2019 года ушла из жизни Ильина Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета, выдающийся педиатр, талантливый учёный и педагог.

Решение пойти в медицину было принято Светланой Владимировной в школьном возрасте, и этот выбор был большим везением для всех. Помимо своей научной и преподавательской деятельности, Светлана Владимировна в первую очередь была талантливым педиатром, блестящим диагностом с энциклопедической начитанностью по профессии. Несмотря на тяжёлую болезнь, Светлана Владимировна не переставала работать, её последняя консультация состоялась 21 января 2019 года.

Светлана Владимировна Ильина родилась 27 августа 1962 года в посёлке Двуреченск Сысертского района Свердловской области СССР. В 1985 году она с отличием окончила лечебный факультет Иркутского государственного медицинского института. После окончания института и интернатуры три года проработала в качестве врача-педиатра в детском отделении Заларинской центральной районной больницы. Затем – ординатура в Иркутском государственном медицинском университете и начало преподавательской деятельности. В 2000 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-

эпидемиологические особенности вирусных инфекций у детей в районах с разным уровнем техногенного загрязнения окружающей среды». В 2008 г. успешно защитила докторскую диссертацию на тему «Влияние техногенного загрязнения окружающей среды на эффективность вакцинопрофилактики у детского населения».

Параллельно основной работе Светлана Владимировна проводила большую работу по подготовке врачебных кадров как для Иркутской области, так и для Республики Бурятия, в том числе отвечала за последипломную подготовку врачей-специалистов. Она разработала и запустила уникальный авторский курс «Вакцинопрофилактика», который в конечном счёте привёл к написанию двух книг по вакцинопрофилактике – учебного пособия для врачей и более популярного издания для родителей. В общей сложности Светлана Владимировна опубликовала 9 монографий, в том числе в центральных научных издательствах. Кроме того, она являлась автором 150 других печатных работ (из них 10 – на английском языке). Она много раз представляла устные и стендовые доклады на всероссийских и зарубежных конференциях.

Профессиональные и деловые качества Светланы Владимировны снискали заслуженное уважение коллег и студентов. Её ценили, к ней обращались за помощью коллеги по работе, аспиранты, практические работники.

Профессор С.В. Ильина выполняла большую учебно-методическую, педагогическую, воспитательную, лечебную, консультативную, научно-исследовательскую и общественную работу, пользовалась заслуженным авторитетом среди сотрудников университета, врачей, студентов и пациентов. Ею внесён значительный вклад как в теоретическую науку, так и в практическое здравоохранение г. Иркутска.

Светлана Владимировна являлась членом Учёного совета педиатрического факультета, Учёного совета ИГМУ, проблемных комиссий по педиатрии и инфекционным болезням, эпидемиологии и микробиологии ИГМУ, правления общественной организации «Ассоциация детских врачей Иркутской области» и редакционной коллегии журнала «Здоровье детей Сибири», куратором научного общества молодых учёных и студентов на педиатрическом факультете ИГМУ. Она принимала непосредственное участие в организации съездов педиатров Иркутской области, Школы детского инфекциониста и вакцинолога для врачей г. Иркутска, ежегодных Олимпиад по педиатрии для студентов. Многократно награждалась грамотами ректора ИГМУ, Департамента здравоохранения города Иркутска, Министерства здравоохранения Иркутской области, Министерства здравоохранения республики Бурятия.

Светлана Владимировна любила жизнь во всех проявлениях. Помимо того, что ей удалось всесторонне реализоваться в профессиональной деятельности, она прожила яркую, насыщенную, богатую интересными событиями и полную путешествий жизнь.

К ней всегда тянулись люди, любили коллеги, друзья и ученики. Внимательная и отзывчивая, Светлана Владимировна была человеком «нарасхват», её помощи и советов постоянно искали. Несмотря на свою занятость, она удивительным образом успевала помогать всем и всегда. Светлана Владимировна часто повторяла фразу, лаконично отражающую её подлинное отношение к профессии, пациентам и жизни: «Врачи не отключают телефон».

Прекрасная мать двоих детей, любящая жена и заботливая бабушка, увлечённый путешественник, Светлана Владимировна с лёгкостью успевала делать свою жизнь и жизнь близких ей людей яркой, разнообразной и радостной. Щемящее чувство боли от утраты смешано с благодарностью и ощущением огромной удачи быть частью её жизни. Память о Светлане Владимировне Ильиной навсегда сохранится в наших сердцах!

Формат 60×84/8. Бумага офсетная. Сдано в набор 13.02.2018. Подписано в печать ##.02.2019.
Печ. л. 21,0. Усл. печ. л. 19,53. Уч. изд. л. 18,1. Зак. 012-19. Тир. 500.

РИО ИНЦХТ
(664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com)