

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



АСТА БИОМЕДИКА СЦИЕНТИФИКА

Том 5

№ 1

2020

ИРКУТСК

Главный редактор

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

Зам. главного редактора

Рычкова Л.В., член-корр. 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., член-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., профессор (Россия, Иркутск)

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

Редакционный совет

Агаджанян В.В., д.м.н., профессор (Россия, Ленинск-Кузнецкий); Айзман Р.И., д.б.н. (Россия, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Белов А.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Белокриницкая 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); Кривошапкин А.Л., член-корр. РАН. (Россия, Москва); 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); Прохоренко В.М., д.м.н., профессор (Россия, Новосибирск); Савченков М.Ф., академик РАН (Россия, Иркутск); Саяев 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); Янг Йонгхонг, иностранный член РАН (Китай, Пекин).

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 издателя и 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.

Соучредители – 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. 59А).

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 2018 г. – 0,384.

Подписной индекс 24347. Цена издания свободная.

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. 5

N 1

2020

IRKUTSK

Chief Editor

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

Deputy Chief Editor

Rychkova L.V., Corresponding Member 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)

Iureva T.N., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

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

Editorial Council

Agadzhanyan V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Leninsk-Kuznetskiy); Aizman R.I., Dr. Sc. (Biol.) (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); Krivoshapkin A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow) 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); Prokhorenko V.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Novosibirsk); 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.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Yang Yonghong, Foreign Member of the RAS, (China, Beijing).

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 publisher and editorial board: SC FHHRP. 16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003

Tel. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru> E-mail: journalirk@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.

Co-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 2018 – 0,384.

Subscription index 24347. Free price.

ISSN (Print) 2541-9420

ISSN (Online) 2587-9596

Key title: Acta Biomedica Scientifica

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

- Роль интранатальных факторов риска в патогенезе родовой травмы. *Мочалова М.Н., Мудров В.А., Новокшанова С.В.* 7

БИОХИМИЯ

- О возможностях использования показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в диагностике варикозного расширения вен малого таза у женщин. *Колесникова Л.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Натяганова Л.В., Калягин А.Н., Щербатых А.В., Петухов А.А.* 14

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

- Ожирение и нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования: точки соприкосновения и перспективы терапии. *Бердина О.Н., Мадаева И.М., Рычкова Л.В.* 21
- Свободнорадикальное окисление при нарушениях сна в андро- и менопаузе (обзор литературы). *Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И.* 31
- Характеристика язв желудка, осложнённых кровотечениями. *Архипова А.А., Анищенко В.В.* 42

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

- Изучение действия биологически активного соединения трис(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенилсульфанилацетата на рост бактерий *Listeria monocytogenes* и *Staphylococcus aureus*. *Лукьянова С.В., Гефан Н.Г., Адамович С.Н., Оборина Е.Н., Хаптанова Н.М., Кузнецов В.И., Остяк А.С., Косилко В.С., Балахонов С.В.* 47

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

- Образ собственного тела, чувство одиночества и качества жизни у онкогинекологических пациентов. *Овчинников А.А., Султанова А.Н., Сычева Т.Ю., Акимова С.В., Тагильцева Е.В., Савинкова Н.А.* 54
- Суицидальное поведение при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. *Иванова Л.А.* 60

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Патологоанатомическая картина поражения головного мозга у белых мышей при экспериментальной сибиреязвенной инфекции. *Брюхова Д.Д., Дубровина В.И., Кравец Е.В., Мухтургин Г.Б., Иванова Т.А., Громова А.В., Балахонов С.В.* 65
- Сравнительный анализ клеточного состава крови и костного мозга белых мышей, инфицированных *Bacillus anthracis* разных генотипов. *Дубровина В.И., Старовойтова Т.П., Кравец Е.В., Иванова Т.А., Дугаржапова З.Ф., Гаврилова О.В., Юрьева О.В., Шкаруба Т.Т., Балахонов В.С.* 72
- Стимуляция регенерации печени с использованием имплантата из никелида титана (экспериментальное исследование). *Весир И.Р., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Геренг Е.А., Вусик А.Н., Куртсеитов Н.Э., Соловьев М.М., Фатюшина О.А., Авдошина Е.А., Моминов И.М.* 78

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

- The Role of Intranatal Risk Factors in the Pathogenesis of Birth Injury. *Mochalova M.N., Mudrov V.A., Novokshanova S.V.*

BIOCHEMISTRY

- On the Opportunities of Using the Indices of Lipid Peroxidation – Antioxidant Defense System in the Diagnostics of Varicose Veins of Small Pelvis in Women. *Kolesnikova L.I., Semendyaev A.A., Stupin D.A., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Natyaganova L.V., Kalyagin A.N., Shcherbatykh A.V., Petukhov A.A.*

INTERNAL DISEASES

- Obesity and Circadian Cycle of Sleep and Wakefulness: Common Points and Prospects of Therapy. *Berdina O.N., Madaeva I.M., Rychkova L.V.*
- Free Radical Oxidation and Sleep Disorders in Andro- and Menopause (Literature Review). *Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I.*
- Characteristic of Stomach Ulcers, Complicated by Bleeding. *Arkipova A.A., Anischenko V.V.*

MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

- Study of the Effect of a Biologically Active Compound Tris(2-hydroxyethyl)ammonium 4-Chlorophenylsulfanylacetate on the Growth of *Listeria monocytogenes* and *Staphylococcus aureus*. *Lukyanova S.V., Gefan N.G., Adamovich S.N., Oborina E.N., Khaptanova N.M., Kuznetsov V.I., Ostyak A.S., Kosilko V.S., Balakhonov S.V.*

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

- Image of Your Own Body, Sense of Isolation and Quality of Life in Patients with Gynecological Cancers. *Ovchinnikov A.A., Sultanova A.N., Sycheva T.Yu., Akimova S.V., Tagiltseva E.V., Savinkova N.A.*
- Psychopharmacotherapy of Suicidal Behavior in Schizophrenia and Schizophrenic Spectrum Disorders. *Ivanova L.A.*

EXPERIMENTAL RESEARCHES

- Pathoanatomical Pattern of Brain Damage of White Mice Infected with Experimental Anthrax. *Briukhova D.D., Dubrovina V.I., Kravets E.V., Mukhturgin G.B., Ivanova T.A., Gromova A.V., Balakhonov S.V.*
- Comparative Analysis of Blood and Marrow Cellular Structure of White Mice Infected With *Bacillus Anthracis* Different Genotypes. *Dubrovina V.I., Starovoiitova T.P., Kravets E.V., Ivanova T.A., Dugarzhapova Z.F., Gavrilova O.V., Yur'eva O.V., Shkaruba T.T., Balakhonov S.V.*
- Stimulation of Liver Regeneration Using a Titanium Nickelide Implant (Experimental Study). *Vesir I.R., Dambaev G. Ts., Gunter V.E., Gereng E.A., Vusik A.N., Kurtseitov N.E., Solovlev M.M., Fatushina O.A., Avdoshina E.A., Mominov I.M.*

ЛЕКЦИИ

LECTURES

Основные принципы реализации оздоровительных тренировок (лекция). *Власова И.А.*

84 Basic Principles for the Implementation of Health Training (Lecture). *Vlasova I.A.*

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.1.1

Роль интранатальных факторов риска в патогенезе родовой травмы

Мочалова М.Н., Мудров В.А., Новокшанова С.В.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького, 39А, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Светлана Витальевна Новокшанова, e-mail: sveta999.13.ru@yandex.ru

Резюме

Рациональное ведение родов относится к наиболее значимым разделам практического акушерства, поскольку погрешности в прогнозировании исхода родов через естественные родовые пути зачастую приводят к развитию родовой травматизма матери и плода. Современные методы исследования и рациональная тактика ведения родов привели к снижению перинатальной смертности. Однако, несмотря на эти достижения, частота родовой травматизма и последующей инвалидизации новорождённых все ещё держится на уровне, не приемлемом для XXI века.

Целью исследования явилось изучение структуры и исхода родовой травматизма плода.

Материалы: литературные данные зарубежных и отечественных авторов за период с 2003 по 2018 гг.

Методы: систематический анализ и обобщение литературных данных.

Заключение. Несмотря на снижение уровня перинатальной смертности, проблема инвалидизации детей, а также нарушения качества жизни вследствие родовой травмы, остаётся актуальной. Это требует дальнейшего изучения, внедрения новых диагностических и клинико-прогностических технологий, направленных на снижение родовой травматизма. Профилактика родовой травматизма должна базироваться на своевременной дородовой диагностике макросомии плода, определении оптимального метода родоразрешения, исключении ятрогенных факторов агрессии в родах через естественные родовые пути.

Ключевые слова: родовая травма, родовые повреждения, инвалидность, интранатальные факторы риска

Для цитирования: Мочалова М.Н., Мудров В.А., Новокшанова С.В. Роль интранатальных факторов риска в патогенезе родовой травмы. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 5(1): 7-13. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.1.

The Role of Intranatal Risk Factors in the Pathogenesis of Birth Injury

Mochalova M.N., Mudrov V.A., Novokshanova S.V.

Chita State Medical Academy (Gorkogo str. 39A, Chita 672090, Russian Federation)

Corresponding author: Svetlana V. Novokshanova, e-mail: sveta999.13.ru@yandex.ru

Abstract

Rational management of labor refers to the most significant areas of practical obstetrics, since errors in predicting the outcome of labor through the birth canal often lead to the development of birth injury to the mother and fetus. Modern research methods and rational management of childbirth have led to a decrease in perinatal mortality. However, despite these achievements, the incidence of birth injury and subsequent disability of newborns is still at a level that is not acceptable for the XXI century.

The purpose of the research was to study the structure and outcome of the generic injury of the fetus.

Materials: Literature of foreign and domestic authors within the period from 2003 to 2018.

Methods: Systematic analysis and synthesis of literary data.

Conclusion: Despite the decline in perinatal mortality, the problem of disability of children, as well as violations of the quality of life due to birth trauma, remains relevant. This requires further study, the introduction of new diagnostic and clinical and prognostic technologies aimed at reducing birth injuries. Prevention of birth injury should be based on timely prenatal diagnosis of fetal macrosomia, determination of the optimal method of delivery, exclusion of iatrogenic factors of aggression during birth through the birth canal.

Key words: birth injury, birth damage, disability, intranatal risk factors

For citation: Mochalova M.N., Mudrov V.A., Novokshanova S.V. The Role of Intranatal Risk Factors in the Pathogenesis of Birth Injury. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 5(1): 7-13. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.1.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре перинатальной смертности родовая травма в России занимает пятое место. Несмотря на много-

вековую историю изучения, понятие родовой травмы до настоящего времени остаётся актуальным, а соответствующие поражения и их патогенез (с учётом биомеханизма

родов) – малоизученными. Объяснения причин родовой травмы нередко звучат поверхностно, без учёта причинно-следственного характера травматизма.

По данным заболеваемости новорождённых по Российской Федерации, частота родовой травмы составляет 2,76 %, по Сибирскому федеральному округу – 2,6 % среди всех родившихся детей [1]. Родовая травма в структуре заболеваемости новорождённых Забайкальского края составляет 4,9 %, а у умерших доношенных новорождённых – 37,9 % [1, 2]. Перинатальные поражения нервной системы ведут к инвалидизации в 35–40 % случаев [3]. Высок удельный вес перинатальных факторов, ведущих к ДЦП и другим поражениям нервной системы у детей [4]. Среди них один из важнейших – родовой травматический фактор, вызывающий как механические повреждения, так и различные нарушения церебральной гемодинамики [5].

Следует разграничивать понятия «родовая травма» (англ. *birth trauma*) и «родовые повреждения» (англ. *birth injuries*), а из последних выделять «родовые травматические повреждения». «Родовые повреждения» включают в себя любые повреждения во время родов (гипоксические, токсические, биохимические, инфекционные и др.), а «родовая травма» включает в себя только повреждения механического характера. Поэтому неправомерно любые повреждения в родах относить к родовой травме. Родовая травма включает в себя реакцию на родовые травматические повреждения, сопровождающуюся нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов новорождённого, развитием патологических процессов. Если отождествлять родовые травматические повреждения с родовой травмой, то последнюю можно констатировать у большинства новорождённых [6, 7].

Родовая травма дифференцируется на спонтанную, возникающую при обычно протекающих родах, и акушерскую, вызванную механическими действиями акушера (щипцы, тракции, пособия и др.). Основные виды родовой травмы: родовая травма черепа и головного мозга, позвоночника, внутренних органов (печени, селезёнки, надпочечников и др.), различных костей скелета (ключицы, бедренной кости и др.), плечевого сплетения и др. (табл. 1) [5, 6, 8]. Наиболее часто встречаются родовые травматические повреждения черепа и головного мозга, которые не только могут привести к смертельному исходу, но и сопровождаются поражениями ЦНС, ведущими к инвалидизации и задержке нервно-психического развития. У каждого шестого ребёнка-инвалида в анамнезе имелась натальная травма, в том числе: травма головного мозга – 8,7 %, травма спинного мозга – 4,7 %, прочие – 1,8 %. Треть всех случаев натальной травмы приходится на детей с ДЦП, где получен максимальный показатель поражения головного и спинного мозга (22,8 и 11,1 на 100 человек соответственно) [9].

В структуре родовых травм различают «акушерскую травму», возникающую в процессе оказания акушерской

помощи при патологических родах. Родовая травма характеризуется местным повреждением тканей плода в течение родового акта, возникшим вследствие воздействия механических сил непосредственно на плод, проявляющимся разрывами и переломами, растяжением или размождением ткани с кровоизлияниями или местными расстройствами кровообращения (венозный застой, отёк, стаз, тромбоз) в месте приложения этих сил [6, 9].

Причины родовой травмы:

- плодово-тазовая диспропорция;
- быстрые и стремительные роды;
- недоношенность или переношенность;
- гипертонические, некоординированные и затянувшиеся сокращения матки;
- неправильное положение плода;
- асинклитическое вставление головки;
- разгибательные вставления головки;
- высокое прямое и низкое поперечное стояние стреловидного шва;
- наложение щипцов и вакуум-экстракция плода;
- дефекты выполнения акушерских пособий;
- ускорение и гиперстимуляция родов;
- тазовое предлежание.

Выделяют родовую травму черепа, головного мозга, спинного мозга, костей скелета, внутренних органов, нервных сплетений, глаз и др. Родовая травма черепа – это целостная реакция организма плода или новорождённого на повреждение черепа и головного мозга, вызванное механическими силами, в результате нарушения компенсаторных и приспособительных возможностей плода в родах, которая сопровождается постнатальной дизадаптацией. Прослеживается чёткая патогенетическая закономерность родовой травмы, обусловленная патологией конфигурации головки. Конфигурация головки – это преходящее компенсаторно-приспособительные изменения головки плода, которые направлены на предотвращение травмы головного мозга. Однако конфигурация головки плода может становиться патологической, приводя к травматическим повреждениям, в трёх ситуациях: чрезмерная конфигурация, быстрая конфигурация, несимметричная конфигурация [5, 6].

Родовые травматические повреждения головы и черепа:

- родовая опухоль;
- область периостального застоя крови;
- кефалогематома;
- субапоневротическое кровоизлияние;
- эпидуральное кровоизлияние;
- интрадуральное кровоизлияние в мозжечковый намет и серповидный отросток;
- разрывы мозжечкового намёта, мостовых вен и другие.

Правомерность диагноза «родовая травма» включает причинно-следственный характер травматизма. Спонтан-

Таблица 1

Распространённость родовой травмы у детей-инвалидов (на 100 человек) и ранговое место в зависимости от класса МКБ-10

Table 1

The prevalence of birth injury in children with disabilities (per 100 people) and ranking place depending on the class of ICD-10

Классы болезней – причин инвалидности	II	IV	V	VI	VIII	XVII
Натальная травма	2,2 (7)	7,1 (9)	15,5 (6)	25,4 (4)	12,6 (9)	7,8 (12)

ная родовая травма черепа, в первую очередь, связана с особенностями биомеханизма родов. При головном предлежании и самопроизвольных родах в структуре родовой травмы черепа большую роль имеют разгибательные предлежания, асинклитическое вставление, высокое прямое и низкое поперечное стояние стреловидного шва головки плода. При асинклитическом вставлении происходит неравномерное натяжение двух половин мозжечкового намета с перерастяжением на стороне, противоположной предлежащей теменной кости (закономерность Власюка – Лобзина – Несмеянова), за счёт чего в тентории наблюдаются соответствующие надрывы и разрывы. При наличии асинклитизма родостимуляция нецелесообразна [5, 6, 8]. При асимметричном наложении акушерских щипцов, когда одна из ложек не охватывает весь лицевой череп, а её конец давит на челюсть, возникают переломы нижней челюсти [9]. Неполный охват головки ложкой ведёт к поднадкостничному перелому нижней челюсти в области угла и ветви, а также к кровоизлиянию в окружающие ткани. Переломы костей челюстно-лицевой области обусловлены применением акушерских щипцов в 65,9 % случаев [6, 9, 21].

На первый план в условиях современного родовспоможения выступают гипоксические повреждения, возникающие вследствие локального нарушения мозговой гемодинамики, обусловленные характером и степенью конфигурации плода. Чрезмерно выраженная конфигурация головки плода приводит к сдавлению основного венозного коллектора головного мозга – сагиттального синуса и венозных стволов полушарий мозга. Это сопровождается затруднением или блокадой венозного оттока, прогрессирующей внутричерепной гипертензией, гипоксией и ишемией мозга [3, 9, 10, 17].

Механизм повреждения мозга плода может возникнуть при сдавлении головки плода после вскрытия плодного пузыря ввиду разницы между внутричерепным давлением и атмосферным давлением. Преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) приводит к чрезмерному сдавлению головки плода и повышению внутричерепного давления, замедлению кровотока по верхнему сагиттальному синусу, переполнению и перерастяжению вен, диффузной церебральной гипоксии и разрыву вен с хрупкой стенкой – геморрагиям [2, 6, 12].

При тазовых предлежаниях разрывы тентории возникают в среднем в 3 раза чаще, чем при головном. Неправильное использование пособий и операций, а также технические ошибки ведут к акушерской травме. Роды в тазовом предлежании приводят к нарушениям кровообращения в вертебробазиллярном бассейне (73,9 %), что обуславливает высокую частоту неврологической заболеваемости новорождённого: гипоксически-ишемические повреждения ЦНС – 17,4–43,5 %, гипоксически-травматические последствия – 26,1 %. Травма шейного отдела встречается в 28,6 % случаев [2, 6, 10, 14].

Актуальной остаётся проблема крупного плода: в последнее время частота макросомии плода не снижается и составляет 9,9 %. При этом в случае самопроизвольных родов в последующем часто наблюдаются нарушения мозгового кровообращения. Частота родовой травмы при макросомии плода составляет 8,5 %, при нормосомии плода – 5,6 %. Гипоксически-травматические поражения ЦНС встречаются у 2,5 % крупных новорождённых [2, 6, 15]. При рождении крупных новорождённых достоверно

чаще встречаются переломы ключиц, паралич Эрба, что является следствием дистонии плечиков плода. Частота дистонии плечиков составляет 1,6 % [2, 15].

В структуре родовой травмы выделяют четыре основных варианта экстракраниальных кровоизлияний:

- родовая опухоль с геморрагическим пропитыванием или подкожной гематомой;
- субапоневротическое кровоизлияние;
- периостальный застой крови;
- кефалогематома [6, 7, 16, 17].

Родовая опухоль – это отёк мягких тканей головы с кровоизлияниями, возникающими в процессе родов в предлежащей части головки. Родовая опухоль обычно локализуется ниже пояса соприкосновения в родовом канале и образуется у живого плода после отхождения околоплодных вод. В результате нарушения оттока крови из тканей головки возникают экссудация и периваскулярные кровоизлияния [6].

Субапоневротическое кровоизлияние – кровоизлияние в подапоневротическое пространство скальпа и соединения лобного и затылочного компонентов затылочно-лобной мышцы. Кровь может распространяться ниже апоневроза и проникать в анатомические подкожные пространства шеи. Кровоизлияние обусловлено комбинацией внешнего сдавления и тянущих сил при оказании акушерских и инструментальных пособий. Источником кровоизлияния являются вены, идущие из надкостницы под апоневроз, а также сосуды самой подкожной клетчатки. Большинство случаев субапоневротических кровоизлияний (90 %) связаны с вакуум-экстракцией. При субапоневротическом кровоизлиянии могут наблюдаться признаки острой кровопотери и нарастающей гипербилирубинемии [7, 13].

Область периостального застоя крови – это область выраженного полнокровия надкостницы костей черепа, нередко с точечными и пятнистыми кровоизлияниями, которая часто имеет чёткие границы (у доношенных детей), обычно смещается на правую или левую теменную кость и характером своего расположения отражает особенности вставления головки [6, 18, 19].

Кефалогематома – кровоизлияние в поднадкостничное пространство какой-либо кости черепа у новорождённых. Чаще всего кефалогематома отмечается в области теменной кости с одной стороны, значительно реже бывает двусторонней. Её расположение соответствует области периостального застоя и локализации родовой опухоли. При ягодичном предлежании кефалогематома может возникнуть в области затылочной кости [6, 7, 16, 17]. Возникает при значительных расстройствах кровообращения в надкостнице и при переломах костей (трещинах). Неверно считать, что кефалогематома возникает в результате смещения кожи вместе с надкостницей, так как надкостница не способна смещаться. Локализующееся под надкостницей кровоизлияние в результате отслаивает её. Акушерские пособия – наложение щипцов и, особенно, применение вакуум-экстрактора – увеличивают вероятность возникновения кефалогематомы (до 31,7 %), что в большинстве случаев обусловлено не прямым воздействием инструментов, а причиной, послужившей показанием и приведшей к выраженному венозному застою в надкостнице [6]. Не исключено влияние повышенной кровоточивости вследствие дефицита витамина К и патологии сосудов-

стой стенки. Частота кефалогематом составляет 1–2,5 % при всех родах [16].

Внутричерепные родовые травмы сопровождаются не только различными по локализации и по объёму кровоизлияниями, очагами ишемии и деструкции вещества головного мозга, но и, что более характерно для патологии такого рода, механическими повреждениями костей черепа, твёрдой мозговой оболочки и её производных (венозные синусы, намёт мозжечка). Снижение частоты тяжёлых операций наложения акушерских щипцов и изменение тактики при тазовых предлежаниях способствовало уменьшению частоты внутричерепных кровоизлияний травматического генеза [3, 4, 12, 20]. Выделяют пять основных групп внутричерепных кровоизлияний (табл. 2).

Эпидуральное кровоизлияние встречается редко, в основном у доношенных и переносенных новорождённых, почти всегда сочетается с линейными переломами костей черепа (обычно при неправильном наложении щипцов). Причина – повреждение сосудов твёрдой мозговой оболочки, чаще всего – эпидуральных вен [6, 7, 11, 21].

Субдуральное кровоизлияние локализуется между твёрдой и паутинной мозговыми оболочками (над поверхностью больших полушарий, в верхней продольной щели, на основании полушарий, в задней черепной ямке). Субдуральные кровоизлияния вследствие разрывов дупликатур твёрдой мозговой оболочки и крупных вен являются самыми частыми видами внутричерепной родовой травмы. Субарахноидальное кровоизлияние локализуется под паутинной оболочкой. Часто сочетается с субдуральными гематомами, проявлениями контузии или сотрясения головного мозга [6].

Родовая травма может возникать при выполнении пособия по защите промежности: шея плода подвергается дополнительному максимальному сгибанию и последующему разгибанию, при поворотах головки создаются условия для сдавления позвоночных артерий, при влечении плода за головку с целью выведения плечевого пояса могут рваться основные связки (связка Крювелье), сосуды и нервы [6, 13, 21]. При этом если позвоночные артерии не пережимаются, а просто испытывают небольшое растяжение или компрессию вследствие их обильной вегетативной иннервации развивается спазм всего артериального русла в вертебробазиллярном бассейне. Уместно вспомнить и о синдроме «обкрадывания», когда при ограничении кровотока через позвоночные артерии в задние отделы головного мозга через артериальный

круг большого мозга сбрасывается часть крови, поступающая по сонным артериям. При этом снижается перфузия в передних отделах головного мозга, и прежде всего в лобных, «стыковых» зонах кровотока. В то же время нейроны мозжечка наиболее чувствительны к возникающим ишемии и гипоксии, что часто проявляется в негрубой церебральной симптоматике [10]. При использовании акушерских щипцов и вакуум-экстрактора сила влечения приложена к головке плода, и опосредованно через шейный отдел позвоночника передаётся телу плода, что само собой выражается в последующем травматизме. К травме позвоночника может привести также извлечение плода при кесаревом сечении: потягивании за головку или давлении в области дна матки при недостаточном разрезе матки, извлечении головки плода из полости малого таза [6, 9]. Доминирующими при острой травме являются эпидуральное и интраспинальное кровоизлияния [13].

Однако данные травмы следует дифференцировать с травмами, полученными интранатально в связи с возникшими осложнениями, явившимися показанием для операции кесарева сечения [6, 11, 22, 24]. Особо часто встречаются травмы при родах в тазовом предлежании плода. При тракциях за тазовый конец в просвете поперечных отростков может сдавливаться позвоночная артерия, что ведёт к нарушению кровотока в вертебробазиллярном бассейне [7]. При травме позвоночника могут обнаруживаться переломы и подвывихи позвонков (обычно локализируются между C_I–C_{VII} шейными и Th_I–Th_{VII} грудными позвонками, значительно реже – в нижнем грудном и поясничном отделах), отрывы частей позвонков, кровоизлияния в межпозвоночные диски, в хрящевые эпифизы, в переднюю продольную связку и в мышцы по ходу позвоночника. Могут возникать кровоизлияния в позвоночные артерии, эпидуральные, субдуральные, субарахноидальные пространства, спинной мозг. Переломы позвоночника при самопроизвольных родах в головном предлежании встречаются в 0,4 % случаев перинатальной смертности, при тазовых предлежаниях – в 6,9 %, при использовании акушерских щипцов и вакуум-экстрактора – в 4,9 %. При этом различные кровоизлияния в позвоночный канал и спинной мозг выявлены у 25,3 % умерших плодов и новорождённых, рождённых в головном предлежании, у 27,6 % – в тазовом предлежании, у 39 % – при родовспомогательных операциях [6, 8].

Повреждения плечевого сплетения – относительно частая родовая травма (1 на 500–1000 своевременных родов). Парез Эрба – Дюшенна характеризуется поврежде-

Основные типы внутричерепных кровоизлияний у новорождённых (Volpe, 1995)

Таблица 2

The main types of intracranial hemorrhage in newborns (Volpe, 1995)

Table 2

Тип	Гестационный срок	Частота/тяжесть	Причины
Субдуральное	Доношенные чаще, чем недоношенные	Редко/тяжёлое	Разрывы вен; обычно родовая травма
Первичное субарахноидальное	Недоношенные чаще, чем доношенные	Часто/нетяжёлое	Травма – у доношенных, гипоксия – у недоношенных
Внутри мозжечковое	Недоношенные чаще, чем доношенные	Редко/тяжёлое	Мультифокальное
Внутрижелудочковое	Недоношенные чаще, чем доношенные	Часто/тяжёлое	Тонкостенные сосуды герминального матрикса
Смешанные	Доношенные чаще, чем недоношенные	Редко/различной степени тяжести	Травма, геморрагические инфаркты, коагулопатия, сосудистые дефекты и другое

нием на уровне C_V-C_{VI}, иногда C_{VII} (верхние отделы), парез Клюмпке – повреждением на уровне C_{VII}-Th₁. Основная причина – дистоция плечиков в родах, иногда осложнение возникает при родах в тазовом предлежании [2, 7, 13].

Разновидности «акушерских» параличей:

- паралич Эрба («верхний» паралич) при травме C_V-C_{VI}: отсутствуют движения в плечевом суставе, движения в локтевом суставе и кисти сохранены;
- паралич Клюмпке («нижний» паралич) при травме C_{VII}-Th₁: движения в плечевом суставе сохранены, движения в локтевом суставе и кисти отсутствуют;
- тотальный паралич при травме всего сплетения: отсутствуют движения в плечевом, локтевом суставах и кисти.

Парез лицевого нерва обычно возникает после положения акушерских щипцов, его частота составляет 1–7,5% в структуре родов через естественные родовые пути. Паралич лицевого и глотательного нерва выявлен у 0,6% травмированных детей, матерям которых в родах накладывали выходные акушерские щипцы. Парезы и параличи Дюшена – Эрба выявлены у 4,2% детей, парез диафрагмы – у 3,1% [2, 13].

Переломы костей черепа обычно происходят при форсировании родоразрешения, при наложении акушерских щипцов, иногда при самопроизвольных родах или кесаревом сечении (при трудном извлечении низко стоящей головки), при родах в тазовом предлежании. Различают три основных вида переломов костей черепа у новорождённых: 1) линейный перелом (истинный перелом/трещины); 2) вдавленный перелом; 3) затылочный остеодиастаз (встречается исключительно в родах в тазовом предлежании плода) [5, 6, 7]. Чрезвычайно редко наблюдается отрыв чешуи затылочной кости от основания. Эта родовая травма является смертельной, поскольку сопровождается разрывами прямого синуса, вен, мозжечкового намёта, размождением ткани мозжечка и др. При тракциях за тазовый конец чешуя затылочной кости, задерживаясь за лонным сочленением, отрывается от базальной её части на уровне шва, существовавшего в эмбриональном периоде [6, 13].

Перелом ключицы (наиболее часто встречающаяся форма родовой травмы) обнаруживается сразу после рождения плода по наличию крепитации в области ключицы и ограничению активных движений руки. Частота переломов ключицы составляет 3,3–18%, в структуре

родов через естественные родовые пути она составляет 9%. Каких-либо специфических факторов, изменение которых позволило бы избежать этого осложнения, в настоящее время не выявлено [2, 13].

Перелом плечевой кости (обычно по типу «зелёной ветки») встречается очень редко, обычно при дистоции плечиков при головном предлежании или при затруднённом рождении ручек при тазовом предлежании. Перелом бедренной кости наблюдается относительно редко, обычно при тазовом предлежании [13].

Мышечные повреждения: возможно повреждение *m. sternocleidomastoideus*, обычно при родах в тазовом предлежании или при внутреннем повороте плода. Латеральная гиперэкстензия мышцы, достаточная для её разрыва, происходит при прохождении последующей головки через крестцовый мыс. По мере роста ребёнка голова постепенно наклоняется к стороне повреждения, так как повреждённая мышца менее эластична [13].

Возможна родовая травма внутренних органов, что в большей степени обусловлено дефектами оказания акушерских пособий с последующим перерастяжением капсулы органа, чаще паренхиматозного, надрывами капсулы, венозным застоем, появлением гематомы, её постепенным нарастанием, разрывом органа и последующим внутрибрюшным кровотечением [23]. В структуре причин перинатальной смертности родовая травма внутренних органов составляет 30% в силу скоротечности развития терминального состояния. Основными способствующими факторами являются макросомия и фетопатия плода, недоношенность, быстрые и стремительные роды.

Наиболее частой ошибкой, приводящей к летальным исходам в результате родовой травмы, является родоразрешение через естественные родовые пути с помощью оперативных методов в случаях плодово-тазовой диспропорции, которая проявляется затруднёнными родами, вторичной родовой слабостью и внутриутробной асфиксией. Причём среди умерших имеется много крупных плодов, что непосредственно указывает на дефекты оказания акушерской помощи [6].

Несмотря на снижение уровня перинатальной смертности, проблема инвалидизации детей, а также нарушения качества жизни вследствие родовой травмы, остаётся актуальной. Это требует дальнейшего изучения, внедрения новых диагностических и клинико-прогностических технологий, направленных на снижение родовой трав-

Сравнительная статистика в структуре осложнений при изменении позиции во время родов (в процентном соотношении) (n = 100) Таблица 3

Comparative statistics in the structure of complications with a change in position during childbirth (in percentage terms) (n = 100) Table 3

Осложнение родов	Вертикальное положение		Горизонтальное положение	
	абс.	%	абс.	%
Родовая травма	57	2,4	98	4,7
Кефалогематома	37	1,6	57	2,7
Перелом ключицы	16	0,7	34	1,6
Краниоспинальная травма	1	0,04	1	0,04
Переломы плеча	1	0,04	0	0
Паралич Эрба	1	0,04	5	0,2
Паралич лицевого нерва	1	0,04	1	0,04

матизма. Профилактика родового травматизма должна базироваться на своевременной дородовой диагностике макросомии плода, определении оптимального метода родоразрешения, исключении ятрогенных факторов агрессии в родах через естественные родовые пути.

Одним из методов решения проблемы родового травматизма плода может стать активное внедрение альтернативного способа ведения родов – в вертикальном положении (табл. 3).

При вертикальной позиции течение второго периода родов протекает более физиологично. Создаются благоприятные условия для правильного вставления головки плода, осуществляется нормальный биомеханизм родов. Во время потуг при вертикальном положении достигается оптимальная координация работы мышц брюшного пресса, спины, тазового дна и скелетной мускулатуры. Одновременно вертикальная позиция способствует максимальной релаксации мышц тазового дна, что в целом уменьшает частоту родового травматизма плода [2].

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование

Источником финансирования являются личные материальные средства авторов.

ЛИТЕРАТУРА

- Стрельченко О.В., Чернышев В.М., Мингазов И.Ф. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2017 году. В кн.: Стрельченко О.В. (ред.). *Сборник статистических и аналитических материалов*. Новосибирск: АНФПО «Новосибирский академический центр человека»; 2018: 64-121.
- Кравченко Е.Н. *Родовая травма: акушерские и перинатальные аспекты*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. *Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных*. М.: МЕДпресс-информ; 2013.
- Барашнев Ю.И. *Перинатальная неврология*. М.: Триада-Х; 2011.
- Харламенкова Р.А., Войтенко В.А. Родовая травма новорожденных. *Смоленский медицинский альманах*. 2018; (2): 164-167.
- Власюк В.В. *Патология головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста*. М.: Логосфера; 2014.
- Власюк В.В. *Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения*. СПб.: Нестор-История; 2009.
- Водолацкий М.П., Водолацкий В.М. *Повреждения челюстно-лицевой области при родах и их последствия*. Ставрополь; 2009.
- Чепель Т.В. Акушерская и перинатальная патология как фактор риска формирования инвалидности в детском возрасте. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012; (4): 82-84.
- Морозова Е.А., Мадякина А.А. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью с позиции перинатальной патологии мозга. *Неврологический вестник*. 2011; 13(2): 81-85.
- Бубнова Н.И., Париллов С.Л. Механизмы черепно-мозговой травмы новорожденных. *Сибирское медицинское обозрение*. 2009; 3(7): 107-110.
- Ратнер А.Ю. *Неврология новорожденных: острый период и поздние осложнения*. М.: Бином, 2008.
- Макаров О.В. (ред.) *Акушерство. Клинические лекции: учебное пособие*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
- Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008.
- Мудров В.А. Выбор оптимального метода родоразрешения у беременных с макросомией плода. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2013; (S2): 149-152.

16. Баринов С.В., Шамина И.В., Чуловский Ю.И., Белкова Т.Н., Барбанчик И.А., Чеканцева Ю.А. Факторы риска и причины развития кефалогематом в современных условиях *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 2013; 116(1): 47-49.

17. Сафронова Л.Е., Брюхина Е.В. Кефалогематомы. Современный взгляд на проблему. *Медицина в Кузбассе*. 2009; (4): 80-84.

18. Власюк В.В., Лобзин Ю.В., Несмеянов А.А. Закономерность взаимосвязи между расположением области периостального застоя крыши черепа и локализацией разрывов мозжечкового намета у плодов и новорожденных, родившихся при самопроизвольных родах и головном предлежании. В кн.: Потоцкий В.В. (ред.) *Научные открытия*. М.: РАЕН; 2011: 13-15.

19. Власюк В.В., Лобзин Ю.В., Несмеянов А.А. *Способ определения локализации проводной точки головки изменениям черепа у умерших плодов и новорожденных*: Пат. 2470583 Рос. Федерация; МПК А61В 5/107 (2006.01); заявители и патентообладатели Власюк В.В., Лобзин Ю.В., Несмеянов А.А.; № 2011111227/14; заявл. 24.03.2011; опубл. 27.09.2012. Бюл. № 27.

20. Власюк В.В., Лобзин Ю.В., Несмеянов А.А. Родовые повреждения мозжечкового намета и проблема асинклитизма при конфигурации головки плода в родах. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011; 18(3): 241-244.

21. Милованов А.П. *Патологоанатомическая дифференциальная диагностика травматических и гипоксических повреждений головного мозга у плода и новорожденного*. Омск; 2003.

22. Манухин И.Б., Подтетенов А.Д., Пономарева Ю.Н., Кузнецов М.И. *Пренатальная диагностика: учебно-методическое пособие для врачей*. М.: Медпрактика-М; 2011.

23. Морозов В.И., Подшивалин А.А., Чигвинцев Г.Е. Редкий случай интранатальной травмы печени у новорожденного. *Вестник современной клинической медицины*. 2012; 5(4): 29-31.

24. Париллов С.Л., Сикорская А.К., Гейфуллина Л.Р. Биомеханизм родовой травмы плода в ходе операции кесарева сечения. *Судебная медицина*. 2016; 2(1): 14-17. doi: 10.19048/2411-8729-2016-2-1-14-17

REFERENCES

- Strelchenko OV, Chernyshev VM, Mingazov IF. Key indicators of public health and healthcare of the Siberian Federal District in 2017. In: Strelchenko OV (ed). *Sbornik statisticheskikh i analiticheskikh materialov*. Novosibirsk; 2018: 64-121. (In Russ.)
- Kravchenko EN. *Birth injury: obstetric and perinatal aspects*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)
- Palchik AB, Shabalov NP. *Hypoxic-ischemic encephalopathy of the newborn*. Moscow: MEDpress-inform; 2013. (In Russ.)
- Barashnev Yul. *Perinatal neurology*. Moscow: Triada-H; 2011. (In Russ.)
- Harlamenkova RA, Vojtenko VA. Birth injury to newborns. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh*. 2018; (2): 164-167. (In Russ.)
- Vlasyuk VV. *Brain pathology in infants and young children*. Moscow: Logosfera; 2014. (In Russ.)
- Vlasyuk VV. *Birth injury and perinatal cerebrovascular accident*. Sankt-Peterburg: «Nestor-Istoriya»; 2009. (In Russ.)
- Vodolackij MP, Vodolackij VM. *Damage to the maxillofacial region during childbirth and their consequences*. Stavropol; 2009. (In Russ.)
- Chepel TV. Obstetric and perinatal pathology as a risk factor for childhood disability. *Pacific Medical Journal*. 2012; (4): 82-84. (In Russ.)
- Morozova EA, Madyakina AA. Attention deficit hyperactivity disorder from the perspective of perinatal brain pathology. *Neurological Bulletin*. 2011; 13(2): 81-85. (In Russ.)
- Bubnova NI, Parilov SL. Mechanisms of traumatic brain injury in newborns. *Siberian medical review*. 2009; 3(7): 107-110. (In Russ.)

12. Ratner AYu. *Neurology of the newborn: acute period and late complications*. Moscow: BINOM; 2008. (In Russ.)
13. Makarov OV (ed.). *Obstetrics. Clinical Lectures: A Training Manual*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)
14. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008.
15. Mudrov VA. The choice of the optimal method of delivery in pregnant women with macrosomia of the fetus. *Bulletin of RSMU*. 2013; (S2): 149-152. (In Russ.)
16. Barinov SV, Shamina IV, Chulovskij Yul, Belkova T, Barbanchik IA, Chekanceva YuA. Risk factors and causes of development of cephalhematomas in modern conditions. *Siberian medical journal (Irkutsk)*. 2013; 116(1): 47-49. (In Russ.)
17. Safronova LE, Bryuhina EV. Cephalohematomas. Modern view of the problem. *Medicine in Kuzbass*. 2009; (4): 80-84. (In Russ.)
18. Vlasjuk VV, Lobzin YuV, Nesmeyanov AA. The regularity of the relationship between the location of the area of periosteal stagnation of the roof of the skull and the localization of cerebellar rupture breaks in fetuses and newborns born during spontaneous birth and head presentation. In: Potockij VV (ed.). *Discoveries*. Moscow: RAEN; 2011: 13-15. (In Russ.)
19. Vlasjuk VV, Lobzin YuV, Nesmeyanov AA. *A method for determining the localization of the wire point of the head to skull changes in deceased fetuses and newborns*. Patent N 2470583 of the Russian Federation; 2012. (In Russ.)
20. Vlasjuk VV, Lobzin YuV, Nesmeyanova AA. Birth damage to the cerebellar tent and the problem of asynclitism in the configuration of the fetal head in childbirth. *Journal of New Medical Technologies*, 2011; 18(3): 241-244. (In Russ.)
21. Milovanov AP. *Pathological differential diagnosis of traumatic and hypoxic brain damage in the fetus and newborn*. Omsk; 2003. (In Russ.)
22. Manuhin IB, Podtetenev AD, Ponomareva YuN, Kuznetsov MI. *Prenatal diagnosis: educational and methodological manual for doctors*. Moscow: Medpraktika-M; 2011. (In Russ.)
23. Morozov VI, Podshivalin AA, Chigvincev GE. A rare case of intranatal liver injury in a newborn. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2012; 5(4): 29-31. (In Russ.)
24. Parilov SL, Sikorskaya AK, Gejfullina LR. Biomechanism of birth trauma of the fetus during cesarean section. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2016; 2(1): 14-17. doi: 10.19048/2411-8729-2016-2-1-14-17 (In Russ.)

Сведения об авторах

Мочалова Марина Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: marina.mochalova@gmail.com

Мудров Виктор Андреевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru

Новокшанова Светлана Витальевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: sveta999.13.ru@yandex.ru

Information about the authors

Marina N. Mochalova – Cand. Sc. (Med.), Docent, the Head of the Obstetrics and Gynecology Department of the Medical and Dental Faculties, Chita State Medical Academy, e-mail: marina.mochalova@gmail.com

Viktor A. Mudrov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Obstetrics and Gynecology Department of the Medical and Dental Faculties, Chita State Medical Academy, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru

Svetlana V. Novokshanova – Teaching Assistant of the Obstetrics and Gynecology Department of the Medical and Dental Faculties, Chita State Medical Academy, e-mail: sveta999.13.ru@yandex.ru

Статья получена: 01.08.2019. Статья принята: 23.12.2019. Статья опубликована: 26.02.2020.

Received: 01.08.2019. Accepted: 23.12.2019. Published: 26.02.2020.

БИОХИМИЯ BIOCHEMISTRY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.1.2

О возможностях использования показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в диагностике варикозного расширения вен малого таза у женщин

Колесникова Л.И.¹, Семендяев А.А.², Ступин Д.А.², Даренская М.А.¹, Гребенкина Л.А.¹, Натяганова Л.В.¹,
Калягин А.Н.², Щербатых А.В.², Петухов А.А.³

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

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия); ³ ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Иркутск» (664005, г. Иркутск, ул. Боткина, 10, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Ступин Дмитрий Андреевич, e-mail: stupindima@rambler.ru

Резюме

Обоснование. Распространённость варикозной болезни вен малого таза у женщин (ВРВМТ) репродуктивного возраста колеблется в широких пределах – от 5,4 до 80 %, – из-за низкой специфичности и малой чувствительности клинических диагностических приёмов, и отсутствием биомаркеров, помогающих выявить формирование и прогрессирование ВРВМТ у женщин.

Цель исследования: выявить изменения уровней параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» при развитии варикозного расширения вен малого таза у женщин и возможности их диагностического использования.

Методы. Обследованы 200 женщин, имевшие клиничко-анамнестические данные и входящие в группу риска развития ВРВМТ. Контрольную группу составили 30 женщин, у которых не было выявлено патологии венозной системы. Проведён сравнительный анализ показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин без ВРВМТ и с ВРВМТ с учётом степени тяжести патологического процесса.

Результаты. Получены наиболее информативные показатели процессов ПОЛ–АОЗ в периферической крови у женщин с ВРВМТ: концентрации диеновых конъюгатов (ДК) при I степени тяжести патологического процесса и гидроперекисей липидов (ГПЛ), ДК и малонового диальдегида (МДА) при II и III степенях, изменения активности антиоксидантных ферментов по мере нарастания тяжести заболевания. Оценка уровня каталазы (Кат) и глутатионпероксидазы (ГП) показала их наибольшую информативность при I степени тяжести ВРВМТ, более значимыми маркерами тяжёлых форм патологического процесса являются концентрации глутатионредуктазы (ГР), глутатион-S-трансферазы (GST) и восстановленного глутатиона (GSH).

Заключение. Проведённое исследование показало обоснованность и целесообразность исследования уровня показателей процессов ПОЛ–АОЗ при ВРВМТ у женщин. Установлена наибольшая диагностическая значимость ДК, Кат и ГП при начале развития заболевания, ГПЛ, ДК, МДА, ГР, GST и GSH – при тяжёлых формах патологического процесса. Получены референсные значения для концентраций ДК, МДА, Кат, СОД и ГП, которые можно рассматривать в качестве предикторов развития заболевания.

Ключевые слова: варикозное расширение вен малого таза у женщин, перекисное окисление липидов, антиоксидантные ферменты, биологические маркеры

Для цитирования: Колесникова Л.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Натяганова Л.В., Калягин А.Н., Щербатых А.В., Петухов А.А. О возможностях использования показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в диагностике варикозного расширения вен малого таза у женщин. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 14-20. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.2

On the Opportunities of Using the Indices of Lipid Peroxidation – Antioxidant Defense System in the Diagnostics of Varicose Veins of Small Pelvis in Women

Kolesnikova L.I.¹, Semendyaev A.A.², Stupin D.A.², Darenskaya M.A.¹, Grebenkina L.A.¹, Natyaganova L.V.¹,
Kalyagin A.N.², Shcherbatykh A.V.², Petukhov A.A.³

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

² Irkutsk State Medical University (ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); ³ Clinical Hospital "RZD-Medicine" Irkutsk (ul. Botkina 10, Irkutsk 664005, Russian Federation)

Corresponding author: Dmitry A. Stupin, e-mail: stupindima@rambler.ru

Abstract

Background: The prevalence of varicose veins of small pelvic veins in women of reproductive age varies widely – from 5.4 to 80 %, due to the low specificity and low sensitivity of clinical diagnostic techniques, and the absence of biomarkers

that can be used to identify the formation and progression of varicose veins of small pelvic veins in women.

Aims: To identify changes in the levels of parameters of the system "lipid peroxidation – antioxidant protection" with the development of varicose veins of the pelvis in women, as well as the possibility of their diagnostic use.

Materials and methods: We examined 200 women with clinical signs of varicose veins of small pelvis. Control group included 30 women without any pathology of venous system. Treatment group included 137 women with varicose veins of small pelvis: with mild degree of severity – 39 women, with moderate degree of severity – 65 women, with severe degree of severity – 33 women. We performed comparative analysis of lipid peroxidation – antioxidant defense system in women with and without varicose veins of small pelvis taking into account the severity degrees of pathological process.

Results: We obtained the most informative indices for lipid peroxidation – antioxidant defense processes in blood of women with varicose veins of small pelvis: concentration of diene conjugate (DC) for the mild degree of severity of pathological process, lipid hydroperoxide (LHP), DC and malonic dialdehyde (MDA) – for the moderate and severe degree of severity, and also changes in the activity of antioxidant enzymes with increase of the severity of the disease. Assessment of the level of catalase (Cat) and glutathione peroxidase (GP) showed their highest informative value at the mild degree of severity. Concentrations of glutathione reductase (GR), glutathione S-transferase (GST) and reduced glutathione (GSH) are more statistically significant markers for severe forms of pathological process.

Conclusions: Our research showed the relevance and advisability of the studying the levels of lipid peroxidation – antioxidant defense indices in women with varicose veins of small pelvis. We registered the highest diagnostic value of DC, Cat and GP in the beginning of the disease and of LHP, DC, MDA, GR, GST and GSH – at severe forms of the pathological process. We obtained reference values for DC, MDA, Cat, SOD and GP concentration that can be considered as the predictors of the development of varicose veins of small pelvis.

Key words: varicose veins of small pelvis in women, lipid peroxidation, antioxidant enzymes, biological markers

For citation: Kolesnikova L.I., Semendyaev A.A., Stupin D.A., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Natyaganova L.V., Kalyagin A.N., Shcherbatykh A.V., Petukhov A.A. On the Opportunities of Using the Indices of Lipid Peroxidation – Antioxidant Defense System in the Diagnostics of Varicose Veins of Small Pelvis in Women. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 14-20. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.2

ВВЕДЕНИЕ

Изучение патогенеза варикозного расширения вен малого таза (ВРВМТ) у женщин не теряет актуальности на протяжении многих лет [1, 2]. Распространённость заболевания среди женщин репродуктивного возраста колеблется в широких пределах – от 5,4 % до 80 %, – что обусловлено низкой специфичностью и малой чувствительностью клинических диагностических приёмов, и отсутствием биомаркеров, с помощью которых можно выявить формирование и прогрессирование ВРВМТ у женщин [3, 4].

При данном патологическом процессе параметры системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ–АОЗ) одними из первых претерпевают изменения в процессе трансформации здоровой ткани в патологическую [5, 6, 7].

До настоящего времени не существует достоверных критериев состояния про- и антиоксидантной активности крови, которые бы служили предикторами развития и маркерами прогрессирования ВРВМТ у женщин.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить изменения уровней параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» при развитии варикозного расширения вен малого таза у женщин, а также возможности их диагностического использования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено комплексное обследование 200 пациенток, включённых в соответствии с клинико-анамнестическими данными в группу риска развития ВРВМТ. Из них у 137 (68,5 %) в последующем сформировалось ВРВМТ (основная группа наблюдения). С учётом степени тяжести заболевания были выделены три подгруппы: 1-я подгруппа включала 39 женщин с I степенью тяжести заболевания; 2-я подгруппа – 65 женщин со II степенью тяжести; 3-я подгруппа – 33 женщины с III степенью тяжести.

Группу сравнения составили 30 относительно здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и большинству

показателей, касающихся анамнеза, соматического и акушерско-гинекологического статуса, с пациентками основной группы.

Критерии включения: возраст 20–50 лет; информированное добровольное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие беременности; сопутствующая патология малого таза; острые воспалительные заболевания; тяжёлая соматическая патология; отказ от приёма в течение последних 6 месяцев препаратов, обладающих ангиопротективным действием; использование синтетических аналогов женских половых гормонов.

Для общеклинического обследования пациенток использовались традиционные методы исследования. Состояние венозной системы малого таза оценивали с помощью мультиспектральных (6–12 МГц) датчиков на аппарате «Voluson E10 expert» (США) и на основании трёхмерного изображения, полученного на оборудовании фирмы «Laser Optic System» (США, Германия) во время лапароскопического исследования с применением приборов фирм «Cooper Surgical» (США) и «Karl Storz» (Германия).

Степень тяжести ВРВМТ устанавливали на основании гемодинамических параметров (внутренний диаметр (D), скорость линейного кровотока (V), длительность рефлюкса (R) магистрального ствола яичниковых вен (ЯВ)), а распространённость венэктазий в малом тазу – с помощью ретроградной гемодинамической пробы, контролируемой 3D-эндовизуализацией [8]. Для I степени тяжести были характерны следующие параметры ЯВ: внутренний диаметр – от 5,0 до 7,0 мм; скорость линейного кровотока – от 7,0 до 10,0 см/с; длительность рефлюксного потока – от 0,3 до 1,5 с; распространённость варикоэктазий в границах бассейна яичниковых вен. Для II степени соответствующие показатели имели следующие значения: внутренний диаметр – от 7,1 до 10,0 мм, скорость линейного кровотока – от 4,0 до 7,0 см/с; длительность рефлюксного потока – от 1,5 до 2,5 с; варикозная трансформация вен в яичниковых и пресакральном венозном сплетениях. Для III степени были характерны следующие параметры ЯВ: внутренний диаметр – более

10,0 мм; скорость линейного кровотока – менее 4,0 см/с; длительность рефлюксного потока – более 2,5 с; тазовое венозное полнокровие.

Распространённость венэктазий в венозных сплетениях малого таза регистрировали с помощью ретроградной гемодинамической пробы [8].

Биохимическая часть работы включала исследование в сыворотке крови продуктов ПОЛ: гидроперекисей липидов (ГПЛ, отн. ед.), диеновых конъюгатов (ДК, отн. ед.) и малонового диальдегида (МДА, мкмоль/мл), – содержание которых регистрировали по методу И.А. Волчегорского с соавт. (1989); в гемолизате эритроцитов – активность ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ): каталазы (Кат), супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), глутатион-S-трансферазы (ГСТ) и уровня восстановленного глутатиона (GSH), для исследования которых использовали стандартные наборы реактивов фирмы «Randox» (Великобритания). Регистрацию оптических плотностей и флуоресценцию осуществляли на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF-1501 (Япония).

Для статистического анализа использовалась программа SPSS (IBM, 21 версия). Все данные представлены в виде средней (M), дисперсии (σ), медианы (Me, L–H, где: L – 25-й (нижний) квартиль, H – 75-й (верхний) квартиль). Сравнение межгрупповых различий для независимых выборок проводилось с помощью параметрического критерия Стьюдента; для сравнения количественных

данных, имеющих распределение, отличное от нормального, применяли метод Манна – Уитни; для выявления корреляций использовали метод Спирмена. Статистически значимыми считали результаты при уровне ошибки $p < 0,05$. Для расчёта порогового уровня ГПЛ, ДК, МДА, Кат, СОД, ГП, ГР, ГСТ и GSH специфичности и чувствительности методов был применён ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ исследуемых показателей представлен в таблицах 1 и 2.

Начало развития ВРВМТ обусловлено активацией процессов перекисного окисления липидов, что проявлялось увеличением содержания в периферической крови продуктов липопероксидации: диеновых конъюгатов в 2,9 раза ($p = 0,0078$), а также имела тенденция к повышению уровня гидроперекисей липидов – относительно контроля.

Прогрессирование заболевания связано с усилением процессов липопероксидации, что проявлялось увеличением концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ: при II степени тяжести ВРВМТ – увеличением концентрации гидроперекисей липидов на 23,8 % ($p = 0,038$), диеновых конъюгатов – на 38,2 % ($p = 0,025$).

Для III степени характерным являлось: увеличение концентрации ГПЛ на 29,2 % ($p = 0,031$), ДК – на 34,9 % ($p = 0,018$), МДА – на 43,4 % ($p = 0,015$).

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ у пациенток исследуемых групп (M ± σ; Me; 25–75 %)

Table 1

Lipid peroxidation products in patients of studied groups (M ± σ; Me (25–75 %))

Показатели	Контроль (n = 30)	Число больных с учётом степени тяжести ВРВМТ		
		I степень (n = 39)	II степень (n = 65)	III степень (n = 33)
Гидроперекиси липидов (отн. ед.)	5,21 ± 0,18 5,19 (5,07–5,33)	5,52 ± 0,29 5,59 (5,38–5,75)	6,84 ± 0,36** 6,89 (6,57–7,08)	7,36 ± 0,39*** 7,41 (7,11–7,62)
Диеновые конъюгаты (отн. ед.)	1,81 ± 0,07 1,85 (1,82–1,86)	5,16 ± 0,11* 5,14 (5,09–5,21)	2,93 ± 0,16** 2,90 (2,81–3,01)	2,78 ± 0,14*** 2,73 (2,69–2,85)
Малоновый диальдегид (мкмоль/мл)	2,67 ± 0,16 2,63 (2,56–2,76)	1,12 ± 0,10* 1,11 (1,06–1,17)	3,51 ± 0,25** 3,50 (3,34–3,63)	4,72 ± 0,36*** 4,68 (4,45–4,89)

Примечание. * – статистически значимые различия между показателями контрольной группы и пациенток с I степенью тяжести первичного ВРВМТ; ** – статистически значимые различия между показателями контрольной группы и пациенток со II степенью тяжести первичного ВРВМТ; *** – статистически значимые различия между показателями контрольной группы и пациенток с III степенью тяжести первичного ВРВМТ.

Таблица 2

Изменение активности ферментов антиоксидантной защиты у пациентов исследуемых групп (M ± σ; Me; 25–75 %)

Table 2

Change in the activity of antioxidant defense enzymes in patients of studied groups (M ± σ; Me; 25–75 %)

Показатели	Контроль (n = 30)	Число больных с учётом степени тяжести ВРВМТ		
		I степень (n = 39)	II степень (n = 65)	III степень (n = 33)
Каталаза (мкмоль/мл)	42,15 ± 2,68 41,86 (39,75–44,17)	49,53 ± 3,74* 49,26 (47,63–52,85)	40,38 ± 3,36** 40,86 (38,47–42,59)	37,24 ± 1,85*** 37,89 (36,27–38,61)
Супероксиддисмутазы (усл. ед.)	57,25 ± 3,41 62,51 (55,20–68,39)	52,14 ± 3,12* 51,89 (50,83–53,97)	49,53 ± 2,39** 50,18 (48,61–51,19)	46,72 ± 1,85*** 46,22 (45,38–47,85)
Глутатионпероксидаза (мкмоль GSH/г Нв)	34,83 ± 1,21 34,17 (33,95–35,56)	48,51 ± 1,24* 48,95 (48,13–49,38)	41,72 ± 1,40** 41,85 (40,95–42,13)	39,63 ± 1,48*** 39,51 (38,84–40,75)
Глутатионредуктаза (мкмоль/мл)	4,12 ± 0,23 4,12 (3,94–4,26)	3,05 ± 0,08* 3,04 (3,99–3,09)	3,49 ± 0,15** 3,40 (3,39–3,56)	3,85 ± 0,18*** 3,81 (3,77–3,90)
Глутатион-S-трансфераза (ммоль/г Нв)	5,13 ± 0,36 5,21 (4,97–5,38)	2,26 ± 0,10* 2,25 (2,20–2,31)	2,86 ± 0,14** 2,85 (2,79–2,91)	3,18 ± 0,16*** 3,16 (3,08–3,25)
Восстановленный глутатион (ммоль/мл)	3,56 ± 0,28 3,54 (3,35–4,72)	2,93 ± 0,15* 2,91 (2,84–3,06)	2,97 ± 0,09** 2,98 (2,95–2,99)	3,23 ± 0,21*** 3,24 (3,05–3,38)

Примечание. * – статистически значимые различия между показателями контрольной группы и пациенток с I степенью тяжести первичного ВРВМТ; ** – статистически значимые различия между показателями контрольной группы и пациенток со II степенью тяжести первичного ВРВМТ; *** – статистически значимые различия между показателями контрольной группы и пациенток с III степенью тяжести первичного ВРВМТ.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что с ухудшением течения заболевания увеличивается интенсивность процессов ПОЛ. В частности, отмечена положительная корреляция между I степенью тяжести ВРВМТ и концентрацией ДК ($r = 0,615, p < 0,001$), II и III степенью тяжести ВРВМТ и содержанием МДА ($r = 0,334, p < 0,01$ и $r = 0,548, p < 0,001$ соответственно).

Факт снижения содержания конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида – у больных с I степенью тяжести ВРВМТ свидетельствует о существовании компенсаторного механизма, снижающего интенсивность реакций липопероксидации, которым могут являться компоненты антиоксидантной защиты.

Проведённое исследование продемонстрировало, что параллельно с увеличением концентрации продуктов ПОЛ в крови изменялось содержание компонентов АОЗ (табл. 2).

Активация реакций ПОЛ при I степени тяжести сопровождается нарастанием функциональной нагрузки на антиоксидантные системы, что проявляется стати-

стически значимым увеличением активности Кат – на 14,9 % ($p = 0,045$) и ГП – на 28,2 % ($p = 0,033$), снижением активности ГР – на 26,0 % ($p = 0,035$) и GST – на 56,0 % ($p = 0,0074$) относительно контроля.

Для II степени тяжести ВРВМТ характерным являлось снижение уровней Кат – на 4,2 % ($p = 0,753$) и СОД – на 13,5 % ($p = 0,433$) относительно физиологических показателей. Одновременно с этим увеличивалась активность ГР – на 12,6 % ($p = 0,045$) и GST – на 21 % ($p = 0,039$) при незначительном повышении концентрации GST – на 1,3 % ($p = 0,927$) относительно соответствующих показателей у женщин с I степенью тяжести ВРВМТ. Следует отметить, что активность ГП сохранялась практически на одном уровне с аналогичным показателем при лёгкой форме заболевания, превышая на 16,5 % ($p = 0,041$) средние значения ферментативной активности у женщин контрольной группы.

Для III степени характерным являлось снижение активности Кат и СОД, соответственно, на 11,6 % ($p = 0,047$) и 18,4 % ($p = 0,039$) относительно контроля. Обратную

Таблица 3
Сравнительная оценка диагностической значимости ГПЛ, ДК, МДА, Кат, СОД, ГП, ГР, GST и GSH в выявлении ранней формы ВРВМТ
Table 3
Comparative analysis of diagnostic utility of lipid hydroperoxide, diene conjugate, malonic dialdehyde, catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and u GSH in the diagnostics varicose veins of small pelvis at early stage

Параметры	AUC (95% ДИ)	Пороговый уровень	Чувствительность, %	Специфичность, %
ГПЛ	0,83 (0,80–0,86)	4,5 отн. ед.	77	85
		4,96 отн. ед.	86	82
		5,5 отн. ед.	82	80
ДК	0,92 (0,89–0,93)	1,5 отн. ед.	88	90
		1,68 отн. ед.	93	92
		2,0 отн. ед.	89	91
МДА	0,89 (0,87–0,91)	2,0 мкмоль/мл	85	88
		2,36 мкмоль/мл	92	90
		2,40 мкмоль/мл	84	87
Кат	0,98 (0,95–0,99)	35,0 мкмоль/мл	92	90
		37,25 мкмоль/мл	95	94
		40,0 мкмоль/мл	93	91
СОД	0,96 (0,93–0,98)	70,0 усл. ед.	91	90
		71,38 усл. ед.	93	94
		75,0 усл. ед.	89	85
ГП	0,95 (0,91–0,98)	30,0 мкмоль GSH/г Нв	90	86
		32,65 мкмоль GSH/г Нв	92	88
		40,0 мкмоль GSH/г Нв	86	84
ГР	0,89 (0,85–0,92)	3,5 мкмоль/мл	83	85
		3,86 мкмоль/мл	85	87
		4,5 мкмоль/мл	80	81
GST	0,86 (0,82–0,89)	4,5 ммоль/г Нв	79	82
		4,8 ммоль/г Нв	81	85
		5,5 ммоль/г Нв	75	79
GSH	0,93 (0,90–0,95)	1,5 ммоль/мл	85	90
		1,97 ммоль/мл	89	92
		2,5 ммоль/мл	82	89

динамику наблюдали в функционировании ферментов редокс-системы глутатиона: увеличение активности ГР на 20,8 % ($p = 0,034$), GST – на 29,4 % ($p = 0,026$), концентрации GSH – на 9,3 % ($p = 0,075$), уровень которых превышал средние значения аналогичных показателей в группе женщин с I степенью тяжести ВРВМТ. ГП продолжала сохранять стабильно высокую активность, превышая на 12,2 % ($p = 0,042$) верхнюю границу нормы.

Анализ приведённых данных свидетельствует о том, что активность ГП при всех степенях тяжести ВРВМТ статистически значимо превышала средние показатели группы контроля. Помимо этого, обращает на себя внимание заметное увеличение содержания глутатионредуктазы на фоне ухудшения течения заболевания при одновременном увеличении содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах.

С целью определения нормативных значений концентрации продуктов ПОЛ и последующей оценки их информативности в ранней диагностике ВРВМТ был проведён расчёт чувствительности и специфичности исследуемых параметров с использованием ROC-анализа. Площадь под кривой (AUC) для ГПЛ составила 0,83 (чувствительность – 86 %, специфичность – 82 %, 95%-й доверительный интервал (ДИ)), для ДК – 0,92 (чувствительность – 93 %, специфичность – 92 %, 95% ДИ), для МДА – 0,89 (чувствительность – 92 %, специфичность – 90 %, 95% ДИ), для Кат – 0,98 (чувствительность – 95 %, специфичность – 94 %, 95% ДИ), для СОД – 0,96 (чувствительность – 93 %, специфичность – 92 %, специфичность – 88 %, 95% ДИ), для ГР – 0,89 (чувствительность – 85 %, специфичность – 87 %, 95% ДИ), для GST – 0,86 (чувствительность – 81 %, специфичность – 85 %, 95% ДИ), для GSH – 0,93 (чувствительность – 89 %, специфичность – 92 %, 95% ДИ) (табл. 3, рис. 1).

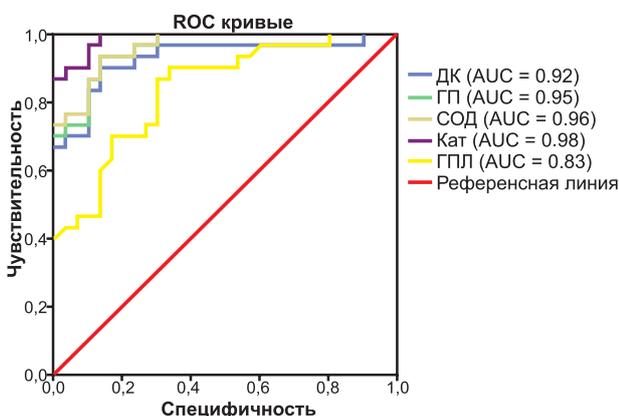


Рис. 1. ROC-анализ, оценка диагностической значимости ДК, МДА, Кат, СОД и ГП при ВРВМТ у женщин

Fig. 1. ROC-analysis, assessment of diagnostic utility of diene conjugate, malonic dialdehyde, catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in women with varicose veins of small pelvis

Результаты исследования свидетельствуют о том, что уровни ДК, МДА, Кат, СОД и ГП являются специфическими и чувствительными диагностическими критериями для выявления ранней формы ВРВМТ у женщин. Уровень ДК более 1,79 отн. ед., МДА менее 2,48 мкмоль/мл, Кат более 37,25 мкмоль /мл, СОД более 61,03 усл. ед. и ГП более 32,68 мкмоль GSH/г Нв можно рассматривать в качестве предикторов развития ВРВМТ и диагностических мар-

керов, которые следует определять при подозрении на заболевание.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многообразие клинических проявлений и отсутствие чётких эхографических критериев создают трудности в диагностике ВРВМТ [9, 10]. Затруднения обычно возникают при выявлении ранней формы патологии [11]. В качестве потенциальных маркеров патологического процесса рассматривают: уровень концентрации продуктов ПОЛ, активность антиоксидантных ферментов и состояние глутатионовой редокс-системы [12]. Следует сказать, что до настоящего времени не установлены референсные интервалы для концентраций первичных и вторичных продуктов липопероксидации и для активности антиоксидантных ферментов с учётом тяжести ВРВМТ у женщин. Также отсутствуют пороговые уровни показателей системы ПОЛ–АОЗ, которые можно было использовать в качестве предикторов формирования патологического процесса. Целью настоящего исследования являлось выявление изменений уровня параметров системы ПОЛ–АОЗ в развитии и прогрессировании варикозного расширения вен малого таза у женщин, а также возможностей их диагностического использования.

Было установлено, что формирование ВРВМТ у женщин обусловлено активацией процессов ПОЛ, что проявлялось увеличением содержания в периферической крови продуктов липопероксидации: диеновых конъюгатов – в 2,9 раза, гидроперекисей липидов – на 5,4 %, а также снижением уровня малонового диальдегида на 58,1 % на фоне увеличения активности каталазы на 14,9 % и глутатионпероксидазы на 28,2 %, в отличие от здоровых пациенток.

Указанные изменения свидетельствуют о выраженном напряжении антиоксидантных систем при развитии ВРВМТ и их вовлечении в патогенез заболевания. Можно констатировать, что на начальном этапе патологического процесса ведущую роль в противоперекисной защите осуществляют Кат и ГП.

При II степени тяжести ВРВМТ это проявлялось увеличением концентрации ГПЛ на 23,8 %, ДК – на 38,2 %, МДА – на 23,9 % на фоне снижения активности ферментов Кат и СОД на 4,2 % и 13,5 % соответственно при увеличении активности ферментов редокс-системы глутатиона: ГР – на 12,6 % и GST – на 21,0 % относительно аналогичных показателей в группе женщин с I степенью тяжести патологического процесса при сохранении повышенной активности ГП, превышавшей на 16,5 % средние значения контрольной группы. При III степени тяжести ВРВМТ наблюдали увеличение концентрации продуктов ПОЛ при заметном повышении активности компонентов глутатионовой редокс-системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К патофизиологическим причинам возникновения и развития ВРВМТ у женщин можно отнести дисбаланс в работе про- и антиоксидантных систем. В комплексное обследование при подозрении на ВРВМТ в качестве дополнительных диагностических критериев целесообразно включить анализ активности реакций ПОЛ – уровень концентрации ДК и МДА, а также активность антиоксидантных ферментов Кат, СОД и ГП, параметры которых со значительной вероятностью могут служить прогностиче-

скими критериями развития патологического процесса, что позволит уже на доклиническом этапе заболевания провести комплекс профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курбонова Н.Н., Султанов Д.Д., Ятимова Р.М. Варикозная болезнь вен малого таза – проблема на стыке гинекологии и сосудистой хирургии. *Здравоохранение Таджикистана*. 2018; (2): 68-75.
2. Савельева В.С., Кириенко А.И. (ред.) Сосудистая хирургия: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
3. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg*. 2018; 46: 380-393. doi: 10.1016/j.avsg.2017.06.131
4. Серяпина Ю.В., Севостьянова К.С., Тулупов А.А., и др. Генетические предикторы варикозной болезни малого таза: пилотное исследование. *Флебология*. 2018; 12(1): 25-29. doi: 10.17116/flebo201812125-29
5. Гус А.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., и др. Значение перекисного окисления липидов в развитии варикозной болезни вен малого таза у женщин. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015; 133(2): 122-125.
6. Pietrzycka A, Kózka M, Urbanek T, et al. Effect of micronized purified flavonoid fraction therapy on endothelin-1 and TNF- α levels in relation to antioxidant enzyme balance in the peripheral blood of women with varicose veins. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015; 13(6): 801-808. doi: 10.2174/1570161113666150827124714
7. Tasdelen Fisgin N, Aydin BK, Sarikaya H, et al. Oxidative stress and antioxidant defense in patients with chronic hepatitis B. *Clin Lab*. 2012; 58(3-4): 273-280.
8. Семендяев А.А., Ступин Д.А., Черепанова М.А., Бачурина В.М., Селецкий А.Н., Колесникова Л.И. Способ определения функционального состояния венозной системы малого таза у женщин: Патент № 2646563 Рос. Федерация; МПК А61В10/00 № 2016124576; заявл. 20.06.2016; опубл. 05.03.2018.
9. Khatri G, Khan A, Raval G, Chhabra A. Diagnostic evaluation of chronic pelvic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017; 28(3): 477-500. doi: 10.1016/j.pmr.2017.03.004
10. Daniels JP, Champaneria R, Shah L, et al. Effectiveness of embolization or sclerotherapy of pelvic veins for reducing chronic pelvic pain: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol*. 2016; 27(10): 1478-1486. doi: 10.1016/j.jvir.2016.04.016
11. Донаева З.О. Хирургическое лечение варикозной болезни вен малого таза. *Доклады Академии наук Республики Таджикистан*. 2013; 56(12): 1009-1013.
12. Kolesnicova LI, Kolesnicov SI, Darenskaya MA, Grebencina 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, 162 (3): 320-322. doi: 10.1007/s10517-017-3605-5

REFERENCES

1. Kurbonova NN, Sultanov DD, Yatimova RM. Pelvic varicose veins disease – a problem at the junction of gynecology and vascular surgery. *Zdravookhranenie Tadzhikistana*, 2018; (2): 68-75. (In Russ.)
2. Saveliev VS, Kirienko AI (eds.). *Vascular surgery: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-media; 2014. (In Russ.)
3. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg*. 2018; 46: 380-393. doi: 10.1016/j.avsg.2017.06.131
4. Seryapina YuV, Sevostyanova KS, Tulupov AA, et al. The genetic predictors of varicose veins of small pelvis: a pilot study. *Flebologiya*. 2018; 12(1): 25-29. doi: 10.17116/flebo201812125-29 (In Russ.)
5. Gus AJ, Semendyaev AA, Stupin DA, et al. The value of lipid peroxidation in the development of varicose veins of small pelvis in women. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2015; 133(2): 122-125. (In Russ.)
6. Pietrzycka A, Kózka M, Urbanek T, et al. Effect of micronized purified flavonoid fraction therapy on endothelin-1 and TNF- α levels in relation to antioxidant enzyme balance in the peripheral blood of women with varicose veins. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015; 13(6): 801-808. doi: 10.2174/1570161113666150827124714
7. Tasdelen Fisgin N, Aydin BK, Sarikaya H, et al. Oxidative stress and antioxidant defense in patients with chronic hepatitis B. *Clin Lab*. 2012; 58(3-4): 273-280.
8. Semendyaev AA, Stupin DA, Cherepanova MA, Bachurina VM, Seletskiy AN, Kolesnikova LI. *Method of determination of functional state of small pelvis venous system in women*. Patent N 2646563 of the Russian Federation 2018. (In Russ.)
9. Khatri G, Khan A, Raval G, Chhabra A. Diagnostic evaluation of chronic pelvic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017; 28(3): 477-500. doi: 10.1016/j.pmr.2017.03.004
10. Daniels JP, Champaneria R, Shah L, et al. Effectiveness of embolization or sclerotherapy of pelvic veins for reducing chronic pelvic pain: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol*. 2016; 27(10): 1478-1486. doi: 10.1016/j.jvir.2016.04.016
11. Donaeva Z.O. The surgical treatment of small pelvic varicose veins. *Doklady Akademii nauk Respubliki Tadzhikistan*. 2013; 56(12): 1009-1013. (In Russ.)
12. Kolesnicova LI, Kolesnicov SI, Darenskaya MA, Grebencina 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*, 162 (3): 320-322. doi: 10.1007/s10517-017-3605-5

Сведения об авторах

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

Семендяев Андрей Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-4107-6285>

Ступин Дмитрий Андреевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: stupindima@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0687-4804>

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

Гребенкина Людмила Анатольевна – доктор биологических наук, руководитель лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: greblud@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1263-5527>

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

Калягин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: prorektor-med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Щербатых Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: a.sherbatih@ismu.baikal.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1990-1207>

Петухов Андрей Алексеевич – кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог высшей категории, заведующий гинекологическим отделением, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Иркутск», e-mail: andr.zgo2@mail.ru

Information about the authors

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

Andrey A. Semendyaev – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Pediatric and Adolescent Gynecology, Irkutsk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-4107-6285>

Dmitriy A. Stupin – Cand. Sc. (Med.), Docent at the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Pediatric and Adolescent Gynecology, Irkutsk State Medical University, e-mail: stupindima@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0687-4804>

Marina A. Darenskaya – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: marina_darenskaya@indox.ru, <https://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, e-mail: greblud@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1263-5527>

Larisa V. Natyaganova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: irklara@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9315-2307>

Aleksey N. Kalyagin – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: prorektor-med@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Andrey V. Shcherbatykh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Intermediate Level Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: a.sherbatih@ismu.baikal.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1990-1207>

Andrey A. Petuhov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Gynecological Department, Clinical Hospital "RZD-Medicine" Irkutsk, e-mail: andr.zgo2@mail.ru

Вклад авторов

Колесникова Л.И. – постановка цели и задач исследования, анализ полученных в работе результатов и формулирование выводов проведённого исследования.

Семендяев А.А. – общеклиническое и гинекологическое обследование пациенток, проведение ультразвукового исследования с дуплексным ангиосканированием, формирование групп, написание статьи.

Ступин Д.А. – общеклиническое и гинекологическое обследование пациенток, проведение ультразвукового исследования с дуплексным ангиосканированием, формирование групп, написание статьи.

Петухов А.А. – общеклиническое и гинекологическое обследование пациенток, проведение ультразвукового исследования с дуплексным ангиосканированием, формирование групп, написание статьи.

Даренская М.А. – анализ полученных в работе результатов и формулирование выводов проведённого исследования, написание статьи.

Гребёнкина Л.А. – проведение биохимических анализов параметров системы ПОЛ–АОЗ в сравниваемых группах.

Натяганова Л.В. – проведение биохимических анализов параметров системы ПОЛ–АОЗ в контрольной группе и у пациенток с ВРВМТ, статистическая обработка результатов.

Калягин А.Н. – постановка цели и задач исследования, анализ полученных в работе результатов и формулирование выводов проведённого исследования.

Щербатых А.В. – постановка цели и задач исследования, анализ полученных в работе результатов и формулирование выводов проведённого исследования.

Статья получена: 06.03.2019. Статья принята: 04.12.2019. Статья опубликована: 26.02.2020.

Received: 06.03.2019. Accepted: 04.12.2019. Published: 26.02.2020.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.1.3

Ожирение и нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования: точки соприкосновения и перспективы терапии

Бердина О.Н., Мадаева И.М., Рычкова Л.В.

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

Автор, ответственный за переписку: Бердина Ольга Николаевна, e-mail: goodnight_84@mail.ru

Резюме

Несмотря на то, что ожирение считается результатом дисбаланса между потреблением и расходом энергии, попытки изменения паттерна питания и повышение двигательной активности не дали значимых результатов в борьбе с этим заболеванием. Ожирение остаётся ведущей причиной формирования ряда серьёзных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, сахарный диабет, рак и другие, и смерти от них. Следует отметить рост количества научных изысканий, направленных на выявление новых ассоциаций и раскрытие патофизиологических механизмов, лежащих в основе чрезмерного увеличения веса. В последние годы повысилась осведомлённость о роли сна, эндогенной системы циркадных ритмов и её основного регулятора – мелатонина в развитии и прогрессировании ожирения. Целью настоящей статьи явилось изучение важных аспектов и обоснование значимости проблемы нарушений циркадных ритмов, а именно цикла «сон – бодрствование», в современном обществе и их взаимосвязи с ожирением у взрослых и педиатрических пациентов, а также детализация патогенетически обоснованных терапевтических принципов в качестве перспективных способов коррекции ожирения и профилактики сопутствующих заболеваний. В работе были использованы литературные данные зарубежных и отечественных авторов за период с 2002 по 2019 годы, проведён их систематический анализ. Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых проблеме ожирения, анализу его причин и последствий, а также поиску альтернативных методов терапии, остаётся открытым и дискуссионным вопрос о роли нарушений сна и хронодеструкции в развитии данной патологии, как во взрослой, так и в педиатрической практике. В связи с этим дальнейшие углублённые исследования, сосредоточенные на понимании сложных ассоциаций между ожирением, системой циркадных ритмов и развитием кардиометаболических осложнений, являются перспективными и крайне необходимыми для разработки научно-обоснованных принципов ранней профилактики и своевременной коррекции подобных нарушений.

Ключевые слова: ожирение, циркадные ритмы, мелатонин, нарушения цикла «сон – бодрствование», хрономедицина

Для цитирования: Бердина О.Н., Мадаева И.М., Рычкова Л.В. Ожирение и нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования: точки соприкосновения и перспективы терапии. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 21-30. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.3

Obesity and Circadian Cycle of Sleep and Wakefulness: Common Points and Prospects of Therapy

Berdina O.N, Madaeva I.M., Rychkova L.V.

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

Corresponding author: Olga N. Berdina, e-mail: goodnight_84@mail.ru

Abstract

The prevalence of obesity in recent years has assumed the character of a non-communicable epidemic. Wherein, the standard approaches for its treatment are not always successful. Meanwhile, obesity remains one of the main causes of the formation of a number of some serious diseases, such as cardiovascular, diabetes, cancer, etc. and death from them. In search of alternative and more adequate methods of obesity treatment and preventing its complications, recent studies are aimed at further identifying new associations and revealing the pathophysiological mechanisms underlying excessive weight gain. It should be noted an increasing amount of chronobiological studies that raised awareness of the key role of the body's circadian rhythms and its main regulator, melatonin, responsible for the temporary organization of the main physiological (including metabolism) processes throughout the 24-h day, in the development and progression of obesity. This review is devoted to the consideration of mutually directed interactions between the circadian system and metabolism; attempts have been made to explain the role of sleep-wake cycle disruptions in the excess accumulation of adipose tissue and the formation of obesity and its comorbidities, as well as detailed therapeutic principles based on normalizing disruption of body clocks using time-coordinated approaches to food intake, physical activity, the effects

of non-drug methods and pharmacological substances (chronobiotics), which represents a novel and promising ways to prevent or treat obesity and associated diseases.

Key words: *obesity, circadian rhythms, melatonin, sleep-wake cycle disruptions, chronomedicine*

For citation: Berdina O.N, Madaeva I.M., Rychkova L.V. Obesity and Circadian Cycle of Sleep and Wakefulness: Common Points and Prospects of Therapy. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 21-30. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.3

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одной из самых больших угроз для человечества на сегодняшний день является ожирение, которым во всём мире страдает свыше 650 миллионов взрослых и 213 миллионов детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет [1]. Ещё в середине двадцатого века ожирение было скорее исключением, но к середине двадцать первого века оно может стать нормой. При этом учёные предполагают, что в некоторых странах, например, в США и других развитых странах, новая норма, на самом деле, может быть достигнута задолго до 2050 г. Так, при наблюдаемом сегодня неуклонном росте числа лиц с избыточной массой тела и ожирением, Wang и коллеги [2] предсказали, что, уже к 2030 г. 85 % взрослого населения США будут квалифицироваться как имеющие избыточный вес, а 50 % превысят диагностический порог индекса массы тела (ИМТ) для ожирения в 30 кг/м². Таким образом, потребление большого количества высококалорийной пищи и отсутствие или дефицит физических нагрузок неизбежно приведут к дальнейшему росту числа лиц с ожирением в течение следующих десятилетий. Проблема психосоматических расстройств (в том числе, ожирения) детского и подросткового возраста и их сопутствующих заболеваний является широко обсуждаемой, но недостаточно разработанной в педиатрии [3]. Следует отметить, что распространённость ожирения у детей в мире значимо выросла в течение одного поколения и затронула многие регионы нашей страны [4].

Необходимо отметить, что ожирение – это гетерогенная группа наследственных и приобретённых заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [5]. Первичное или экзогенное ожирение – это многофакторное расстройство, возникающее в результате взаимодействия между неблагоприятной социокультурной средой и полигенной предрасположенностью индивидуума, при условии, если потребление богатой энергией пищи в разы превышает её расход. Огромные запасы энергии, поступающие в организм, оказывают крайне неблагоприятное влияние, о чём свидетельствует тот факт, что у людей с избыточной массой тела и ожирением чаще встречаются различные серьёзные сопутствующие заболевания, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, неалкогольную жировую болезнь печени, почечную недостаточность, рак, патологию опорно-двигательного аппарата и т. д. [6].

Известно, что одним из неблагоприятных факторов риска развития метаболических нарушений является неадекватное качество сна [7]. По данным различных авторов, распространённость нарушений сна составляет 9–41 % всего населения земного шара [8, 9]. Различные диссомнические расстройства приводят к изменению основного циркадного ритма – цикла «сон – бодрствование», в котором особенно важную роль играет гормон мелатонин [10].

В настоящем обзоре мы рассмотрим потенциальную роль, которую циркадная система, включая цикл «сон – бодрствование» и ритм секреции мелатонина, может играть в избыточном накоплении жировой ткани и формировании ожирения, а также детализируем наши текущие представления о причинах и метаболических последствиях нарушений циркадных ритмов и выделим стратегии противодействия этим последствиям.

Учитывая, что ежедневный эндогенный ритм секреции мелатонина имеет циркадный характер с низкими уровнями циркулирующего гормона в течение дня и пиковыми его значениями в сыворотке крови в ночное время, мы предположили, что любые качественные или количественные изменения ночного сна (по причине заболеваний или самовольного/связанного со сменной работой) могут способствовать метаболическим изменениям, приводя к увеличению массы тела. Открытым остаётся вопрос о первичности или вторичности циркадных нарушений при ожирении. Подразумевается, что изменения в цикле «сон – бодрствование» и связанные с ним реверсия или сдвиг ритма выработки мелатонина могут быть как его причиной, так и следствием. К сожалению, учитывая текущие и ожидаемые тенденции увеличения численности людей с ожирением, как среди взрослого, так и детского населения, и связанными с ним рисками формирования коморбидной патологии, экономические затраты на лечение и уход у таких пациентов будут расти в геометрической прогрессии. Вероятно, улучшение данной ситуации станет возможно только тогда, когда учёными будут более полно изучены патофизиологические механизмы ожирения с учётом вышеуказанных теорий и разработаны новые научно-обоснованные подходы к его ранней профилактике, диагностике, патогенетической коррекции, а также реабилитации пациентов с помощью современных методов и оборудования. Таким образом, целью настоящей статьи явилось изучение важных аспектов и обоснование значимости проблемы нарушений циркадных ритмов, а именно цикла «сон – бодрствование», в современном обществе и их взаимосвязи с ожирением у взрослых и педиатрических пациентов, а также детализация патогенетически обоснованных терапевтических принципов в качестве перспективных способов коррекции ожирения и профилактики сопутствующих заболеваний, на основе информации, полученной в результате проведения систематического анализа и обобщения данных исследований отечественных и зарубежных учёных.

Проведено изучение литературы с 2002 по 2019 г. Электронный поиск осуществляли через базы Consilium Medicum, PubMed, MedLine, CrossRef, Google Scholar, E-library, Cyberleninka. Ключевые слова поиска: ожирение (obesity), циркадные ритмы (circadian rhythms), мелатонин (melatonin), нарушения цикла «сон – бодрствование» (sleep-wake cycle disruptions), хрономедицина (chronomedicine), хронотерапия (chronotherapy), дети (children), подростки (adolescents), взрослые (adults).

РАЗДЕЛ 1.

СОН, СИСТЕМА ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ И МЕЛАТОНИН

Сон – периодически возникающее, естественное физиологическое состояние, характеризующееся определённой цикличностью, значительным ограничением двигательной активности, снижением мышечного тонуса и ответа на раздражители. Люди тратят около трети своей жизни на сон, а его качество определяет общий уровень здоровья, как состояния полного социального, психического, эмоционального и физического благополучия. В настоящее время сон рассматривается как активное состояние, сложный функционально-хронобиологический процесс. Сон включает в себя ряд последовательных фаз и стадий, а именно, фаза медленного сна (ФМС): 1-я стадия – дремота, 2-я стадия – лёгкий сон, 3-я стадия – умеренно глубокий сон и 4-я стадия – глубокий сон, и фаза быстрого сна (ФБС), которые составляют полный цикл, повторяющийся 4–6 раз в течение ночи. Длительность одного цикла у здоровых людей относительно стабильна и составляет 60–90 минут. Сон является неотъемлемой частью здоровья человека, выполняя определённые функции: во время ФМС происходит восстановление гомеостаза мозга и обменных процессов, оптимизация управления внутренними органами; основной функцией ФБС является психическая адаптация [11].

Все живые организмы, в том числе человек, в течение миллионов лет эволюционировали в стабильной, хотя и меняющейся по сезонам года, «светло-темной» внешней среде, где промежутки между светом и темнотой были чётко разделены в течение каждого 24-часового периода. Благодаря жизни в этом повторяющемся цикле «день – ночь», позвоночные научились использовать его в свою пользу для регуляции многих жизненных процессов. Это стало основой циркадных (биологических) ритмов, которыми называют регулярные самоподдерживающиеся и автономные чередования во времени различных биологических процессов, явлений и состояний организма, сохраняющиеся на протяжении жизни индивида. Так называемые «биологические часы» расположены в нейронах супрахиазматических ядер (СХЯ) гипоталамуса. СХЯ – это хронометр, который определяет регулярные колебания практически каждой функции в организме, это центральный генератор циркадных ритмов [12]. В настоящее время бесспорным является факт ритмичности многих физиологических процессов, временное согласование которых называется синхронизация. Она является оптимальным условием существования организма, а также его адаптации к постоянно меняющимся условиям окружающей среды и обеспечивается не отдельными органами, а скоординированными во времени и пространстве, соподчинёнными между собой специализированными функциональными системами. Развитие патологического состояния во многом обусловлено возникновением рассогласованности функций между собой – десинхронозом. Принято выделять два типа десинхроноза: внешний и внутренний. К признакам внешнего десинхроноза относят неадекватность индивидуального ритма большим внешним датчикам времени, к внутренним – нарушение взаимоотношений нескольких биоритмов данного большого между собой. Если кратковременный десинхроноз можно рассматривать как реакцию адаптации на изменение временных отношений с внешней средой [13], то длительное рассогласование

функций организма приводит к формированию стойких патологических состояний, при этом вид, характер и степень десинхроноза позволяет не только диагностировать, но и прогнозировать развитие различных заболеваний, отражать нарушения функционального состояния, напряжённость регуляторных систем [14].

Примерами ритмических физиологических процессов являются цикл «сон – бодрствование», суточные изменения температуры тела, мочеобразования, уровня АД, фазы нормального сна, периодическая деятельность пищеварительного тракта, секреция гормонов, ритмы дыхания и сердечной деятельности, менструальный цикл и пр. При этом лишь один ритм чётко зависит от чередования светлого и тёмного периодов и функционирования СХЯ – это ритм секреции мелатонина. Все виды позвоночных, независимо от их специфической циркадной активности, имеют повышенную выработку мелатонина шишковидной железой и его секрецию в течение ночи с минимальным синтезом данного гормона в течение дня [15].

Следует отметить, что циркадный ритм секреции мелатонина необходим для регуляции нормального цикла «сон – бодрствование», который важен для оптимального здоровья. К сожалению, в современном темпе жизни с ростом урбанизации и модернизации общества, люди изменили функционирование СХЯ, нарушив тем самым ритм выработки мелатонина и организацию цикла «сон – бодрствование» путём распространённого использования искусственного света в естественный тёмный период суток, что приводит к подавлению естественной секреции мелатонина. Несмотря на то, что использование искусственного освещения дало много преимуществ, например, позволило значительно увеличить число рабочих мест за счёт труда в ночную смену, это способствовало появлению различных проблем со здоровьем, например, повышенной утомляемости и снижению трудоспособности [16]. В более серьёзных случаях могут возникнуть различные патофизиологические изменения, например, повышенный риск развития рака [17]. Также, следует отметить, что нарушения ритма сна и бодрствования часто могут наблюдаться при быстрых перелётах через несколько часовых поясов (джет-лаг), входя в структуру синдрома смены часовых поясов (ССЧП) [18], а также при физиологическом старении организма [19].

Определённое беспокойство вызывают случаи нарушения гигиены сна у детей (активные игры или просмотр ТВ в позднее время, сон с включённым ярким светом и т. д.), что также может привести к серьёзным изменениям циркадных ритмов и последствиям для детского организма. Кроме того, известно, что во время подросткового периода большое влияние на физиологические паттерны сна оказывают психосоциальные факторы. В исследованиях показано, что для подростков характерны более короткая продолжительность сна, более позднее отхождение ко сну и большие расхождения между графиками сна в будние и выходные дни [20], при этом от 45 до 80 % подростков испытывают недостаток сна во время учебной недели [21]. Все эти особенности цикла «сон – бодрствование» в подростковом возрасте могут изменять регуляцию циркадных ритмов, что в свою очередь приведёт к ещё более значимым нарушениям сна, и, как следствие, проблемам со здоровьем и академической успеваемостью.

Как было указано выше, в цели настоящего обзора мы вынесли рассмотрение вопроса о том, насколько серьёзным является влияние нарушения циркадных ритмов на увеличение массы тела и формирование сопутствующих заболеваний? Если изменения в цикле «сон – бодрствование» с подавлением выработки мелатонина в ночное время и дефицит сна на самом деле могут иметь неблагоприятные последствия для здоровья, как во взрослой, так и в детско-подростковой популяции, важными задачами здравоохранения является своевременная диагностика и адекватная коррекция данных нарушений.

РАЗДЕЛ 2. ОЖИРЕНИЕ, ДЕФИЦИТ СНА И НАРУШЕНИЕ В СИСТЕМЕ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ

В последние годы пристальное внимание обращено к роли сна и его нарушений в развитии многих хронических заболеваний, в том числе ожирения. Крупномасштабные исследования ассоциации метаболических нарушений и общей продолжительности сна провели учёные среди детей и взрослых. Так, Shan и соавт. пришли к выводу, что продолжительность сна имеет U-образную связь с распространением сахарного диабета 2-го типа [22]. Обратная связь между продолжительностью сна и ожирением была показана в обсервационных исследованиях [23]. Как отмечалось ранее, подростковый возраст является критическим периодом, для которого характерен синдром задержки фазы сна, приводящий при необходимости раннего пробуждения в будние дни, к общему дефициту сна. Таким образом, подростки могут быть особенно уязвимы к изменениям веса, связанным с недостаточным или неполноценным сном [24].

Также было показано, что изменения в архитектуре сна, сопровождающие разнообразные расстройства сна, способствуют нарушению метаболизма глюкозы. Действительно, как показал Tasali и соавт. (2008) избирательное ограничение длительности ФМС, например, снижает чувствительность β -клеток поджелудочной железы к инсулину у взрослых, независимо от общей продолжительности сна [25]. Однако у подростков Shaw и соавт. (2016) указали на менее выраженные физиологические нарушения в ответ на изменения гомеостаза сна [26]. Как известно, основная функция сна как восстановительного процесса, позволяющая организму максимально адаптироваться к меняющимся условиям внешней и внутренней среды. Однако многие люди, создавая искусственную среду освещения в ночное время, меняют свои хроно-типы, тем самым сокращают время естественного сна и снижают его защитные свойства, приводя к развитию различных патологических состояний. По данным Eskel и соавт. (2015), ограничение сна до 5 часов в течение 5 последовательных дней в неделю с ранним пробуждением во время естественной фазы отдыха снижало чувствительность к инсулину на 20 % у здоровых взрослых [27]. Как отмечалось ранее, работа в ночную смену приводит к нарушениям циркадных ритмов и серьёзным последствиям для здоровья. Так, по данным мета-анализа, включающего обзор 28 исследований, было показано, что сменные работники имели более высокую частоту развития абдоминального ожирения, при этом постоянные ночные работники продемонстрировали на 29 % более высокий риск, чем лица, работающие по сменам (отношение шансов 1,43 против 1,14).

Ещё одной серьёзной проблемой, способствующей увеличению массы тела, является известное состояние, проявляющееся нарушением сроков приёма пищи в течение дня, когда она потребляется в вечернее и ночное время, синдром ночной еды. У таких людей, как правило, изменена секреция физиологических маркеров, участвующих в регуляции аппетита, таких как грелин, лептин, инсулин [28]. По данным Salgado-Delgado и соавт., было показано, что при приёме пищи во время, предназначенное для сна, увеличение массы тела является более значимым, чем при потреблении идентичного количества калорий в течение естественного периода активности [29].

Учитывая вышеизложенное, всё больше данных свидетельствует о решающей роли дефицита сна и десинхроноза в развитии кардиометаболических нарушений. Известно, что адипоциты синтезируют и секретируют ряд биологически активных веществ, например, адипонектин, резистин, лептин, адреномедулин, цитокины и др., которые прямо или косвенно влияют на потребление пищи, метаболическую активность и состояние микроциркуляторного русла [30, 31]. Кроме того, есть много гормонов, вырабатываемых в кишечнике, например, грелин и др., которые влияют на аппетит, потребление пищи, отложение жира и обмен веществ [32]. Нарушения в выработке или выделении этих факторов могут оказать влияние на сроки приёма пищи и количество жира, который откладывается в организме. Однако этот аспект ожирения по-прежнему остаётся спорным и заслуживает большего внимания.

В литературе имеются данные, что ожирение, как изолированная патология, так и в сочетании с нарушениями сна, часто ассоциирована с окислительным стрессом [33–35], активацией провоспалительных цитокинов [36] и снижением ночной секреции мелатонина [7].

Как было указано ранее, мелатонин – это гормон, вырабатываемый в шишковидной железе в ответ на действие темноты и регулирующий ряд важных центральных и периферических процессов, связанных с циклической секрецией, в репродуктивной, сердечно-сосудистой, иммунной и эндокринной системах. В отношении физиологии жировой ткани следует отметить синергетический эффект мелатонина на некоторые другие действия инсулина в дополнение к снижению уровня глюкозы. Так, в своих исследованиях Alonso-Vale и соавт. [37] продемонстрировали, что инсулин-индуцированный синтез и высвобождение лептина в изолированных адипоцитах усиливаются под действием мелатонина. Кроме этого, учёные подтвердили, что мелатонин регулирует и такие аспекты биологии адипоцитов, влияющие на энергетический обмен, гиперлипидемию и массу тела, как липолиз, липогенез, дифференцировка адипоцитов и поглощение жирных кислот [38].

Изменение количества или ритма секреции мелатонина у лиц с ожирением было показано рядом авторов. Так, результаты нашего недавнего исследования указывают на статистически значимое снижение уровня мелатонина и нарушение ритма его выработки у подростков мужского пола с ожирением в виде сдвига пика секреции к ранним утренним часам, когда в норме уровень мелатонина должен снижаться [39]. В параллельном исследовании, проведённом Simon и соавт. (2019) среди девушек с ожирением и синдромом поликистозных

ячников (СПКЯ), было показано, что для всех пациентов с СПКЯ, вне зависимости от присутствия ожирения, отмечалось смещение выработки мелатонина на более поздние часы, по сравнению со здоровыми испытуемыми, а при комбинации СПКЯ и ожирения дополнительно был выявлен сдвиг пика секреции мелатонина на утренние часы [40], что согласуется с нашими результатами у мальчиков-подростков. В работе Barnaś и соавт. (2017), посвящённой изучению циркадного профиля мелатонина у взрослых пациентов с нарушениями сна и ожирением, было выявлено, что изменённый ритм секреции мелатонина диагностируется примерно у ¼ тучных пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), а его уровни в 2 и 6 часов значительно снижены по сравнению с таковыми у здоровых субъектов [41].

Таким образом, в данной части настоящего обзора мы продемонстрировали взаимосвязь ожирения с дефицитом сна, хронодеструкцией и нарушением циркадной ритмики секреции мелатонина, как во взрослой, так и в детской популяции, что диктует необходимость разработки научно-обоснованных профилактических и терапевтических концепций у данной категории пациентов, для предотвращения развития сопутствующих заболеваний и осложнений, обусловленных вышеуказанными нарушениями.

РАЗДЕЛ 3. ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ С ПОЗИЦИИ ХРОНОМЕДИЦИНЫ

На сегодняшний день перспективным и быстроразвивающимся направлением в области здравоохранения является хрономедицина, главный принцип действия которой заключается в оптимальной координации времени терапии и дозирования. Следует отметить, что наибольшая эффективность от лечения достигается в том случае, если лекарство действует тогда, когда структурамишень особенно чувствительна [12]. Учитывая тот факт, что ожирение является как следствием, так и причиной нарушений циркадного ритма, растёт число исследований и разработок в отношении медикаментозной и немедикаментозной терапии данной патологии и её осложнений с позиций хронобиологии и хрономедицины.

Нефармакологические аспекты

В настоящее время всё большее количество хронобиологических исследований подчёркивают важность соблюдения сроков приёма пищи и, следовательно, необходимость разработки специальных диет, в которых потребление основных нутриентов чётко связано с циркадной активностью (хрононутрицевтика). Учёными было доказано, что пропуск первого приёма пищи (завтрака) увеличивает риск развития ожирения и его осложнений. Garaulet и соавт. в 2013 г. установили взаимосвязь между наличием завтрака и скоростью потери массы тела у лиц с ожирением при сходной общей калорийности суточного рациона питания, двигательной активности и продолжительностью сна [42]. В противоположность этому, было доказано, что продукты питания, богатые медленн усвояемыми углеводами, следует употреблять во второй половине дня (но не позднее, чем за 3 часа до сна), что способствует изменению ритма выработки гормонов лептина и грелина, тем самым продлевая чувство сытости и уменьшению количества перекусов [43], а также улучшению чувствительности к инсулину

и снижению активности системного воспаления при ожирении. В последнее время в зарубежной литературе можно встретить работы, посвящённые применению метода ограниченного по времени питания (Time-restricted feeding) в эксперименте и при проведении клинических исследований у пациентов с ожирением, как одного из видов голодания. Так, Melkani и соавт. (2017) [44] и Villanueva и соавт. (2019) [45] в своих обзорах показали, что данный метод можно использовать для лечения ожирения, за счёт нормализации системы циркадных ритмов и ликвидации нарушений обмена веществ. По результатам исследований было выявлено, что при кормлении испытуемых только в течении 8–12 часов в сутки с получением ими в этот период всей нормы калорий, отмечается улучшение толерантности к глюкозе, снижение уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и холестерина, уменьшение системного воспаления и улучшение выносливости.

Следующим важным моментом в борьбе с избыточным весом, является физические нагрузки [46]. Проведённые эпидемиологические исследования показывают, что регулярные физические упражнения (не позднее, чем за 5 часов до предполагаемого времени сна), оказывают положительное влияние на качество сна и дневное самочувствие [47]. Кроме того, высказываются предположения, что физические нагрузки способны синхронизировать систему циркадных ритмов с фактическим временем суток и регулировать поведенческую активность [48]. Тем не менее, необходимо проведение дальнейших исследований для понимания механизмов влияния физических упражнений на систему биологических ритмов при ожирении.

Как указывалось ранее, недостаточная продолжительность и неполноценность сна тесно ассоциирована с избыточным накоплением жировой ткани в организме, поэтому адекватная гигиена сна, как в детском и подростковом возрасте, так и среди взрослого населения, является важным немедикаментозным методом реабилитации пациентов с ожирением. Нормализация цикла «сон – бодрствование» является главным шагом к повышению эффективности сна и улучшению дневного самочувствия. По результатам исследований было доказано, что искусственный свет с длиной волны 460–480 нм (синий диапазон) действует как самый мощный сигнал для активации рецепторов меланопсина и стимулирует бодрствование [49], по сравнению с противоположным эффектом красного света, способствующему засыпанию. Первым доступным способом заблокировать синий свет является отказ от просмотра ТВ, работы за компьютером и использования смартфона в позднее вечернее и ночное время. На эффекте волн данного светового диапазона подавлять выработку мелатонина основан метод светотерапии с использованием специальных ламп. Этот метод хорошо зарекомендовал себя в качестве способа коррекции расстройств цикла «сон – бодрствование» и сезонно-аффективных расстройств, как в детско-подростковой практике, так и у взрослых пациентов [50, 51]. При этом в доступной литературе найдены сведения только об эффективной возможности профилактики ожирения (но не лечения имеющейся патологии) у подростков и лиц молодого возраста при синдроме дефицита внимания и гиперактивности с помощью терапии ярким светом [52]. Однако, учитывая хронобиологические изменения,

происходящие в организме при ожирении, можно предположить возможность использования светотерапии для коррекции нарушений в системе циркадных ритмов и, следовательно, метаболических расстройств у пациентов с данной патологией.

Медикаментозная коррекция

Учитывая, тот факт, что применение некоторых вышеуказанных немедикаментозных методов хронотерапии в комплексной реабилитации пациентов с ожирением может иметь ряд ограничений и противопоказаний, а также отсутствие уверенности в возможности и желании людей изменить свой привычный образ жизни, построенный с учётом требований современного общества, фармакологическая модуляция циркадных ритмов с помощью хронобиотиков может служить более лёгкой и эффективной альтернативой для коррекции ожирения и профилактики его осложнений.

Несмотря на то, что многочисленные соединения способны изменять систему циркадных ритмов *in vitro* или *in vivo*, немногие действительно подходят для применения в качестве хронобиотиков у людей. Это обусловлено необходимостью их применения в достаточных (часто высоких) концентрациях, чтобы вызвать желаемый эффект, что может привести к возникновению большого числа побочных явлений. На сегодняшний день единственным веществом с высокой клинической эффективностью в терапии нарушений цикла «сон – бодрствование» и, как следствие, коррекции метаболических расстройств является мелатонин и его синтетические аналоги, фармакологической точкой приложения, которых являются мелатониновые рецепторы (MT1, MT2 и MT3). Следует напомнить, что мелатонин представляет собой метоксииндол, который синтезируется и секретируется главным образом шишковидной железой в тёмное время суток. Вечернее увеличение концентрации мелатонина является самым надёжным биохимическим сигналом наступления ночи для всех позвоночных животных и человека. Через связывание мелатонина с MT1-рецептором повышается амплитуда колебаний СХЯ. Поскольку, можно предположить, что ожирение вызывает уменьшение амплитуды колебаний СХЯ или даже полную потерю ритмичности, применение мелатонина в комплексной коррекции данной патологии является обоснованным и перспективным. С другой стороны, активация рецептора MT2 может модифицировать фазу СХЯ [53]. Это представляет особый интерес при лечении синдрома ночного приёма пищи, когда необходимо стимулировать более раннюю вечернюю выработку мелатонина, при этом препарат необходимо принимать во второй половине дня.

Основным препятствием для использования природного мелатонина в качестве регулятора циркадных ритмов является его очень короткий период полувыведения. Для решения этой проблемы были разработаны аналоги, отличающиеся пролонгированным действием. Так называемые агонисты MT1- и MT2-рецепторов мелатонина имеют более продолжительный период полувыведения, чем сам мелатонин [54, 55]. Известно, что в организме кроме рецепторов к мелатонину существует большое количество других «точек приложения» для различных биологически активных веществ с целью модуляции циркадных ритмов. Первоочередным веществом, выработка которого, также как и мелатонина, находится под контролем СХЯ, но оказывающим противоположное действие в

виде стимуляции бодрствования в дневное время, является гипоталамический пептид орексин. Для терапии расстройств цикла «сон – бодрствование» были разработаны его аналоги, оказывающие антагонистическое действие на его рецепторы (OX1 и OX2), и тем самым способствуют засыпанию и нормализации циркадной ритмичности [56]. Другим нейропептидом, заслуживающим внимания в качестве хронобиотика, является вазоактивный интестинальный пептид (ВИП, VIP), секретируемый астроцитами головного мозга. В зависимости от направленности действия фармакологических препаратов – аналогов ВИП (агонисты или антагонисты), возможно либо противодействовать, либо способствовать циркадным сдвигам. Так, агонисты рецепторов VIP-VPAC2, увеличивая амплитуду, синхронность и стабильность нейрональных ритмов в СХЯ, могут ликвидировать нежелательные циркадные сдвиги, например, у сменных работников, тогда как антагонисты рецепторов VIP-VPAC2 способны устранить последствия синдрома смены часовых поясов за счёт содействия возникновению синхронного сдвига в системе циркадных ритмов [57].

Исходя из того, что связь ожирения и нарушений циркадных ритмов является доказанной, применение хронобиотиков у данной категории пациентов представляет собой новый и перспективный подход в терапии ожирения. На самом деле, существуют исследования, показывающие эффективность применения мелатонина при ожирении. Так, в работе Favero и соавт. (2015) было показано, что введение в рацион питания мелатонина позволило снизить концентрацию провоспалительных биомаркеров, а именно увеличение фактора некроза опухоли α , резистина и висфатина в подкожной и висцеральной жировой ткани в эксперименте [58]. Клинические испытания препаратов мелатонина показали, что он способен улучшать липидный профиль у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом (МС). Имеются литературные данные о том, что введение мелатонина приводит к увеличению содержания большинства фракций общих липидов с параллельным снижением доли холестерина и триацилглицеридов, при этом мелатонин не меняет абсолютного содержания фосфолипидов и жирных кислот. По результатам исследования, проведённого Tamura и соавт. (2008), приём препаратов мелатонина (1 мг/кг в течение 30 дней) способствовал повышению уровня липопротеинов высокой плотности у женщин в пери- и постменопаузе [59]. Szewczyk-Golec и соавт. (2017) доказали, что применение мелатонина у пациентов с ожирением стимулирует снижение массы тела, улучшает антиоксидантную защиту и регулирует секрецию адипокинов [60].

В целом, результаты, рассмотренные выше, позволяют судить о том, что терапия мелатонином является обоснованной и перспективной для пациентов с ожирением. Однако необходимо проведение дополнительных исследований для оценки соотношения времени приёма, продолжительности лечения и дозы препаратов мелатонина, а также возможных побочных эффектов у данной категории пациентов, в том числе при ожирении в детском и подростковом возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные в текущем обзоре тесные взаимодействия между циркадной системой и метаболизмом,

позволяют организму не только контролировать временную организацию обменных процессов, но и передавать информацию об их состоянии главному генератору циркадных ритмов – СХЯ. Изменения в деятельности циркадной системы организма (в том числе в цикле «сон – бодрствование») могут приводить к нарушению обмена веществ и тем самым содействовать формированию таких заболеваний, как ожирение и сахарный диабет 2-го типа. В современном обществе, требующем от индивидуума жизни в темпе «24/7», когда в 24 часа человек должен включить работу (часто сопровождаемую сменным графиком и перелётами на дальние расстояния) и учёбу, занятия спортом и встречи с друзьями и т. д. на протяжении 7 дней в неделю, оставляя потребность во сне и правильный режим питания «на втором плане», может легко возникнуть хронодеструкция, т. е. срыв эндогенных циркадных ритмов. Поэтому решающее значение при исследовании и лечении метаболических нарушений имеет изучение взаимовлияния нарушений в системе биологических ритмов и обмена веществ в организме. Несмотря на то, что найдено значительное количество работ, посвящённых данной взаимосвязи, как во взрослой, так и в детской популяции, дальнейшие углублённые исследования, сосредоточенные на понимании сложных ассоциаций между ожирением, системой циркадных ритмов и развитием кардиометаболических осложнений, являются перспективными и крайне необходимыми для разработки научно-обоснованных принципов ранней профилактики и своевременной коррекции подобных нарушений.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. *Obesity and Overweight*. Режим доступа: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Benjamin C, Kumanyika SK. Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity*. 2008; 16(10): 2323-2330. doi: 10.1038/oby.2008.351
3. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Дзятковская Е.Н., Поляков В.М. Особенности психосоматического статуса у детей дошкольного и школьного возраста. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2003; 23(2): 17-23.
4. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., Орлов Ф.В., Райский Д.В., Акмаева Л.М., и др. Проблема ожирения у детей в современном мире: реалии и возможные пути решения. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15(3): 250-256. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1561
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2006; 3(1): 6-13.
6. Степанова Е.В., Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. Ожирение как универсальный фактор риска серьезных заболеваний. *Эффективная фармакология*. 2019; 15(18): 68-77. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-68-77
7. Reiter RJ, Tan D-X, Korkmaz A, Ma S. Obesity and metabolic syndrome: Association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med*, 2012; 44(6): 564-577. doi: 10.3109/07853890.2011.586365
8. Полуэктов М.Г. Нарушения сна в молодом возрасте: инсомнии и расстройства дыхания во сне. *Лечащий Врач*. 2011; (5): 10-15.
9. Silva Torres GE, Goodwin JL, Parthasarathy S, Sherrill DL, Vana KD, Drescher AA, et al. Longitudinal association between short sleep, body weight, and emotional and learning problems in hispanic and caucasian children. *Sleep*. 2011; 34(9), 1197-1205. doi: 10.5665/SLEEP.1238
10. Arendt J. Melatonin and Human Rhythms. *Chronobiol Int*. 2006; 23(1-2): 21-37. doi: 10.1080/07420520500464361
11. Caverzasio S, Amato N, Manconi M, Caverzasio S, Amato N, Manconi M, et al. Brain plasticity and sleep: Implication for movement disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 86: 21-35. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.12.009
12. Harder L, Oster H. Circadian rhythms - how do they influence our lives? *Dtsch med Wochenschr*. 2019; 144(15): 1014-1017. doi: 10.1055/a-0662-1950
13. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Бреус Т.К., Чибисов С.М. Десинхронизация биологических ритмов как отклик на воздействие факторов внешней среды. *Клиническая медицина*. 2017; 95(6): 502-512. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-6-502-512
14. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci*. 2017; 173: 94-106. doi: 10.1016/j.lfs.2017.02.008
15. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015; 61(2-3): 77-84. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002
16. Nelson RJ, Chbeir S. Dark matters: effects of light at night on metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2018; 77(3): 223-229. doi: 10.1017/S0029665118000198
17. Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CCH, Leung SL, Wu C, et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol*. 2013; 24(11): 2724-2732. doi: 10.1093/annonc/mdt283
18. Пудиков И.В. Нарушения ритма «сон – бодрствование» при трансмеридианных перелетах (синдром смены часовых поясов) и их коррекция. *Эффективная фармакология. Неврология. Спецвыпуск «Сон и его расстройства – б»*. 2018; 35: 46-54.
19. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семёнова Н.В., Сутурина Л.В., Бердина О.Н., Шолохов Л.Ф., и др. Патогенетическая роль мелатонина при нарушении сна у женщин климактерического периода. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 156(7): 117-119.
20. Hagenauer MH, Lee TM. The neuroendocrine control of the circadian system: Adolescent chronotype. *Front Neuroendocrinol*. 2012; 33: 211-229. doi: 10.1016/j.yfrne.2012.04.003
21. Keyes KM, Maslowsky J, Hamilton A, Schulenberg J. The great sleep recession: changes in sleep duration among US adolescents 1991-2012. *Pediatrics*. 2015; 135(3): 460-468. doi: 10.1542/peds.2014-2707
22. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Ya, Bao W, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2015; 38(3): 529-537. doi: 10.2337/dc14-2073
23. Ford ES, Li C, Wheaton AG. Sleep duration and body mass index and waist circumference among U.S. adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22(2): 598-607. doi: 10.1002/oby.20558
24. Hayes JF, Balantekin KN, Altman M, Wilfley DE, Taylor CB, Williams J. Sleep Patterns and Quality Are Associated with Severity of Obesity and Weight-Related Behaviors in Adolescents with Overweight and Obesity. *Child Obes*. 2018; 14(1): 11-17. doi: 10.1089/chi.2017.0148
25. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(3): 1044-1049. doi: 10.1073/pnas.0706446105
26. Shaw ND, McHill AW, Schiavon M, Kangaroo T, Mankowski PV, Cobelli C, et al. Effect of Slow-Wave Sleep Disruption on Metabolic Parameters in Adolescents. *Sleep*. 2016; 39(8): 1591-1599. doi: 10.5665/sleep.6028
27. Eckel RH, Depner CM, Perreault L, Markwald RR, Smith MR, McHill AW, et al. Morning Circadian Misalignment during Short

Sleep Duration Impacts Insulin Sensitivity. *Curr Biol* 2015; 25(22): 3004-3010. doi: 10.1016/j.cub.2015.10.011

28. Colles SL, Dixon JB, O'Brien PE. Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31: 1722-1730. doi: 10.1038/sj.ijo.0803664

29. Salgado-Delgado RC, Angeles-Castellanos M, Saderi N, Buijs RM, Escobaret C. Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work. *Endocrinology*. 2010; 151: 1019-1029. doi: 10.1210/en.2009-0864

30. Nikitenko LL, Smith DM, Hague S, Wilson CR, Bicknell R, Rees MCP. Adrenomedullin and the microvasculature. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2002; 23(3): 101-103. doi: 10.1016/S0165-6147(00)01983-0

31. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*. 2009; 94: 1847-1856. doi: 10.1007/s10620-008-0585-3

32. Zac-Varghese S, Tan T, Bloom SR. Hormonal interactions between gut and brain. *Discov Med*. 2010; 10: 543-552.

33. Колесникова Л.И., Петрова В.А., Корнакова Н.В., Лябыгина А.В., Сутурина Л.В. Peroxidация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2008; 57(1): 52-56.

34. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, Vlasov BYa, Grebenkina LA, Darenskaya MA, et al. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bull Exp Biol Med*. 2013; 154(6): 731-733. doi: 10.1007/s10517-013-2041-4

35. Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, Gavrilova OA, Kravtsova OV, Grebenkina LA, et al. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radic Biol Med*. 2017; 112 (Suppl 1): 129-130. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.195

36. Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clin Belg*. 2015; 70: 193-199. doi: 10.1179/2295333715Y0000000004

37. Alonso-Vale MI, Andreotti S, Mukai PY, Borges-Silva CN, Peres SB, Cipolla-Neto J, et al. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes. *J Pineal Res*. 2008; 45(4): 422-429. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00610.x

38. Alonso-Vale MI, Peres SB, Vernochet C, Farmer SR, Limaet FB. Adipocyte differentiation is inhibited by melatonin through the regulation of C/EBPbeta transcriptional activity. *J Pineal Res*. 2009; 47(3): 221-227. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00705.x

39. Berdina O, Madaeva I, Sholokhov L, Bolshakova S, Rashidova M, Rychkova L. Evaluation of circadian melatonin secretion in obese adolescents. *Arch Dis Child*. 2019; 104(3): A7-A8. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.17

40. Simon SL, McWhirter L, Behn CD, Bubar KM, Kaar JL, Pyle L, et al. Morning circadian misalignment is associated with insulin resistance in girls with obesity and polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(8): 3525-3534. doi: 10.1210/jc.2018-02385

41. Barnaś M, Maskey-Warzęchowska M, Bielicki P, Kumor M, Chazan R. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Pol Arch Intern Med*. 2017; 127(9): 589-596. doi: 10.20452/pamw.4062

42. Garaulet M, Gomez-Abellan P, Alburquerque-Bejar JJ, Lee YC, Ordovas JM, Scheer FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37: 604-611. doi: 10.1038/ijo.2012.229

43. Sofer S, Stark AH, Madar Z. Nutrition targeting by food timing: time-related dietary approaches to combat obesity and metabolic syndrome. *Adv Nutr*. 2015; 6: 214-223. doi: 10.3945/an.114.007518

44. Melkani GC, Panda S. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. *J Physiol*. 2017; 595(12): 3691-3700. doi: 10.1113/JP273094

45. Villanueva JE, Livelio C, Trujillo AS, Chandran S, Woodworth B, Andrade L, et al. Time-restricted feeding restores muscle function in Drosophila models of obesity and circadian-rhythm disruption. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 2700. doi: 10.1038/s41467-019-10563-9

46. Mashanskaya A, Rychkova L, Bugun O, Pogodina A, Vlasenko A. Physical training and normobaric hypoxotherapy in the rehabilitation of obese children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2019; 104(3): A119. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.278

47. Van Someren EJ, Riemersma-Van Der Lek RF. Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Med Rev*. 2007; 11(6): 465-484. doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.003

48. Yamanaka Y, Honma S, Honma K. Daily exposure to a running wheel entrains circadian rhythms in mice in parallel with development of an increase in spontaneous movement prior to running-wheel access. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013; 305(11): R1367-1375. doi: 10.1152/ajpregu.00389.2013

49. Yamanaka Y, Hashimoto S, Masubuchi S, Natsubori A, Nishide S-Ya, Honma S, et al. Differential regulation of circadian melatonin rhythm and sleep-wake cycle by bright lights and nonphotic time cues in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014; 307(5): R546-557. doi: 10.1152/ajpregu.00087.2014

50. Van Maanen A, Meijer AM, Smits MG, Heijden KB, Oort FJ. Effects of melatonin and bright light treatment in childhood chronic sleep onset insomnia with late melatonin onset: a randomized controlled study. *Sleep*. 2017; 40(2). doi: 10.1093/sleep/zsw038

51. Mitolo M, Tonon C, La Morgia C, Testa C, Carelli V, Lodi R. Effects of light treatment on sleep, cognition, mood, and behavior in Alzheimer's disease: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018; 46(5-6): 371-384. doi: 10.1159/000494921

52. Mayer JS, Hees K, Medda J, Grimm O, Asherson P, Bellina M, et al. Bright light therapy versus physical exercise to prevent co-morbid depression and obesity in adolescents and young adults with attention-deficit / hyperactivity disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018; 19(1): 140. doi: 10.1186/s13063-017-2426-1

53. Dubocovich ML. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med*. 2007; 8 (Suppl 3): 34-42. doi: 10.1016/j.sleep.2007.10.007

54. Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrangre P, Millan MJ, Munoz C, Mocaër E. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol*. 2014; 171(15): 3604-3619. doi: 10.1111/bph.12720

55. Johnsa JD, Neville MW. Tasimelteon: a melatonin receptor agonist for non-24-hour sleep-wake disorder. *Ann Pharmacother*. 2014; 48(12): 1636-1641. doi: 10.1177/1060028014550476

56. Dubey AK, Handu SS, Mediratta PK. Suvorexant: The first orexin receptor antagonist to treat insomnia. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015; 6(2): 118-121. doi: 10.4103/0976-500X.155496

57. Harmar AJ, Marston HM, Shen S, Spratt C, West KM, Sheward WJ, et al. The VPAC(2) receptor is essential for circadian function in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Cell*. 2002; 109(4): 497-508. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00736-5

58. Favero G, Stacchiotti A, Castrezzati S, Bonomini F, Albanese M, Rezzani R, et al. Melatonin reduces obesity and restores adipokine patterns and metabolism in obese (ob/ob) mice. *Nutr Res*. 2015; 35(10): 891-900. doi: 10.1016/j.nutres.2015.07.001

59. Tamura H, Nakamura Y, Narimatsu A, Yamagata Y, Takasaki A, Reiter RJ, et al. Melatonin treatment in peri- and postmenopausal women elevates serum high-density lipoprotein cholesterol levels without influencing total cholesterol levels. *J Pineal Res*. 2008; 45(1): 101-105. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00561.x

60. Szweczyk-Golec K, Rajewski P, Gackowski M, Mila-Kierzenkowska C, Wesołowski R, Sutkowy P, et al. Melatonin supplementation lowers oxidative stress and regulates adipokines in obese patients on a calorie-restricted diet. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 8494107. doi: 10.1155/2017/8494107

REFERENCES

1. WHO. *Obesity and Overweight*. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Benjamin C, Kumanyika SK. Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity*. 2008; 16(10): 2323-2330. doi: 10.1038/oby.2008.351
3. Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Dzyatkovskaya EN, Polyakov VM. Features of psychosomatic status in children of preschool and school age. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2003; 23(2): 17-23. (In Russ.)
4. Dzhumagaziev AA, Bezrukova DA, Bogdanyants MV, Orlov FV, Paradise DV, Akmaeva LM, et al. The problem of obesity in children in the modern world: realities and possible solutions. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2016; 15(3): 250-256. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1561 (In Russ.)
5. Dedov II, Melnichenko GA, Butrova SA. Adipose tissue as an endocrine organ. *Ozhirenie i metabolizm*. 2006; 3(1): 6-13. (In Russ.)
6. Stepanova EV, Loranskaya ID, Rakitskaya LG, Mamedova LD. Obesity as the omni-factor for serious diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019; 15(18): 68-77. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-18-68-77 (In Russ.)
7. Reiter RJ, Tan D-X, Korkmaz A, Ma S. Obesity and metabolic syndrome: Association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med*. 2012; 44(6): 564-577. doi: 10.3109/07853890.2011.586365
8. Poluektov MG. Sleep disorders at a young age: insomnia and respiratory distress in a dream. *Lechashhij Vrach*. 2011; (5): 10-15. (In Russ.)
9. Silva Torres GE, Goodwin JL, Parthasarathy S, Sherrill DL, Vana KD, Drescher AA, et al. Longitudinal association between short sleep, body weight, and emotional and learning problems in Hispanic and Caucasian children. *Sleep*. 2011; 34(9): 1197-1205. doi: 10.5665/SLEEP.1238
10. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int*. 2006; 23(1-2): 21-37. doi: 10.1080/07420520500464361
11. Caverzasio S, Amato N, Manconi M, Caverzasio S, Amato N, Manconi M, et al. Brain plasticity and sleep: Implication for movement disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 86: 21-35. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.12.009
12. Harder L, Oster H. Circadian rhythms – how do they influence our lives? *Dtsch med Wochenschr*. 2019; 144(15): 1014-1017. doi: 10.1055/a-0662-1950
13. Komarov FI, Rapoport SI, Breus TK, Chibisov SM. Desynchronization of biological rhythms as a response to the influence of environmental factors. *Clinical Medicine. Russian Journal*. 2017; 95(6): 502-512. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-6-502-512 (In Russ.)
14. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci*. 2017; 173: 94-106. doi: 10.1016/j.lfs.2017.02.008
15. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015; 61(2-3): 77-84. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002
16. Nelson RJ, Chbeir S. Dark matters: effects of light at night on metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2018; 77(3): 223-229. doi: 10.1017/S0029665118000198
17. Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CCH, Leung SL, Wu C, et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol*. 2013; 24(11): 2724-2732. doi: 10.1093/annonc/mdt283
18. Pudikov IV. Sleep-wake rhythm disturbances during transmeridian flights (time zone change syndrome) and their correction. *Effektivnaya farmakoterapiya. Neurologiya. Specvyypusk «Son i ego rasstrojstva – 6»*. 2018; 35: 46-54. (In Russ.)
19. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, Suturina LV, Berdina ON, Sholohov LF, et al. Pathogenetic role of melatonin in sleep disorders in climacteric women. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2013; 156(7): 117-119. (In Russ.)
20. Hagenauer MH, Lee TM. The neuroendocrine control of the circadian system: Adolescent chronotype. *Front Neuroendocrinol*. 2012; 33: 211-229. doi: 10.1016/j.yfrne.2012.04.003
21. Keyes KM, Maslowsky J, Hamilton A, Schulenberg J. The great sleep recession: changes in sleep duration among US adolescents 1991-2012. *Pediatrics*. 2015; 135(3): 460-468. doi: 10.1542/peds.2014-2707
22. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Ya, Bao W, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2015; 38(3): 529-537. doi: 10.2337/dc14-2073
23. Ford ES, Li C, Wheaton AG. Sleep duration and body mass index and waist circumference among U.S. adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22(2): 598-607. doi: 10.1002/oby.20558
24. Hayes JF, Balantekin KN, Altman M, Wilfley DE, Taylor CB, Williams J. Sleep patterns and quality are associated with severity of obesity and weight-related behaviors in adolescents with overweight and obesity. *Child Obes*. 2018; 14(1): 11-17. doi: 10.1089/chi.2017.0148
25. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(3): 1044-1049. doi: 10.1073/pnas.0706446105
26. Shaw ND, McHill AW, Schiavon M, Kangaroo T, Mankowski PV, Cobelli C, et al. Effect of Slow-Wave Sleep Disruption on Metabolic Parameters in Adolescents. *Sleep*. 2016; 39(8): 1591-1599. doi: 10.5665/sleep.6028
27. Eckel RH, Depner CM, Perreault L, Markwald RR, Smith MR, McHill AW, et al. Morning circadian misalignment during short sleep duration impacts insulin sensitivity. *Curr Biol*. 2015; 25(22): 3004-3010. doi: 10.1016/j.cub.2015.10.011
28. Colles SL, Dixon JB, O'Brien PE. Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31: 1722-1730. doi: 10.1038/sj.ijo.0803664
29. Salgado-Delgado RC, Angeles-Castellanos M, Saderi N, Buijs RM, Escobaret C. Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work. *Endocrinology*. 2010; 151: 1019-1029. doi: 10.1210/en.2009-0864
30. Nikitenko LL, Smith DM, Hague S, Wilson CR, Bicknell R, Rees MCP. Adrenomedullin and the microvasculature. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2002; 23(3): 101-103. doi: 10.1016/S0165-6147(00)01983-0
31. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*. 2009; 94: 1847-1856. doi: 10.1007/s10620-008-0585-3
32. Zac-Varghese S, Tan T, Bloom SR. Hormonal interactions between gut and brain. *Discov Med*. 2010; 10: 543-552.
33. Kolesnikova LI, Petrova VA, Kornakova NV, Labygina AV, Suturina LV. Lipid peroxidation and antioxidant defense system in women with endocrine infertility factors. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2008; 57(1): 52-56. (In Russ.)
34. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, Vlasov BYa, Grebenkina LA, Darenskaya MA, et al. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bull Exp Biol Med*. 2013; 154(6): 731-733. doi: 10.1007/s10517-013-2041-4
35. Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, Gavrilova OA, Kravtsova OV, Grebenkina LA, et al. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radic Biol Med*. 2017; 112 (Suppl 1): 129-130. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.195
36. Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clin Belg*. 2015; 70: 193-199. doi: 10.1179/2295333715Y.0000000004
37. Alonso-Vale MI, Andreotti S, Mukai PY, Borges-Silva CN, Peres SB, Cipolla-Neto J, et al. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes. *J Pineal Res*. 2008; 45(4): 422-429. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00610.x

38. Alonso-Vale MI, Peres SB, Vernochet C, Farmer SR, Limaet FB. Adipocyte differentiation is inhibited by melatonin through the regulation of C/EBPbeta transcriptional activity. *J Pineal Res.* 2009; 47(3): 221-227. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00705.x
39. Berdina O, Madaeva I, Sholokhov L, Bolshakova S, Rashidova M, Rychkova L. Evaluation of circadian melatonin secretion in obese adolescents. *Arch Dis Child.* 2019; 104(3): A7-A8. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.17
40. Simon SL, McWhirter L, Behn CD, Bubar KM, Kaar JL, Pyle L, et al. Morning circadian misalignment is associated with insulin resistance in girls with obesity and polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(8): 3525-3534. doi: 10.1210/jc.2018-02385
41. Barnaś M, Maskey-Warzęchowska M, Bielicki P, Kumor M, Chazan R. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Pol Arch Intern Med.* 2017; 127(9): 589-596. doi: 10.20452/pamw.4062
42. Garaulet M, Gomez-Abellan P, Alburquerque-Bejar JJ, Lee YC, Ordovas JM, Scheer FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 604-611. doi: 10.1038/ijo.2012.229
43. Sofer S, Stark AH, Madar Z. Nutrition targeting by food timing: time-related dietary approaches to combat obesity and metabolic syndrome. *Adv Nutr.* 2015; 6: 214-223. doi: 10.3945/an.114.007518
44. Melkani GC, Panda S. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. *J Physiol.* 2017; 595(12): 3691-3700. doi: 10.1113/JP273094
45. Villanueva JE, Livelco A, Trujillo AS, Chandran S, Woodworth B, Andrade L, et al. Time-restricted feeding restores muscle function in Drosophila models of obesity and circadian-rhythm disruption. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 2700. doi: 10.1038/s41467-019-10563-9
46. Mashanskaya A, Rychkova L, Bugun O, Pogodina A, Vlasenko A. Physical training and normobaric hypoxotherapy in the rehabilitation of obese children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2019; 104(3): A119. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.278
47. Van Someren EJ, Riemersma-Van Der Lek RF. Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Med Rev.* 2007; 11(6): 465-484. doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.003
48. Yamanaka Y, Honma S, Honma K. Daily exposure to a running wheel entrains circadian rhythms in mice in parallel with development of an increase in spontaneous movement prior to running-wheel access. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013; 305(11): R1367-1375. doi: 10.1152/ajpregu.00389.2013
49. Yamanaka Y, Hashimoto S, Masubuchi S, Natsubori A, Nishide S-Ya, Honma S, et al. Differential regulation of circadian melatonin rhythm and sleep-wake cycle by bright lights and nonphotic time cues in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014; 307(5): R546-557. doi: 10.1152/ajpregu.00087.2014
50. Van Maaanen A, Meijer AM, Smits MG, Heijden KB, Oort FJ. Effects of melatonin and bright light treatment in childhood chronic sleep onset insomnia with late melatonin onset: a randomized controlled study. *Sleep.* 2017; 40(2). doi: 10.1093/sleep/zsw038
51. Mitolo M, Tonon C, La Morgia C, Testa C, Carelli V, Lodi R. Effects of light treatment on sleep, cognition, mood, and behavior in Alzheimer's disease: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2018; 46(5-6): 371-384. doi: 10.1159/000494921
52. Mayer JS, Hees K, Medda J, Grimm O, Asherson P, Bellina M, et al. Bright light therapy versus physical exercise to prevent co-morbid depression and obesity in adolescents and young adults with attention-deficit / hyperactivity disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018; 19(1): 140. doi: 10.1186/s13063-017-2426-1
53. Dubocovich ML. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med.* 2007; 8 (Suppl 3): 34-42. doi: 10.1016/j.sleep.2007.10.007
54. Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrangre P, Millan MJ, Munoz C, Mocaer E. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol.* 2014; 171(15): 3604-3619. doi: 10.1111/bph.12720
55. Johnsa JD, Neville MW. Tasimelteon: a melatonin receptor agonist for non-24-hour sleep-wake disorder. *Ann Pharmacother.* 2014; 48(12): 1636-1641. doi: 10.1177/1060028014550476
56. Dubey AK, Handu SS, Mediratta PK. Suvorexant: The first orexin receptor antagonist to treat insomnia. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015; 6(2): 118-121. doi: 10.4103/0976-500X.155496
57. Harmar AJ, Marston HM, Shen S, Spratt C, West KM, Sheward WJ, et al. The VPAC(2) receptor is essential for circadian function in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Cell.* 2002; 109(4): 497-508. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00736-5
58. Favero G, Stacchiotti A, Castrezzati S, Bonomini F, Albanese M, Rezzani R, et al. Melatonin reduces obesity and restores adipokine patterns and metabolism in obese (ob/ob) mice. *Nutr Res.* 2015; 35(10): 891-900. doi: 10.1016/j.nutres.2015.07.001
59. Tamura H, Nakamura Y, Narimatsu A, Yamagata Y, Takasaki A, Reiter RJ, et al. Melatonin treatment in peri- and postmenopausal women elevates serum high-density lipoprotein cholesterol levels without influencing total cholesterol levels. *J Pineal Res.* 2008; 45(1): 101-105. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00561.x
60. Szweczyk-Golec K, Rajewski P, Gackowski M, Mila-Kierzenkowska C, Wesołowski R, Sutkowy P, et al. Melatonin supplementation lowers oxidative stress and regulates adipokines in obese patients on a calorie-restricted diet. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 8494107. doi: 10.1155/2017/8494107

Сведения об авторах

Бердина Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории педиатрии и нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: goodnight_84@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Мадаева Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, руководитель Сомнологического центра, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» e-mail: nightchild@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Рычкова Любовь Владимировна – член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5292-0907>

Information about authors

Olga N. Berdina – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pediatrics and Neurophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: goodnight_84@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Irina M. Madaeva – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Head of the Somnological Centre, the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nightchild@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Lyubov V. Rychkova – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5292-0907>

Статья получена: 24.12.2019. Статья принята: 31.01.2020. Статья опубликована: 26.02.2020.

Received: 24.12.2019. Accepted: 31.01.2020. Published: 26.02.2020.

Свободнорадикальное окисление при нарушениях сна в андро- и менопаузе (обзор литературы)

Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И.

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

Автор, ответственный за переписку: Семенова Наталья Викторовна, e-mail: natkor_84@mail.ru

Резюме

В данном обзоре представлены данные об изменениях физиологии сна при репродуктивном старении. Отмечено, что основными нарушениями сна являются инсомнические расстройства и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Представлены результаты зарубежных и отечественных исследований в области свободнорадикального окисления при депривации сна на животных моделях, свидетельствующие о зависимости процессов от длительности депривации сна. Наибольшее количество исследований свободнорадикальных процессов на человеке с сомнологической патологией проведено при изучении СОАС. Биоматериалом для определения параметров свободнорадикального окисления могут быть кровь, моча, слюна, конденсат выдыхаемого воздуха. Показано, что интенсивность окислительного стресса зависит от степени тяжести СОАС, о чём свидетельствуют положительные корреляции уровня активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, продуктов окисления белков и карбонильных групп с индексом апноэ/гипопноэ, определяя развитие не только окислительного, но и карбонильного стресса у пациентов с тяжёлой степенью СОАС. Такие биомаркеры, как тиоредоксин, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза и восстановленное железо показали более устойчивую связь между повышенным окислительным стрессом и СОАС. Несмотря на полученные результаты, вопрос об ассоциации окислительного стресса и гипоксии при СОАС остаётся дискуссионным, что связано с полученными противоположными результатами некоторых исследований. Инсомния, встречающаяся в основном у лиц женского пола, сопровождается высоким содержанием уровня конечных продуктов перекисного окисления липидов со снижением активности таких антиоксидантов, как параоксоназа, ферментативное звено глутатионовой системы. Наравне с этим у менопаузальных женщин отмечается низкий уровень мочевой кислоты, коррелирующий с высокими баллами Питтсбургского опросника индекса качества сна. Последними исследованиями выявлена ассоциация активности системы «липเปอร์оксидация – антиоксиданты» и полиморфизма 3111T/C гена Clock у менопаузальных женщин европеоидной расы, свидетельствующая о защитной роли минорного аллеля.

Ключевые слова: окислительный стресс, карбонильный стресс, нарушения сна, андропауза, менопауза

Для цитирования: Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Свободнорадикальное окисление при нарушениях сна в андро- и менопаузе (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 31-41. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.4

Free Radical Oxidation and Sleep Disorders in Andro- and Menopause (Literature Review)

Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I.

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

Corresponding author: Natalya V. Semenova, e-mail: natkor_84@mail.ru

Abstract

This review presents data on changes in the physiology of sleep during reproductive aging. It is noted that insomnia and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) are the main sleep disorders. The results of foreign and domestic studies in the field of free radical oxidation during sleep deprivation in animal models are presented, indicating the dependence of processes on the duration of sleep deprivation. The largest number of studies of free radical processes in a person with somnological pathology was carried out in the study of OSAS. Blood, urine, saliva, condensate of exhaled air can be biomaterial for determining the parameters of free radical oxidation. It was shown that the intensity of oxidative stress depends on the severity of OSAS, as evidenced by the positive correlation of the level of active products of thiobarbituric acid, the products of oxidation of proteins and carbonyl groups with the apnea/hypopnea index, determining the development of not only oxidative, but also carbonyl stress in patients with a severe degree OSAS. Biomarkers such as thioredoxin, malondialdehyde, superoxide dismutase, and reduced iron have shown a more stable relationship between increased oxidative stress and OSA. Despite the results obtained, the question of the association of oxidative stress and hypoxia in OSA remains debatable, which is associated with the opposite results of some studies. Insomnia, which occurs mainly in females, is accompanied by a high level of end products of lipid peroxidation with a decrease in the activity of antioxidants such as paraoxonase, an enzymatic component of the glutathione system. Along with this, menopausal women present low levels of uric acid, which correlates with high scores of the Pittsburgh sleep quality index questionnaire. Recent studies have identified an association between the activity of the «lipoperoxidation – antioxidants» system and the Clock 3111T/C gene polymorphism in menopausal Caucasian women, indicating the protective role of the minor allele.

Key words: oxidative stress, carbonyl stress, sleep disorders, andropause, menopause

For citation: Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I. Free Radical Oxidation and Sleep Disorders in Andro- and Menopause (Literature Review). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 31-41. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.4

СОН И ЕГО НАРУШЕНИЯ В АНДРО- И МЕНОПАУЗЕ

Сон представляет собой жизненно необходимое физиологическое состояние с периодической сменой бодрствования и характеризующееся у человека отсутствием сознательной психической деятельности, а также значительным снижением реакций на внешние раздражители. Ежедневно человек проходит ряд функциональных состояний, имеющих различные психофизиологические, моторно-физиологические и поведенческие характеристики. К данным состояниям относятся напряжённое бодрствование, дремота, неглубокий медленный сон, глубокий медленный сон и быстрый сон. Полноценность сна, в состоянии которого человек проводит около трети всей жизни, определяет общий уровень здоровья и качества жизни, измеряемые в показателях социального, психического, эмоционального и физического благополучия [1].

Известно, что течение континуума «сон – бодрствование» с последующей дизрегуляцией интегративных механизмов сна меняется с наступлением возрастного андроген- и эстрогенного дефицита с изменением направленности и выраженности большинства физиологических и биохимических процессов, прямо или опосредованно связанных с этими состояниями. Так, в регуляцию процессов сна вовлечены тормозные медиаторы, нейрохимические факторы сна, гормоны, пептиды, а также большая группа нейромедиаторов, присутствующие во внеклеточном пространстве, ликворе и крови. Сон у людей с наступлением дефицита половых стероидов претерпевает изменения, представленные фрагментацией сна, удлинением латентного периода, увеличением числа спонтанных пробуждений, что приводит к увеличению времени бодрствования в течение ночи и нахождения в постели после утреннего пробуждения. Процентная представленность поверхностных стадий сна и редукция глубоких стадий медленно-волнового сна увеличиваются до 5–10 % от общей продолжительности сна. При этом смещается представленность I стадии фазы медленного сна, а также отмечается слабая тенденция к увеличению фазы быстрого сна ко второй половине ночи [2]. Следует отметить влияние гендерного признака на структуру сна с возрастом. Так, у женщин по сравнению с мужчинами сон более фрагментирован, хуже эффективность сна, более нарушена сегментарная организация сна, о чём свидетельствует большая продолжительность I стадии фазы медленного сна и меньшая представленность фазы быстрого сна и глубоких стадий медленно-волнового сна [3]. Причиной таких особенностей могут быть изменения в секреции таких гормонов, как эстрогены, прогестерон, кортизол у женщин с наступлением менопаузы. Исследованиями с проведением заместительной гормональной терапии показано, что эстрогены оказывают влияние на длительность фазы быстрого сна, увеличивая её, латенцию ко сну с её уменьшением, количество спонтанных пробуждений за ночь, что значительно увеличивает общую продолжительность сна [4]. Возрастное снижение прогестерона также может способствовать увеличению длительности засыпания. Это объясняется его прямым седативным эффектом через стимуляцию бензодиазепиновых рецепторов, что приводит к продукции важнейшего тормозного медиатора головного мозга – гамма-аминомасляной кислоты [5]. Кортизол, уровень которого повышается при дефиците половых стероидов, способствует низкой эффективности сна с сокращением длительности II, III и IV стадий сна [6].

В настоящее время отмечается существенный рост нарушений цикла «сон – бодрствование», являющихся, в свою очередь, причиной когнитивных расстройств в виде рассеянности внимания, снижения способности к запоминанию, раздражительности и нарушению социальных взаимодействий. Пациенты с умеренными когнитивными расстройствами наиболее часто предъявляют жалобы на повышенную дневную сонливость, нарушение циркадианного ритма «сон – бодрствование», инсомнию, нарушение дыхания во сне, парасомнии [7]. Сомнологическая патология широко распространена среди населения при репродуктивном старении, достигая более 60 % в данном возрастном периоде. Наиболее частыми нарушениями сна при дефиците половых стероидов являются инсомния и СОАС [8].

Инсомния – клинический синдром с наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих, несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна, и проявляющихся нарушениями дневной деятельности различного вида [1] – чаще выявляется у женщин, причём гендерные различия по распространённости данной сомнологической патологии становятся более значимыми с возрастом [9]. Результаты проведённых к настоящему времени исследований не показали однозначность основных симптомов инсомнии у женщин в менопаузе. Так, результаты одних исследований продемонстрировали затруднённое засыпание в качестве главного симптома инсомнических нарушений у женщин в постменопаузе [10]. Согласно другим научным работам, в которых изучались жалобы на нарушения сна в зависимости от фазы климактерического периода, показано большее количество ночных пробуждений в постменопаузе без различий в отношении трудностей засыпания, утренней и дневной усталости между перименопаузой [11]. Более того, при оценке инсомнических жалоб в зависимости от этнической принадлежности выявлена большая частота трудностей засыпания и трудностей утренних пробуждений в перименопаузе, а также большее количество частых ночных пробуждений в постменопаузе у женщин европеоидной расы, в то время, как у представительниц монголоидной расы не обнаружено каких-либо различий по структуре инсомнических нарушений между фазами климактерия [12]. Важная роль в патогенезе инсомнии у менопаузальных женщин отводится вазомоторным симптомам, наличие которых в 1,85 раза увеличивает риск ночных пробуждений [13]. При выраженных вазомоторных реакциях данные полисомнографического мониторинга указывают на уменьшение эффективности сна, изменение его «архитектуры» и более продолжительное время бодрствования в течение ночи [14]. Депрессия, в патогенезе которой ключевая роль принадлежит нарушению работы серотонинергических мозговых систем, является ещё одним фактором, играющим весомую роль в развитии инсомнических расстройств у менопаузальных женщин [15].

Это связано с тем, что женские половые гормоны обладают нейропротективной ролью, влияют на синтез и метаболизм моноаминов, в т. ч. серотонина, участвуют в созревании многих мозговых функций [16]. При исследовании ассоциации депрессивных расстройств и инсомнических нарушений у женщин в постменопаузе была выявлена взаимосвязь не только с трудностями

засыпания и ранними утренними пробуждениями [13], но и ночными пробуждениями [17].

СОАС – состояние, при котором регистрируются повторяющиеся эпизоды полной или частичной обструкции верхних дыхательных путей во время сна, с полным или частичным прекращением ороназального потока дыхания длительностью не менее 10 секунд [1]. Частота встречаемости СОАС у женщин в 2–8 раз ниже, чем среди мужчин, однако с наступлением репродуктивного старения гендерные различия в отношении встречаемости данной патологии «стираются» [18]. Причиной этого, во-первых, является снижение у менопаузальных женщин прогестерона, являющегося дыхательным аналептиком [19], во-вторых, развивающееся в условиях эстрогенного дефицита ожирение, представляющее собой один из важных факторов развития СОАС, с накоплением подкожного жира в области грудной клетки и шеи, повышая риск коллапса верхних дыхательных путей [20]. В-третьих, результаты последних исследований продемонстрировали, что ещё одними факторами риска развития СОАС у женщин с дефицитом половых стероидов могут быть вазомоторные симптомы [21]. Кроме того, как у мужчин, так и у женщин с возрастом увеличивается количество окологлоточной жировой ткани, а также сопротивление мышц и связок, отмечается уменьшение диаметра глотки со снижением глоточного рефлекса [22]. Таким образом, возрастные изменения структуры и функционального состояния верхних дыхательных путей являются факторами, способствующими развитию СОАС, увеличивая распространённость данной сомнологической патологии у лиц с андроген- и эстрогендефицитом.

Нарушения сна при дефиците половых стероидов часто связывают с мышечно-скелетным болевым синдромом, имеющим хронический характер и характеризующимся локальной болезненностью и скованностью мышц всего тела. Данный синдром носит название фибромиалгии и больше распространён среди женского населения. При фибромиалгии наблюдается повышенная мышечная утомляемость, усиливающаяся на фоне проведения различных физических упражнений, отмечаются депрессивные симптомы, тревожность, когнитивные нарушения. Пациент, страдающий данным синдромом, имеет проблемы с засыпанием и частые ночные пробуждения. В патогенезе фибромиалгии важная роль принадлежит веществу P, который является центральным ноцицептивным нейропептидом в головном мозге. Повышение его уровня влечёт за собой снижение содержания серотонина и дофамина в центральной нервной системе, что, в свою очередь, приводит к хронизации болевого синдрома, а также появлению депрессивной симптоматики. Структура сна у пациентов с фибромиалгией нарушена, о чём свидетельствует уменьшение продолжительности глубоких стадий сна и присутствие на электроэнцефалограмме альфа-ритма во время медленноволнового сна [1].

Гетерогенность возрастных изменений в цикле «сон – бодрствование» и многофакторность их регуляции является одной из причин противоречивых данных и взаимоисключающих гипотез о нейрохимических профилях возрастной модуляции нейробиологических маркеров нарушений сна, что требует поиска новых эндогенных факторов, включённых в клеточные и молекулярные механизмы регуляции процессов сна и их взаимосвязь с интегративной деятельностью сомногенных структур мозга.

ДЕПРИВАЦИЯ СНА И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ

К настоящему времени накоплено достаточное количество данных, подтверждающих свободнорадикальную теорию старения, согласно которой изменения в метаболизме белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, водно-электролитного обмена происходят по причине развития окислительного стресса. Возрастзависимое развитие дисбаланса между прооксидантами и антиоксидантами может способствовать поражению тканей всего организма, в том числе и клеток головного мозга, что может приводить к нарушению деятельности нейромедиаторов, в частности, мелатонина и изменению интегративной деятельности мозговых структур [23]. В связи с этим, как в России, так и за рубежом на протяжении более 20 лет проводятся научные исследования, оценивающие взаимосвязь окислительного стресса и депривации сна не только в эксперименте, но и с участием людей.

Первое предположение о возможной аккумуляции свободных радикалов и токсичных продуктов процессов липопероксидации в организме во время бодрствования с их инактивацией во время глубокого сна было высказано в 1994 году. По мнению исследователя, во сне снижается скорость их образования с одновременным повышением эффективности работы системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [24]. Для подтверждения этой гипотезы были проведены ряд экспериментальных исследований с определением параметров процессов липопероксидации и системы АОЗ в тканях таких органов, как головной мозг, скелетные мышцы, печень. Высокое содержание в мембранах клеток головного мозга полиненасыщенных жирных кислот определяет его высокую чувствительность к развитию окислительного стресса, развивающегося при дефиците сна [25]. Анализ литературных экспериментальных данных свидетельствует о зависимости параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» от длительности депривации сна. Так, при депривации сна в течение 6 часов в коре головного мозга, стволе мозга, базальных отделах переднего мозга отмечается повышение уровня восстановленной формы глутатиона при одновременном повышении активности глутатионпероксидазы в мозжечке и гиппокампе [26]. Лишение сна на 48 и 72 часа влечёт за собой повышение уровня малонового диальдегида по сравнению с 24 и 96 часами депривации [27]. При 5–10-дневном отсутствии сна в гиппокампе и стволе мозга отмечается снижение активности Cu/Zn-супероксиддисмутазы [28]. При депривации сна в 1–2 недели в головном мозге, печени и скелетных мышцах не обнаружено каких-либо изменений активности Mn- и Cu/Zn-супероксиддисмутазы, не выявлено значимых различий в уровнях активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, а также продуктов окисления белков [29].

Свободнорадикальное окисление на животных моделях активно изучают и при СОАС. Так, создавая у крыс 12-секундные остановки дыхания каждую минуту в течение 1 часа, исследователями не было выявлено изменение уровней малонового диальдегида как у особей женского, так и мужского пола, однако отмечалось повышение продуктов окисления белков и конечных продуктов гликозилирования в обеих гендерных группах, свидетельствующее о развитии не только окислительного, но и карбонильного стресса [30]. Наравне с этим, экспери-

ментальными исследованиями было показано, что образующиеся в большем количестве при гипоксии, а также в процессе старения активные формы кислорода, способны приводить к снижению экспрессии и/или структурной модификации металлопептидаз, таких как неприлизин, неприлизин 2, эндотелин-превращающие ферменты 1 и 2, регулирующие некоторые нейропептиды и являющиеся основными ферментами, разрушающими β -амилоид [31]. Было продемонстрировано, что экспрессия мРНК неприлизина после гипоксии в нейронах гиппокампа и коры головного мозга мышей снижается. Кроме того, после гипоксии обнаружено увеличение деметилирования гистона H3 лизина 9 и снижение ацетилирования гистонов H3 в области промотора гена неприлизина. Более того, гипоксия вызывает повышенную регуляцию гистонметилтрансферазы G9a и гистондеацетилаз HDAC-1 [32]. Таким образом, гипоксия способствует накоплению β -амилоида в клетках головного мозга с образованием амилоидных бляшек. В то же время результаты экспериментов показали снижение амилоидных бляшек при увеличении длительности медленно-волнового сна [33], что подтверждает дренажную функцию глубоких стадий сна. В 2012 г. в результате исследований на мышах открыта глимфатическая система, представляющая собой анатомический ликворный путь для выведения продуктов жизнедеятельности клеток головного мозга [34]. Исследования последних лет показали наибольшую активность глимфатической системы во время глубоких стадий сна, причиной чего является повышенная синаптическая пластичность во время медленно-волнового сна [35]. В то же время, полный механизм работы глимфатической системы всё ещё не ясен.

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРИ СОАС

Наибольшее количество исследований свободно-радикальных процессов на человеке с сомнологической патологией проведено при изучении синдрома обструктивного апноэ сна. Это связано с тем, что данное патологическое состояние сопровождается гипоксией, представляющей собой стрессор, изменяющий свободно-радикальный гомеостаз. Известно, что активные формы кислорода и окислительный стресс участвуют в иницировании и распространении воспалительных реакций, что опосредуется активацией лейкоцитов и изменёнными адаптивными и иммунными/воспалительными сигнальными путями. Большое количество транскрипционных факторов и сигнальных путей модулируются с помощью активных форм кислорода. Так, гипоксия при СОАС индуцирует фактор-1 альфа (HIF-1 α), ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B), белок-активатор-1 (AP-1), фактор-2, связанный с эритроидным ядерным фактором (Nrf2). Таким образом, в ответ на гипоксию лейкоциты, тромбоциты и клетки эндотелия подвергаются активации, демонстрируя провоспалительный фенотип, который способствует увеличению продукции воспалительных цитокинов, молекул адгезии и дополнительных активных форм кислорода, что в целом изменяет активность оксида азота и способствуют дисфункции эндотелия, приводя к развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СОАС [36].

Биоматериалом для изучения параметров процессов свободно-радикального окисления при СОАС в самых разных исследованиях, свидетельствующих об интенсификации процессов липопероксидации, явились плазма и

лейкоциты крови, моча, конденсат выдыхаемого воздуха, слюна [37–41]. Было показано, что результатом изменения свободно-радикального гомеостаза при СОАС может быть окисление ДНК, о чём свидетельствует повышение уровня 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина. Увеличение уровня данного биомаркера напрямую отражает зависимость окисленных гуаниновых оснований, которые являются наиболее уязвимыми перед действием свободных радикалов. Являясь конечной формой, это соединение не подвергается дальнейшей утилизации. При сравнении пациентов с тяжёлой степенью СОАС (средний возраст – $48,8 \pm 11,0$ года) по отношению к группе с лёгкой степенью СОАС, сопоставимой по возрасту, был выявлен более высокий уровень данного показателя в моче, который положительно коррелировал с индексами апноэ/гипопноэ и десатурации кислородом. При этом индекс десатурации в данном исследовании рассматривается в качестве лучшего предиктора повышения уровня 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина, так как именно он отражает частоту эпизодов гипоксемии с последующей реоксигенацией, во время которых интенсивно продуцируются активные формы кислорода [42]. В результате окисления ДНК возможна дисрегуляция генов, принимающих участие в модуляции активных форм кислорода, а также ферментативных антиоксидантов, что может быть причиной понижения общей активности системы антиоксидантной защиты при СОАС [40]. В исследовании, проведённом в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» – единственном научном учреждении в России, где уже более 10 лет занимаются исследованиями свободно-радикального гомеостаза при сомнологической патологии с участием пациентов – была показана корреляция степени тяжести СОАС с интенсивностью окислительного стресса. В исследовании приняли участие лица мужского пола от 14 до 55 лет, имеющие разную длительность СОАС. В результате исследования было показано, что предклинические проявления нарушений дыхания во время сна не вызывают дисбаланса в системе «липипероксидация – антиоксиданты». Однако при утяжелении патологического состояния и длительности клинических проявлений происходит постепенное изменение свободно-радикального гомеостаза, и при тяжёлой степени гипоксии с длительностью СОАС около 10 лет (мужчины в андропauзе) отмечается истощение адаптивно-компенсаторных механизмов системы «липипероксидация – антиоксиданты», что проявляется угнетением как прооксидантного, так и антиоксидантного звеньев системы [37]. Результаты данного исследования находят своё подтверждение и в работах зарубежных учёных. Так, при сравнении групп пациентов с умеренной и тяжёлой степенью СОАС (средний возраст $45,3 \pm 14,4$ и $52,8 \pm 14,2$ года соответственно), включающей как мужчин, так и женщин, было показано увеличение в сыворотке крови уровня активных продуктов тиобарбитуровой кислоты и карбонильных групп белков при тяжёлой степени СОАС [43]. Показано, что применение СИПАП-терапии в течение 1 месяца способствует снижению уровня высокотоксичных продуктов перекисного окисления липидов в крови пациентов [44]. Наравне с этим, выявлены положительные корреляции уровня активных продуктов тиобарбитуровой кислоты с индексом апноэ/гипопноэ и индексом десатурации и отрицательная корреляция с содержанием кислорода в крови [45]. Уровень продуктов окисления белков и карбонильных групп

также коррелирует с индексом апноэ/гипопноэ [44, 46, 47], определяя развитие карбонильного стресса у пациентов с тяжёлой степенью СОАС с аккумуляцией в крови конечных продуктов гликозилирования, карбонильных групп белков, фруктозамина [44]. Недавнее исследование по определению параметров свободнорадикального окисления в слюне у пациентов старше 50 лет с индексом апноэ/гипопноэ > 30 до сна и сразу после пробуждения показало более высокое содержание активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, продуктов окисления белков и конечных продуктов гликозилирования в утренней порции биологического материала, собранного в первую диагностическую ночь. Применение СИПАП-терапии во вторую диагностическую ночь значительно улучшало данные показатели [41]. Содержание ещё одного маркера окислительного стресса – изопростана – также повышено у пациентов старше 45 лет с СОАС и индексом апноэ/гипопноэ > 30 [48] и снижается после лечения СИПАП-терапией [49].

В обзоре А.В. Lira с соавт. (2016), целью которого явился поиск наиболее значимых маркеров окислительного стресса у пациентов с СОАС, показано, что таковыми являются тиоредоксин, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза и восстановленное железо. Именно эти биомаркеры показали более устойчивую связь между повышенным окислительным стрессом и СОАС. При этом, интересные результаты в виде снижения окислительного стресса были получены в отношении витамина С и N-ацетилцистеина, которые могут рассматриваться в качестве антиоксидантной терапии у пациентов с данной сомнологической патологией [50]. Результаты недавнего исследования, в котором участвовали пациенты с умеренной степенью тяжести СОАС (средний возраст – $52,6 \pm 13,3$ года), показали, что применение цистеина и супероксиддисмутазы в течение 8 недель значительно увеличивает уровень восстановленного глутатиона со снижением уровня его окисленной формы, повышает содержание тиоредоксина и снижает уровень белков теплового шока [51].

Изучение окислительного стресса при сомнологической патологии вызывает интерес и с позиции его патогенетической роли в образовании амилоидных бляшек в головном мозге. Недавними исследованиями показано, что у мужчин с андрогендефицитом, страдающих тяжёлой степенью СОАС, в сыворотке крови уровень β -амилоида-42 ниже, чем в контроле, что, вероятно, связано с невозможностью очищения головного мозга от данного белка вследствие нарушения работы ферментов, его разрушающих. Ещё одной причиной может быть недостаточная работа глимфатической системы, наиболее активной во время глубоких стадий сна, недостаток которых наблюдается у пациентов с СОАС [52].

В настоящее время вопрос об ассоциации окислительного стресса и гипоксии при СОАС остаётся дискуссионным. Это связано с полученными противоположными результатами некоторых исследований [53, 54]. Более того, высказано предположение, что на развитие окислительного стресса большее влияние оказывают такие факторы, как курение и ожирение, а гипоксия при СОАС, в свою очередь, усиливает уже существующий окислительный стресс [55].

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРИ ИНСОМНИИ

Исследования свободнорадикальных процессов при инсомнии в настоящее время немногочисленны. Не-

давними исследованиями показана зависимость концентрации липидов от циркадной системы [56] и высказано предположение о возможной регулирующей роли сна в липидном гомеостазе [57], что в условиях дефицита сна объясняет накопление субстратного обеспечения процессов липопероксидации. В некоторых работах основные группы не разделяют по гендерному признаку, хотя показано влияние пола на процессы липопероксидации и активность системы антиоксидантной защиты [58]. В связи с этим продемонстрированное понижение общего антиоксидантного статуса и повышение окислительного звена с предположением важной роли в этом снижения активности параоксоназы представляется сомнительным [59]. В исследованиях на женщинах с инсомнией представлены данные, свидетельствующие о снижении активности ферментативного звена глутатионовой системы при неизменной активности миелопероксидазы и супероксиддисмутазы с повышением уровня глутатиона и конечных продуктов липопероксидации [60]. У женщин постменопаузального возраста с инсомнией отмечено повышение уровня активных продуктов тиобарбитуровой кислоты при отсутствии изменений активности ферментативного звена системы антиоксидантной защиты – каталазы и супероксиддисмутазы [61]. Определение уровня ещё одного важного антиоксиданта – мочевой кислоты – у пациентов с инсомнией показало её низкий уровень в сыворотке крови, что по результатам логистической регрессии коррелировало с высокими баллами Питтсбургского опросника качества сна. При сравнении уровня данного антиоксиданта у пациентов с инсомнией в зависимости от гендерной принадлежности было установлено более низкое его содержание у женщин. Наравне с этим, не обнаружено каких-либо различий по уровню мочевой кислоты в зависимости от принятия снотворных препаратов, не выявлено корреляций между содержанием антиоксиданта и возрастом, а также длительностью инсомнии [62].

Результаты исследования ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ с участием женщин климактерического периода показали зависимость развития окислительного стресса не только от фазы менопаузы, но и от этнической принадлежности пациентки. Так, в перименопаузальном периоде происходит накопление промежуточных продуктов, а в постменопаузе отмечается накопление конечных продуктов липопероксидации. Общим для обеих этнических групп является снижение общего антиоксидантного статуса при коморбидности инсомнии с СОАС в постменопаузе. Этнические различия заключаются в характере изменений активности системы антиоксидантной защиты. Так, у представительниц бурятской этнической группы выявлено снижение активности супероксиддисмутазы в перименопаузе и повышение уровня восстановленной формы глутатиона в постменопаузе [63, 64]. Дальнейшие исследования продемонстрировали ассоциацию взаимосвязи активности системы «липидпероксидация – антиоксиданты» и полиморфизма 3111T/C гена *Clock* у женщин европеоидной расы. Так, пациентки с инсомнией – носители TT-генотипа имели значительно более высокий уровень активных продуктов тиобарбитуровой кислоты и активности глутатионпероксидазы по сравнению с пациентками – носителями минорного 3111C-аллеля. Сравнительный анализ параметров у женщин основной и контрольной групп показал более высокие уровни первичных и конечных продуктов липопероксидации и более низкие уровни

ретинола, глутатиона, активности глутатионредуктазы у женщин с инсомнией – носителей ТТ-генотипа. У носителей минорного аллеля с инсомнией отмечаются более высокие уровни первичных продуктов липопероксидации и более низкая активность глутатионпероксидазы по сравнению с контролем [65]. Одной из причин изменения свободнорадикального гомеостаза в зависимости от данного полиморфизма может быть сдвиг в пике секреции мелатонина на ранние утренние часы у женщин с инсомнией – носителей ТТ-генотипа полиморфизма 3111Т/С гена *Clock* [66]. Если сравнивать антиоксидантные свойства мелатонина с глутатионом и токоферолом, то они более выражены у гормона и реализуются не только посредством прямого действия на свободные радикалы, но и через активацию ферментативного звена системы антиоксидантной защиты, вовлекая такие ферменты, как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа [67].

Кроме того, данное исследование продемонстрировало содержание ниже пороговых значений глутатиона у женщин с инсомнией – носителей ТТ-генотипа полиморфизма 3111Т/С гена *Clock*, что, вероятно, является следствием нарушения активности глутатионредуктазы, восстанавливающей дисульфидную связь окисленного глутатиона до его сульфгидрильной формы. Учитывая антиоксидантное действие глутатиона, реализуемое через участие в работе антиоксидантных ферментов, а также посредством прямого взаимодействия со свободными радикалами органических соединений, образующихся под действием активных форм кислорода, снижение клеточного глутатиона ниже порогового уровня рассматривается в качестве апоптотического сигнала, который инициирует активацию рецептора смерти или митохондриальную апоптотическую передачу сигналов [23]. Принимая во внимание функцию мелатонина как активатора глутатионредуктазы, изменение его хронобиологических ритмов у женщин с инсомническими расстройствами – носителями ТТ-генотипа полиморфизма 3111Т/С гена *Clock* может быть причиной выявленного снижения уровня восстановленного глутатиона [65].

Учитывая антиоксидантные свойства мелатонина и гипотезу выведения токсичных продуктов свободнорадикального окисления во время медленно-волнового сна, изменения секреции гормона могут приводить к сдвигу времени инактивации свободных радикалов, способствуя тем самым развитию окислительного стресса. Наравне с этим, в результате окислительного стресса возможны эпигенетические изменения, включающие ремоделирование хроматина путём модификации гистонов, что приводит к метаболическим нарушениям и нейродегенерации. Одним из генов, связанных с циркадными ритмами, является *Sirtuin1*, дефекты которого приводят к нарушениям работы супрахиазматических ядер гипоталамуса с последующим развитием десинхроноза и изменений выработки мелатонина [68].

Принимая во внимание результаты данных исследований, можно предположить, что 3111С-аллель полиморфизма 3111Т/С гена *Clock* выполняет защитную функцию от развития окислительного стресса у женщин европеоидной расы с дефицитом половых стероидов и страдающих инсомническими расстройствами. Защитная роль минорного аллеля полиморфизма 3111Т/С гена *Clock* в развитии патологических состояний была также продемонстрирована в

некоторых исследованиях, касающихся метаболического синдрома, в патогенезе которого важную роль играет окислительный стресс [69]. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости персонализированного подхода для профилактики и коррекции окислительного стресса у женщин с возрастзависимыми нарушениями сна.

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПРИ ФИБРОМИАЛГИИ

Фибромиалгия является ещё одним нарушением сна, в патогенезе которого важная роль отведена развитию окислительного стресса. Исследования в этой области свидетельствуют о снижении общего антиоксидантного статуса, а также уровня коэнзима Q10 с увеличением продукции активных форм кислорода у пациентов с фибромиалгией, что является индикаторами у них митохондриальной дисфункции [70].

При исследовании состояния тиол-дисульфидного гомеостаза у женщин с фибромиалгией были показаны более низкие уровни тиолов с повышением содержания дисульфидных групп при патологии, свидетельствующие об изменении в работе системы антиоксидантной защиты. Более того, исследователями были обнаружены корреляционные взаимосвязи между баллами опросника, оценивающего функциональное состояние при фибромиалгии (FIQ), и уровнем тиолов (отрицательная корреляция) и дисульфидов (положительная корреляция) у пациентов [71].

Результаты изучения активности ферментативного звена системы антиоксидантной защиты показали более высокую активность супероксиддисмутазы при контрольных значениях активности глутатионпероксидазы у пациентов с фибромиалгией, что, вероятно, связано с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов. Учитывая, что полиморфизм *Ala9Val* гена *MnSOD2* вызывает изменения в сигнальной последовательности митохондриального фермента Mn-SOD и оказывает влияние на его транспорт в митохондрии, приводя к изменениям в функционировании и локализации фермента, исследователями была впервые предпринята попытка поиска существенных различий между частотами генотипов и аллелей данного полиморфизма у пациентов с фибромиалгией. Наравне с этим, была проанализирована распространённость ещё одного полиморфизма – *Pro198Leu* гена *GPX1*, который, вызывая замену пролина на лейцин, влияющего на связывание селена, необходимого для функционирования глутатионпероксидазы, способствует снижению ферментативной активности. Однако значимых различий по частоте генотипов и аллелей данных полиморфизмов у пациентов с фибромиалгией обнаружено не было [72].

Результаты одного из недавних исследований, участниками которого явились пациенты старше 45 лет (2/3 были женщины), продемонстрировали не только взаимосвязь фибромиалгии с СОАС, но и более высокий уровень малонового диальдегида со снижением активности каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы при коморбидности двух сомнологических патологий по сравнению не только с контрольной группой, но и с пациентами, страдающими только СОАС [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый обзор литературы свидетельствует о наличии дисбаланса между прооксидантами и антиоксидантами при нарушениях сна, сопровождающихся

гипоксией, изменениями хронобиологических ритмов, фибромиалгией, о чём свидетельствуют как экспериментальные исследования, так и исследования с участием пациентов. Одними из факторов, влияющих на неоднозначность полученных к настоящему времени результатов многочисленных исследований, являются: малочисленность выборок, на которых проводятся исследования; включение в основные группы пациентов без разделения их по гендерному признаку; выводы о развитии окислительного стресса по одному-двум маркерам, в том числе уровню активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, которая может взаимодействовать не только с малоновым диальдегидом, образующимся в ходе перекисного окисления липидов, но и другими соединениями. Всё это свидетельствует о необходимости более полного исследования свободнорадикального окисления с учётом изучения процессов окисления белков, липидов, углеводов на одной выборке пациентов с сомнологической патологией для возможности выявления, в том числе, функциональных взаимосвязей при течении данных процессов, чего до настоящего времени ещё не сделано.

Учитывая, важную роль окислительного стресса в патогенезе различных заболеваний, в т. ч. и сомнологической патологии, а также выявленные в результате проведённых многочисленных исследований взаимосвязей нарушений сна с депрессией [74], ожирением [75], сердечно-сосудистыми заболеваниями [76, 77], сахарным диабетом [78], онкологией [79], болезнью Альцгеймера [80] и т. д., риск развития которых возрастает с наступлением возрастного дефицита половых стероидов, в результате чего возникает коморбидность и, как следствие, утяжеление нарушений соматического здоровья, антиоксидантная терапия может быть не только включена в комплекс терапевтических вмешательств для улучшения здоровья населения, страдающих нарушениями сна в период репродуктивного старения, но и применение её должно быть с учётом персонализированного подхода.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Иркутской области в рамках научного проекта № 20-415-380001.

Конфликт интересов

Информация о конфликте интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сомнология и медицина сна: нац. рук. памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. М.Г. Полуэктова. М.: Изд-во Медфорум; 2016.
2. Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and human aging. *Neuron*. 2017; 94(1): 19-36. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.004
3. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г., Корабельникова Е.А., Стрыгин К.Н., Тарасов Б.А. и др. *Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы*. Под ред. Я.И. Левина. М.: Медпрактика-М; 2005.
4. Joffe H, Massler A, Sharkey KM. Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. *Semin Reprod Med*. 2010; 28(5): 404-421. doi: 10.1055/s-0030-1262900
5. Manber R, Artimage R. Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep*. 1999; 22(5): 540-555.
6. Prinz PN, Bailey SL, Woods DL. Sleep impairments in healthy seniors: roles of stress, cortisol, and interleukin-1 beta. *Chronobiol Int*. 2000; 17(3): 391-404. doi: 10.1081/cbi-100101053
7. Wu L, Sun D, Tan Y. A systematic review and dose-response meta-analysis of sleep duration and the occurrence of cognitive disorders. *Sleep Breath*. 2018; 22(3): 805-814. doi: 10.1007/s11325-017-1527-0
8. Xu Q, Lang CP. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2014; 21(12): 1301-1318. https://doi: 10.1097/GME.0000000000000240
9. Pedraza S, Al Snih S, Ottenbacher KJ, Markides KS, Raji MA. Sleep quality and sleep problems in Mexican Americans aged 75 and older. *Aging Clin Exp Res*. 2012; 24(4): 391-397. doi:10.3275/8106
10. Phillips B, Mannino D. Correlates of sleep complaints in adults: The ARIC Study. *J Clin Sleep Med*. 2005; 1(3): 277-283. doi: 10.5664/jcsm.26344
11. Lampio L, Polo O, Kauko T, Aittokallio J, Saaresranta T. Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms. *Menopause*. 2014; 21(11): 1217-1224. doi: 10.1097/GME.0000000000000239
12. Madaeva I, Semenova N, Ukhinov E, Kolesnikova L. Sleep apnea in Caucasian and Asian climacteric women. *International Journal of Biomedicine*. 2018; 8(4): 296-300. doi: 10.21103/Article8(4)_OA5
13. Voursour E, Spyropoulou AC, Koundi KL, Tzavara C, Verdelli H, Paparrigopoulos T, et al. Vasomotor and depression symptoms may be associated with different sleep disturbance patterns in postmenopausal women. *Menopause*. 2015; 22(10): 1053-1057. doi: 10.1097/GME.0000000000000442
14. Polo-Kantola P, Laine A, Aromaa M, Rautava P, Markkula J, Vahlberg T, et al. A population-based survey of sleep disturbances in middle-aged women: association with health, health related quality of life and health behavior. *Maturitas*. 2014; 77(3): 255-262. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.11.008
15. Zang H, He L, Chen Y, Ge J, Yao Y. The association of depression status with menopause symptoms among rural midlife women in China. *Afr Health Sci*. 2016; 16(1): 97-104. doi: 10.4314/ahs.v16i1.13
16. Krolick KN, Zhu Q, Shi H. Effects of estrogens on central nervous system neurotransmission: implications for sex differences in mental disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018; 160: 105-171. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.07.008
17. Woods NF, Mitchell ES. Sleep symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Sleep*. 2010; 33(4): 539-549. doi: 10.1093/sleep/33.4.539
18. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine*. 1993; 328(17): 1230-1235. doi: 10.1056/NEJM199304293281704
19. Kapsimalis F, Kryger M. Sleep breathing disorders in the U.S. female population. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009; 18(8): 1211-1219. doi: 10.1089/jwh.2008.1054
20. Correa KM, Bittencourt LRA, Tufik S, Hachul H. Frequency of sleep disturbances in overweight/obese postmenopausal women. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014; 36(2): 90-96.
21. Gao CC, Kapoor E, Lipford MC, Miller VM, Schroeder DR, Mara KC, et al. Association of vasomotor symptoms and sleep apnea risk in midlife women. *Menopause*. 2018; 25(4): 391-398. doi: 10.1097/GME.0000000000001020
22. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo Y-L, et al. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest*. 2007; 131(6): 1702-1709. doi: 10.1378/chest.06-2653
23. 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
24. Reimund E. The free radical flux theory of sleep. *Med Hypotheses*. 1994; 43(4): 231-233. doi: 10.1016/0306-9877(94)90071-X
25. Suer C, Dolu N, Artis AS, Sahin L, Yilmaz A, Cetin A. The effects of long-term sleep deprivation on the long-term potentiation in the dentate gyrus and brain oxidation status in rats. *Neurosci Res*. 2011; 70(1): 71-77. doi: 10.1016/j.neures.2011.01.008
26. Ramanathan L, Hu S, Frautschy SA, Siegel JM. Short-term total sleep deprivation in the rat increases antioxidant responses in

multiple brain regions without impairing spontaneous alternation behavior. *Behav Brain Res.* 2010; 207(2): 305-309. doi: 10.1016/j.bbr.2009.10.014

27. Thamaraiselvi K, Mathangi DC, Subhashini AS. Effect of increase in duration of REM sleep deprivation on lipid peroxidation. *Int J Biol Med Res.* 2012; 3(2): 1754-1759.

28. Ramanathan L, Gulyani CS, Nienhuis R, Siegel JM. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport.* 2002; 13(11): 1387-1390. doi: 10.1097/00001756-200208070-00007

29. Gopalakrishnan A, Ji LL, Cirelli C. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress. *Sleep.* 2004; 27(1): 27-35. doi: 10.1093/sleep/27.1.27

30. Celec P, Jurkovičová I, Buchta R, Bartík I, Gardlík R, Pálffy R, et al. Antioxidant vitamins prevent oxidative and carbonyl stress in an animal model of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2013; 17(2): 867-871. doi: 10.1007/s11325-012-0728-9

31. Nalivaeva NN, Turner AJ. Role of ageing and oxidative stress in regulation of amyloid-degrading enzymes and development of neurodegeneration. *Curr Aging Sci.* 2017; 10(1): 32-40. doi: 10.2174/1874609809666161111101111

32. Wang Z, Yang D, Zhang X, Li T, Li J, Tang Y, et al. Hypoxia-induced down-regulation of neprilysin by histone modification in mouse primary cortical and hippocampal neurons. *PLoS One.* 2011; 6(4): e19229. doi: 10.1371/journal.pone.0019229

33. Lim MM, Gerstner JR, Holtzman DM. The sleep-wake cycle and Alzheimer's disease: What do we know? *Neurodegener Dis Manag.* 2014; 4(5): 351-362. doi: 10.2217/nmt.14.33

34. Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, Lee H, Wardlaw J. The glymphatic system and waste clearance with brain aging: a review. *Gerontology.* 2019; 65(2): 106-119. doi: 10.1159/000490349

35. Cirelli C, Tononi G. Sleep and synaptic homeostasis. *Sleep.* 2015; 38(1): 161-162. doi: 10.5665/sleep.4348

36. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia – revisited – the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev.* 2015; 20: 27-45. doi: 10.1016/j.smrv.2014.07.003

37. Мадаева И.М., Петрова В.А., Колесникова Л.И., Шевырталова О.Н. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна и перекисное окисление липидов. *Пульмонология.* 2009; (2): 65-69.

38. Dyugovskaya L, Lavie L, Lavie P. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(7): 934-939. doi: 10.1164/ajrccm.165.7.2104126

39. Baysal E, Taysi S, Aksoy N, Uyar M, Çelenk F, Karatas ZA, et al. Serum paraoxonase, arylesterase activity and oxidative status in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16(6): 770-774.

40. Wysocka E, Cofta S, Cymerys M, Gozdzik J, Torlinski L, Batura-Gabryel H. The impact of the sleep apnea syndrome on oxidant-antioxidant balance in the blood of overweight and obese patients. *J Physiol Pharmacol.* 2008; 59(Suppl 6): 761-769.

41. Tóthová L, Celec P, Mucskal I, Hodosy J. Short-term effects of continuous positive airway pressure on oxidative stress in severe sleep apnea. *Sleep Breath.* 2019; 23(3): 857-863. doi: 10.1007/s11325-018-01777-0

42. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2005; 127(5): 1674-1679. doi: 10.1378/chest.127.5.1674

43. Hopps E, Canino B, Calandrino V, Montana M, Presti RL, Caimi G. Lipid peroxidation and protein oxidation are related to the severity of OSAS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18(24): 3773-3778.

44. Celec P, Hodosy J, Behuliak M, Pálffy R, Gardlík R, Halčák L, et al. Oxidative and carbonyl stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath.* 2012; 16(2): 393-398. doi: 10.1007/s11325-011-0510-4

45. Papandreou C. Levels of TBARS are inversely associated with lowest oxygen saturation in obese patients with OSAS. *Sleep Breath.* 2013; 17(4): 1319-1322. doi: 10.1007/s11325-013-0819-2

46. Yang XH, Liu X, Shang J, Liu HG, Xu YJ. Correlation between the serum level of advanced oxidation protein products and the cognitive function in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2013; 36: 274-279. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.011

47. Vatanserver E, Surmen-Gur E, Ursavas A, Karadag M. Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep Breath.* 2011; 15(3): 275-282. doi: 10.1007/s11325-010-0378-8

48. Passali D, Corallo G, Yaremchuk S, Longini M, Proietti F, Passali GC, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015; 35(6): 420-425. doi: 10.14639/0392-100X-895

49. Karamanli H, Ozol D, Ugur KS, Yildirim Z, Armutçu F, Bozkurt B, et al. Influence of CPAP treatment on airway and systemic inflammation in OSAS patients. *Sleep Breath.* 2014; 18(2): 251-256. doi: 10.1007/s11325-012-0761-8

50. Lira AB, de Sousa Rodrigues CF. Evaluation of oxidative stress markers in obstructive sleep apnea syndrome and additional antioxidant therapy: a review article. *Sleep Breath.* 2016; 20(4): 1155-1160. doi: 10.1007/s11325-016-1367-3

51. Serra A, Maiolino L, Cocuzza S, Di Luca M, Campione G, Licciardello L, et al. Assessment of oxidative stress markers and hearing thresholds in patients with obstructive sleep apnea-hypopnoea treated with cysteine and superoxide dismutase therapy. *Acta Biomed.* 2016; 87(3): 253-258.

52. Madaeva I, Semenova N, Ukhinov E, Kurashova N, Sholohov L, Kolesnikov SI, et al. Plasma amyloid β 42 in patients with obstructive sleep apnea before and after CPAP-therapy: pilot study. *International Journal of Biomedicine.* 2019; 9(3): 205-209. doi: 10.21103/Article9(3)_OA3

53. Ntalapascha M, Makris D, Kyparos A, Tsilioni I, Kostikas K, Gourgoulis K, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2013; 17(2): 549-555. doi: 10.1007/s11325-012-0718-y

54. Kang IG, Jung JH, Kim ST. The effect of obstructive sleep apnea on DNA damage and oxidative stress. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2013; 6(2): 68-72. doi: 10.3342/ceo.2013.6.2.68

55. Simiakakis M, Kapsimalis F, Chaligiannis E, Loukides S, Sitaras N, Alchanatis M. Lack of effect of sleep apnea on oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *PLoS ONE.* 2012; 7(2): e39172. doi: 10.1371/journal.pone.0039172

56. Chua EC-P, Shui G, Cazenave-Gassiot A, Wenk MR, Gooley JJ. Changes in plasma lipids during exposure to total sleep deprivation. *Sleep.* 2015; 38(11): 1683-1691. doi: 10.5665/sleep.5142

57. Weljie AM, Meerlo P, Goel N, Sengupta A, Kayser MS, Abel T, et al. Oxalic acid and diacylglycerol 36:3 are cross-species markers of sleep debt. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112(8): 2569-2574. doi: 10.1073/pnas.1417432112

58. Mendoza-Nunez VM, Beristain-Perez A, Perez-Vera SP, Altamirano-Lozano MA. Age-related sex differences in glutathione peroxidase and oxidative DNA damage in a healthy Mexican population. *J Womens Health (Larchmt).* 2010; 19(5): 919-926. doi: 10.1089/jwh.2009.1684

59. Liang B, Li Y-H, Kong H. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(18): 2517-2522.

60. Gulec M, Ozkol H, Selvi Y, Tuluze Y, Aydin A, Besiroglu L, et al. Oxidative stress in patients with primary insomnia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012; 37(2): 247-251. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.02.011

61. Hachul de Campos H, Brandao LC, D'Almeida V, Grego BH, Bittencourt LR, Tufik S, et al. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric.* 2006; 9(4): 312-319. doi: 10.1080/13697130600871947

62. Zhao K, Luan X, Liu Z, Zhu Z, Chen H, Shen H, et al. Low serum uric acid levels in chronic insomnia patients: A case-control study. *Neurosci Lett.* 2017; 657: 102-105. doi: 10.1016/j.neulet.2017.08.015

63. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Солодова Е.И., Мадаева И.М. Окислительный стресс у женщин с инсомнией в разных фазах климактерического периода. *Терапевтический архив*. 2017; 89(8): 50-56. doi: 10.17116/terarkh201789850-56

64. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Жамбалова Р.М., Мадаева И.М. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин с нарушениями сна в перименопаузе: этнический аспект. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(2): 77-82. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-2-77-82

65. Semenova NV, Madaeva IM, Bairova TA, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. Lipid peroxidation depends on the Clock 3111T/C gene polymorphism in menopausal women with insomnia. *Chronobiol Int*. 2019; 36(10): 1399-1408. doi: 10.1080/07420528.2019.1647436

66. Semenova NV, Madaeva IM, Bairova TA, Zhambalova RM, Sholokhov LF, Kolesnikova LI. Association of the melatonin circadian rhythms with clock 3111T/C gene polymorphism in Caucasian and Asian menopausal women with insomnia. *Chronobiol Int*. 2018; 35(8): 1066-1076. doi: 10.1080/07420528.2018.1456447

67. García JJ, López-Pingarrón L, Almeida-Souza P, Tres A, Escudero P, García-Gil FA, et al. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review. *J Pineal Res*. 2014; 56(3): 225-237. doi: 10.1111/jpi.12128

68. Martins JJ. Increased risk for obesity and diabetes with neurodegeneration in developing countries. *J Mol Genet Med*. 2013; 51: 001. doi: 10.4172/1747-0862.51-001

69. Scott EM, Carter AM, Grant PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(4): 658-662. doi: 10.1038/sj.ijo.0803778

70. Cordero MD, de Miguel M, Carmona-Lopez I, Bonal P, Campa F, Moreno-Fernandez AM. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010; 31(2): 169-173.

71. Yilbrim T, Alp R. The role of oxidative stress in the relation between fibromyalgia and obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21(1): 20-29.

72. Tuzcu A, Baykara RA, Alişık M, Omma A, Acet GK, Dogan E, et al. Alteration of thiol-disulfide homeostasis in fibromyalgia syndrome. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2019; 62(1): 12-18. doi: 10.14712/18059694.2019.40

73. Akbas A, Inanir A, Benli I, Onder Y, Aydogan L. Evaluation of some antioxidant enzyme activities (SOD and GPX) and their polymorphisms (MnSOD2 Ala9Val, GPX1 Pro198Leu) in fibromyalgia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18(8): 1199-1203.

74. Caruso D, Masci I, Cipollone G, Palagini L. Insomnia and depressive symptoms during the menopausal transition: theoretical and therapeutic implications of a self-reinforcing feedback loop. *Maturitas*. 2019; 123: 78-81. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.02.007

75. Cai G-H, Theorell-Haglöw J, Janson C, Svartengren M, Elmståhl S, Lind L, et al. Insomnia symptoms and sleep duration and their combined effects in relation to associations with obesity and central obesity. *Sleep Med*. 2018; 46: 81-87. doi: 10.1016/j.sleep.2018.03.009

76. Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые события. *Consilium Medicum*. 2016; 18(1): 83-87.

77. Rouleau CR, Toivonen K, Aggarwal S, Arena R, Campbell TS. The association between insomnia symptoms and cardiovascular risk factors in patients who complete outpatient cardiac rehabilitation. *Sleep Med*. 2017; 32: 201-207. doi: 10.1016/j.sleep.2017.01.005

78. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes: a state of the art review. *Chest*. 2017; 152(5): 1070-1086. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.009

79. Sen A, Opdahl S, Strand LB, Vatten LJ, Laugsand LE, Janszky I. Insomnia and the risk of breast cancer: The HUNT study. *Psychosom Med*. 2017; 79(4): 461-468. https://doi: 10.1097/PSY.0000000000000417

80. Andrade A, Bubun OM, Varga AW, Osorio RS. The relationship between obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease.

J Alzheimers Dis. 2018; 64(Suppl 1): S255-S270. doi: 10.3233/JAD-179936

REFERENCES

1. Poluektov MG (ed.) *Somnology and sleep medicine. National manual in A.M. Vein and Ya.I. Levin's memory*. Moscow: Medforum; 2016. (In Russ.)

2. Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and human aging. *Neuron*. 2017; 94(1): 19-36. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.004

3. Levin Yal, Kovrov GV, Poluektov MG, Korabelnikova EA, Strygin KN, Tarasov BA, et al. *Insomnia, modern diagnostics and treatment*. Moscow: Medpraktika-M; 2005. (In Russ.)

4. Joffe H, Massler A, Sharkey KM. Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. *Semin Reprod Med*. 2010; 28(5): 404-421. doi: 10.1055/s-0030-1262900

5. Manber R, Artimage R. Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep*. 1999; 22(5): 540-555.

6. Prinz PN, Bailey SL, Woods DL. Sleep impairments in healthy seniors: roles of stress, cortisol, and interleukin-1 beta. *Chronobiol Int*. 2000; 17(3): 391-404. doi: 10.1081/cbi-100101053

7. Wu L, Sun D, Tan Y. A systematic review and dose-response meta-analysis of sleep duration and the occurrence of cognitive disorders. *Sleep Breath*. 2018; 22(3): 805-814. doi: 10.1007/s11325-017-1527-0

8. Xu Q, Lang CP. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2014; 21(12): 1301-1318. https://doi: 10.1097/GME.0000000000000240

9. Pedraza S, Al Snih S, Ottenbacher KJ, Markides KS, Raji MA. Sleep quality and sleep problems in Mexican Americans aged 75 and older. *Aging Clin Exp Res*. 2012; 24(4): 391-397. doi:10.3275/8106

10. Phillips B, Mannino D. Correlates of sleep complaints in adults: The ARIC Study. *J Clin Sleep Med*. 2005; 1(3): 277-283. doi: 10.5664/jcsm.26344

11. Lampio L, Polo-Kantola P, Polo O, Kauko T, Aittokallio J, Saaresranta T. Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms. *Menopause*. 2014; 21(11): 1217-1224. doi: 10.1097/GME.0000000000000239

12. Madaeva I, Semenova N, Ukhinov E, Kolesnikova L. Sleep apnea in Caucasian and Asian climacteric women. *International Journal of Biomedicine*. 2018; 8(4): 296-300. doi:10.21103/Article8(4)_OA5

13. Vousoura E, Spyropoulou AC, Koundi KL, Tzavara C, Verdelli H, Paparrigopoulos T, et al. Vasomotor and depression symptoms may be associated with different sleep disturbance patterns in postmenopausal women. *Menopause*. 2015; 22(10): 1053-1057. doi: 10.1097/GME.0000000000000442

14. Polo-Kantola P, Laine A, Aromaa M, Rautava P, Markkula J, Vahlberg T, et al. A population-based survey of sleep disturbances in middle-aged women: association with health, health related quality of life and health behavior. *Maturitas*. 2014; 77(3): 255-262. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.11.008

15. Zang H, He L, Chen Y, Ge J, Yao Y. The association of depression status with menopause symptoms among rural midlife women in China. *Afr Health Sci*. 2016; 16(1): 97-104. doi: 10.4314/ahs.v16i1.13

16. Krolick KN, Zhu Q, Shi H. Effects of estrogens on central nervous system neurotransmission: implications for sex differences in mental disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018; 160: 105-171. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.07.008

17. Woods NF, Mitchell ES. Sleep symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Sleep*. 2010; 33(4): 539-549. doi: 10.1093/sleep/33.4.539

18. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine*. 1993; 328(17): 1230-1235. doi: 10.1056/NEJM199304293281704

19. Kapsimalis F, Kryger M. Sleep breathing disorders in the U.S. female population. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009; 18(8): 1211-1219. doi: 10.1089/jwh.2008.1054

20. Correa KM, Bittencourt LRA, Tufik S, Hachul H. Frequency of sleep disturbances in overweight/obese postmenopausal women. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014; 36(2): 90-96.
21. Gao CC, Kapoor E, Lipford MC, Miller VM, Schroeder DR, Mara KC, et al. Association of vasomotor symptoms and sleep apnea risk in midlife women. *Menopause.* 2018; 25(4): 391-398. doi: 10.1097/GME.0000000000001020
22. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo Y-L, et al. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest.* 2007; 131(6): 1702-1709. doi: 10.1378/chest.06-2653
23. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: a pathophysiologist's view. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16(4): 16-29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29 (In Russ.)
24. Reimund E. The free radical flux theory of sleep. *Med Hypotheses.* 1994; 43(4): 231-233. doi: 10.1016/0306-9877(94)90071-X
25. Suer C, Dolu N, Artis AS, Sahin L, Yilmaz A, Cetin A. The effects of long-term sleep deprivation on the long-term potentiation in the dentate gyrus and brain oxidation status in rats. *Neurosci Res.* 2011; 70(1): 71-77. doi: 10.1016/j.neures.2011.01.008
26. Ramanathan L, Hu S, Frautschy SA, Siegel JM. Short-term total sleep deprivation in the rat increases antioxidant responses in multiple brain regions without impairing spontaneous alternation behavior. *Behav Brain Res.* 2010; 207(2): 305-309. doi: 10.1016/j.bbr.2009.10.014
27. Thamaraiselvi K, Mathangi DC, Subhashini AS. Effect of increase in duration of REM sleep deprivation on lipid peroxidation. *Int J Biol Med Res.* 2012; 3(2): 1754-1759.
28. Ramanathan L, Gulyani CS, Nienhuis R, Siegel JM. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport.* 2002; 13(11): 1387-1390. doi: 10.1097/00001756-200208070-00007
29. Gopalakrishnan A, Ji LL, Cirelli C. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress. *Sleep.* 2004; 27(1): 27-35. doi: 10.1093/sleep/27.1.27
30. Celec P, Jurkovičová I, Buchta R, Bartík I, Gardlík R, Pálffy R, et al. Antioxidant vitamins prevent oxidative and carbonyl stress in an animal model of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2013; 17(2): 867-871. doi: 10.1007/s11325-012-0728-9
31. Nalivaeva NN, Turner AJ. Role of ageing and oxidative stress in regulation of amyloid-degrading enzymes and development of neurodegeneration. *Curr Aging Sci.* 2017; 10(1): 32-40. doi: 10.2174/187460980966616111101111
32. Wang Z, Yang D, Zhang X, Li T, Li J, Tang Y, et al. Hypoxia-induced down-regulation of neprilysin by histone modification in mouse primary cortical and hippocampal neurons. *PLoS One.* 2011; 6(4): e19229. doi: 10.1371/journal.pone.0019229
33. Lim MM, Gerstner JR, Holtzman DM. The sleep-wake cycle and Alzheimer's disease: What do we know? *Neurodegener Dis Manag.* 2014; 4(5): 351-362. doi: 10.2217/nmt.14.33
34. Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, Lee H, Wardlaw J. The glymphatic system and waste clearance with brain aging: a review. *Gerontology.* 2019; 65(2): 106-119. doi: 10.1159/000490349
35. Cirelli C, Tononi G. Sleep and synaptic homeostasis. *Sleep.* 2015; 38(1): 161-162. doi: 10.5665/sleep.4348
36. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia – revisited – the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev.* 2015; 20: 27-45. doi: 10.1016/j.smrv.2014.07.003
37. Madaeva IM, Petrova VA, Kolesnikova LI, Shevyrtalova ON. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and lipid peroxidation. *Russian Pulmonology.* 2009; (2): 65-69. (In Russ.)
38. Dyugovskaya L, Lavie L, Lavie P. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(7): 934-939. doi: 10.1164/ajrccm.165.7.2104126
39. Baysal E, Taysi S, Aksoy N, Uyar M, Çelenk F, Karatas ZA, et al. Serum paraoxonase, arylesterase activity and oxidative status in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16(6): 770-774.
40. Wysocka E, Cofta S, Cymerys M, Gozdzik J, Torlinski L, Batura-Gabryel H. The impact of the sleep apnea syndrome on oxidant-antioxidant balance in the blood of overweight and obese patients. *J Physiol Pharmacol.* 2008; 59(Suppl 6): 761-769.
41. Tóthová L, Celec P, Mucska I, Hodosy J. Short-term effects of continuous positive airway pressure on oxidative stress in severe sleep apnea. *Sleep Breath.* 2019; 23(3): 857-863. doi: 10.1007/s11325-018-01777-0
42. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2005; 127(5): 1674-1679. doi: 10.1378/chest.127.5.1674
43. Hopps E, Canino B, Calandrino V, Montana M, Presti RL, Caimi G. Lipid peroxidation and protein oxidation are related to the severity of OSAS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18(24): 3773-3778.
44. Celec P, Hodosy J, Behuliak M, Pálffy R, Gardlík R, Halčák L, et al. Oxidative and carbonyl stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath.* 2012; 16(2): 393-398. doi: 10.1007/s11325-011-0510-4
45. Papandreou C. Levels of TBARS are inversely associated with lowest oxygen saturation in obese patients with OSAS. *Sleep Breath.* 2013; 17(4): 1319-1322. doi: 10.1007/s11325-013-0819-2
46. Yang XH, Liu X, Shang J, Liu HG, Xu YJ. Correlation between the serum level of advanced oxidation protein products and the cognitive function in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2013; 36: 274-279. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.011
47. Vatanserver E, Surmen-Gur E, Ursavas A, Karadag M. Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep Breath.* 2011; 15(3): 275-282. doi: 10.1007/s11325-010-0378-8
48. Passali D, Corallo G, Yaremchuk S, Longini M, Proietti F, Passali GC, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015; 35(6): 420-425. doi: 10.14639/0392-100X-895
49. Karamanli H, Ozol D, Ugur KS, Yildirim Z, Armutçu F, Bozkurt B, et al. Influence of CPAP treatment on airway and systemic inflammation in OSAS patients. *Sleep Breath.* 2014; 18(2): 251-256. doi: 10.1007/s11325-012-0761-8
50. Lira AB, de Sousa Rodrigues CF. Evaluation of oxidative stress markers in obstructive sleep apnea syndrome and additional antioxidant therapy: a review article. *Sleep Breath.* 2016; 20(4): 1155-1160. doi: 10.1007/s11325-016-1367-3
51. Serra A, Maiolino L, Cocuzza S, Di Luca M, Campione G, Licciardello L, et al. Assessment of oxidative stress markers and hearing thresholds in patients with obstructive sleep apnea-hypopnoea treated with cysteine and superoxide dismutase therapy. *Acta Biomed.* 2016; 87(3): 253-258.
52. Madaeva I, Semenova N, Ukhinov E, Kurashova N, Sholohov L, Kolesnikov SI, et al. Plasma amyloid β 42 in patients with obstructive sleep apnea before and after CPAP-therapy: pilot study. *International Journal of Biomedicine.* 2019; 9(3): 205-209. doi: 10.21103/Article9(3)_OA3
53. Ntalapascha M, Makris D, Kyparos A, Tsiloni I, Kostikas K, Gourgoulanis K, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2013; 17(2): 549-555. doi: 10.1007/s11325-012-0718-y
54. Kang IG, Jung JH, Kim ST. The effect of obstructive sleep apnea on DNA damage and oxidative stress. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2013; 6(2): 68-72. doi: 10.3342/ceo.2013.6.2.68
55. Simiakakis M, Kapsimalis F, Chaligiannis E, Loukides S, Sitaras N, Alchanatis M. Lack of effect of sleep apnea on oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *PLoS ONE.* 2012; 7(6): e39172. doi: 10.1371/journal.pone.0039172
56. Chua EC-P, Shui G, Cazenave-Gassiot A, Wenk MR, Gooley JJ. Changes in plasma lipids during exposure to total sleep deprivation. *Sleep.* 2015; 38(11): 1683-1691. doi: 10.5665/sleep.5142
57. Weljie AM, Meerlo P, Goel N, Sengupta A, Kayser MS, Abel T, et al. Oxalic acid and diacylglycerol 36:3 are cross-species markers of sleep debt. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112(8): 2569-2574. doi: 10.1073/pnas.1417432112

58. Mendoza-Nunez VM, Beristain-Perez A, Perez-Vera SP, Altamirano-Lozano MA. Age-related sex differences in glutathione peroxidase and oxidative DNA damage in a healthy Mexican population. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010; 19(5): 919-926. doi: 10.1089/jwh.2009.1684
59. Liang B, Li Y-H, Kong H. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17(18): 2517-2522.
60. Gulec M, Ozkol H, Selvi Y, Tuluze Y, Aydin A, Besiroglu L, et al. Oxidative stress in patients with primary insomnia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012; 37(2): 247-251. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.02.011
61. Hachul de Campos H, Brandao LC, D'Almeida V, Grego BH, Bittencourt LR, Tufik S, et al. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric*. 2006; 9(4): 312-319. doi: 10.1080/13697130600871947
62. Zhao K, Luan X, Liu Z, Zhu Z, Chen H, Shen H, et al. Low serum uric acid levels in chronic insomnia patients: A case-control study. *Neurosci Lett*. 2017; 657: 102-105. doi: 10.1016/j.neulet.2017.08.015
63. Kolesnikova LI, Semenova NV, Solodova EI, Madaeva IM. Oxidative stress in women with insomnia in different stages of menopause. *Terapevticheskij arhiv*. 2017; 89(8): 50-56. doi: 10.17116/terarkh201789850-56 (In Russ.)
64. Kolesnikova LI, Semenova NV, Zhambalova RM, Madaeva IM. The processes of lipo-peroxidation and the system of antioxidant defense in women with sleep disorders in menopause: the ethnic aspect. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2017; 62(2): 77-82. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-2-77-82 (In Russ.)
65. Semenova NV, Madaeva IM, Bairova TA, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. Lipid peroxidation depends on the Clock 3111T/C gene polymorphism in menopausal women with insomnia. *Chronobiol Int*. 2019; 36(10): 1399-1408. doi: 10.1080/07420528.2019.1647436
66. Semenova NV, Madaeva IM, Bairova TA, Zhambalova RM, Sholokhov LF, Kolesnikova LI. Association of the melatonin circadian rhythms with clock 3111T/C gene polymorphism in Caucasian and Asian menopausal women with insomnia. *Chronobiol Int*. 2018; 35(8): 1066-1076. doi: 10.1080/07420528.2018.1456447
67. García JJ, López-Pingarrón L, Almeida-Souza P, Tres A, Escudero P, García-Gil FA, et al. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review. *J Pineal Res*. 2014; 56(3): 225-237. doi: 10.1111/jpi.12128
68. Martins IJ. Increased risk for obesity and diabetes with neurodegeneration in developing countries. *J Mol Genet Med*. 2013; 51: 001. doi: 10.4172/1747-0862.51-001
69. Scott EM, Carter AM, Grant PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(4): 658-662. doi: 10.1038/sj.ijo.0803778
70. Cordero MD, de Miguel M, Carmona-Lopez I, Bonal P, Campa F, Moreno-Fernandez AM. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010; 31(2): 169-173.
71. Yilbrim T, Alp R. The role of oxidative stress in the relation between fibromyalgia and obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21(1): 20-29.
72. Tuzcu A, Baykara RA, Alışık M, Omma A, Acet GK, Dogan E, et al. Alteration of thiol-disulfide homeostasis in fibromyalgia syndrome. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2019; 62(1): 12-18. doi: 10.14712/18059694.2019.40
73. Akbas A, Inanir A, Benli I, Onder Y, Aydogan L. Evaluation of some antioxidant enzyme activities (SOD and GPX) and their polymorphisms (MnSOD2 Ala9Val, GPX1 Pro198Leu) in fibromyalgia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18(8): 1199-1203.
74. Caruso D, Masci I, Cipollone G, Palagini L. Insomnia and depressive symptoms during the menopausal transition: theoretical and therapeutic implications of a self-reinforcing feedback loop. *Maturitas*. 2019; 123: 78-81. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.02.007
75. Cai G-H, Theorell-Haglöw J, Janson C, Svartengren M, Elmståhl S, Lind L, et al. Insomnia symptoms and sleep duration and their combined effects in relation to associations with obesity and central obesity. *Sleep Med*. 2018; 46: 81-87. doi: 10.1016/j.sleep.2018.03.009
76. Litvin AY, Mikhailova OO, Elfimova EM, Chazova IE. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular events. *Consilium Medicum*. 2016; 18(1): 83-87. (In Russ.)
77. Rouleau CR, Toivonen K, Aggarwal S, Arena R, Campbell TS. The association between insomnia symptoms and cardiovascular risk factors in patients who complete outpatient cardiac rehabilitation. *Sleep Med*. 2017; 32: 201-207. doi: 10.1016/j.sleep.2017.01.005
78. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes: a state of the art review. *Chest*. 2017; 152(5): 1070-1086. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.009
79. Sen A, Opdahl S, Strand LB, Vatten LJ, Laugsand LE, Janszky I. Insomnia and the risk of breast cancer: The HUNT study. *Psychosom Med*. 2017; 79(4): 461-468. https://doi: 10.1097/PSY.0000000000000417
80. Andrade A, Bubu OM, Varga AW, Osorio RS. The relationship between obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2018; 64(Suppl 1): S255-S270. doi: 10.3233/JAD-179936

Сведения об авторах

Семёнова Наталья Викторовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: natkor_84@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6512-1335

Мадаева Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, руководитель Сомнологического центра, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: nightchild@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3423-7260

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

Information about the authors

Natalya V. Semenova – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: natkor_84@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6512-1335

Irina M. Madaeva – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Director of Somnological Centre, Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nightchild@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3423-7260

Lyubov I. Kolesnikova – Academician of RAS, Dr. Sc. (Med.), Professor, Scientific Director of Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, https://orcid.org/0000-0003-3354-2992

Статья получена: 20.01.2020. Статья принята: 07.02.2020. Статья опубликована: 26.02.2020.

Received: 20.01.2020. Accepted: 07.02.2020. Published: 26.02.2020.

Характеристика язв желудка, осложнённых кровотечениемАрхипова А.А.¹, Анищенко В.В.²

¹ ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21, Россия); ² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, Россия)

Автор, ответственный на переписку: Архипова Анна Александровна, e-mail: ierusalimova@gmail.com

Резюме

Обоснование. Доброкачественный характер язвы желудка, определённый при первичной видеоэзофагогастродуоденоскопии (ВЭГДС) в условиях кровотечения, либо в фазе неустойчивого гемостаза, не является постоянной характеристикой патологического процесса, так как большинство обследований заканчивается без мультифокальной биопсии в виду опасности рецидива геморрагии.

Цель исследования: при использовании рутинной браш-биопсии, морфологического и иммуногистохимического исследования оценить воспалительные изменения, регенераторные возможности периульцерарной области и прогнозировать малигнизацию в ближайшем постгеморрагическом периоде.

Методы. В материале представлены данные исследований (ВЭГДС, браш-биопсии, морфологического и иммуногистохимического исследований) 49 пациентов, госпитализированных в хирургическое отделение по экстренным показаниям с диагнозом «желудочно-кишечное кровотечение», с верификацией впоследствии желудочной язвы.

Критерии включения в анализ: состоявшееся кровотечение из язвы слизистой оболочки желудка, локализованной в антральном отделе или на малой кривизне, при низком риске рецидива кровотечения (Forrest 2C), наличие *Helicobacter pylori*.

Результаты. Браш-биопсия позволила в течение 2 дней после первой ВЭГДС установить доброкачественный характер язвенного поражения в 98 %. По данным морфологического исследования в 14,3 % была выявлена дисплазия в крае хронической язвы с началом регенерации. При наличии дисплазии отмечается выраженная реакция (+++) с ЦОГ-2 (×400) даже при язвенном дефекте размером до 1,0 см.

Заключение. С учётом полученные нами данных очевидно, что необходимо разработать строгий алгоритм динамического наблюдения пациентов с язвенными поражениями желудка, осложнённых кровотечением.

Ключевые слова: язва желудка, кровотечение, браш-биопсии, дисплазия, циклооксигеназа

Для цитирования: Архипова А.А., Анищенко В.В. Характеристика язв желудка, осложнённых кровотечениями. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 42-46. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.5

Characteristic of Stomach Ulcers, Complicated by BleedingArkhipova A.A.¹, Anischenko V.V.²

¹ Novosibirsk City Clinical Hospital No. 2 (Polzunova str. 2, Novosibirsk 1630051, Russian Federation); ² Novosibirsk State Medical University (Krasny Prospect 52, Novosibirsk 630091, Russian Federation)

Corresponding author: Anna A. Arkhipova, e-mail: ierusalimova@gmail.com

Abstract

Background. The benign nature of the gastric ulcer, determined during the initial video esophagogastroduodenoscopy (VEGD) in the presence of a hemorrhage or under the conditions of unstable hemostasis, is not a permanent characteristic of the pathological process, since most examinations do not include multifocal biopsy due to the danger of recurrent bleeding.

Objectives: to evaluate the inflammatory changes, regenerative abilities of the peri-ulcer area and to predict malignization in the nearest post-hemorrhagic period.

Methods. The work contains the examination data (VEGD, brush biopsy, morphological and immunohistochemical examinations) of 49 patients urgently admitted to the surgery with gastrointestinal bleeding, and further verification of gastric ulcer.

Entry criteria were bleeding of the ulcer in the gastric mucosa, located in the antrum or the lesser curve with low risk of recurrent bleeding (Forrest 2C), presence of *Helicobacter pylori*.

Results. Brush biopsy allowed determining the benign nature of ulcerative lesions in 98 % of the patients during the two-day period following the first VEGD. Morphological study revealed dysplasia at the edge of ulcerative lesion with first signs of regeneration in 14.3 % of the patients. In the presence of dysplasia, we noted a vibrant response (+++) with COX-2 (×400), even if the ulcerous defect was smaller than 1.0 cm.

Conclusion. Considering our results, it is necessary to develop a strict algorithm for dynamic follow-up of patients with gastric ulcers, complicated by bleeding.

Key words: gastric ulcer, hemorrhage, brush biopsy, dysplasia, cyclooxygenase

For citation: Arkhipova A.A., Anischenko V.V. Characteristic of Stomach Ulcers, Complicated by Bleeding. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 42-46. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.5

АКТУАЛЬНОСТЬ

Благодаря существующим международным (в том числе и российским) стандартам лечения язвенной болез-

ни с учётом инфицирования *Helicobacter pylori* (Hp) заболеваемость язвенной болезнью за последние 20 лет имеет положительную тенденцию к снижению [1], но при этом

остаётся достаточно серьёзной проблемой, особенно в разделе язвенных желудочных кровотечений, количество которых не уменьшается. По некоторым публикациям, имеющим большую популяционную статистику (Азия) с экстраполяцией, ежегодно данное заболевание выявляют у до 4 миллионов человек во всём мире [2]. Тенденцию к нарастанию язвенных поражений желудка, осложнённых кровотечением, связывают с частым и бесконтрольным приёмом нестероидных противовоспалительных средств, также с нарастанием возрастного ценза популяции идёт увеличение пула возрастных пациентов, получающих дезагрегантную терапию. Соблюдение клинических рекомендаций применения гастропротекторной терапии и современных методов эндоскопического гемостаза позволяет избежать экстренных и срочных хирургических вмешательств по поводу язвенных кровотечений [3, 4]. Нарушение протокола адекватной анти-Нр терапии приводит к рецидиву язвенной болезни в течение первого года до 70 % [5]. Доброкачественный характер язвы желудка, определённый при первичной видеоэзофагогастродуоденоскопии (ВЭГДС) в условиях кровотечения, либо в фазе неустойчивого гемостаза, не является постоянной характеристикой патологического процесса [6, 7], так как большинство обследований заканчивается без мультифокальной биопсии в виду опасности рецидива геморрагии. Рак желудка чаще всего встречается в возрасте от 50 до 70 лет и является кульминацией многоэтапного процесса, который включает атрофический гастрит, метаплазию и дисплазию, что характерно для кишечного типа рака желудка. Диффузный тип онкопроцесса развивается на фоне хронического воспаления, минуя промежуточные стадии атрофического гастрита и кишечной метаплазии [8]. Необходимо отметить, что не менее 80 % язв желудка локализуется на малой кривизне; как правило, к самым частым локализациям рака желудка относят антральный отдел и малую кривизну [9], т. е. наиболее опасные в плане кровотечения анатомические области. При отсутствии возможности получения патоморфологического заключения в условиях кровоточащей язвы, либо в фазе неустойчивого гемостаза желудочной язвы возникает необходимость дополнительных тестов дифференциальной диагностики. Связь между раком и хроническим воспалением существует на уровне цитокинов и медиаторов воспаления, например, циклооксигеназа (ЦОГ-2) катализирует превращение арахидоновой кислоты в простагландин и является мишенью нестероидных противовоспалительных средств, ЦОГ-2 стимулирует пролиферацию, ангиогенез и подавляет апоптоз [10]. Существует большое количество публикаций, описывающих повышение экспрессии ЦОГ-2 при раке желудка. Но при этом единичные публикации, описывающие роль ЦОГ-2 в хроническом воспалении и в промотинге канцерогенеза на примере хронической язвы желудка.

Наиболее безопасным методом взятия клеточного материала в условиях состоявшегося кровотечения, либо выполненного эндоскопического гемостаза является браш-биопсия.

В исследовании поставлена задача – при использовании рутинной браш-биопсии, морфологического и иммуногистохимического исследования оценить воспалительные изменения, регенераторные возможности периульцерарной области и прогнозирования малигнизации в ближайшем постгеморрагическом периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В материале представлены данные обследования 49 пациентов, госпитализированных в хирургическое отделение по экстренным показаниям с диагнозом «желудочно-кишечное кровотечение», с последующей верификацией желудочной язвы. Гендерное распределение поступивших: мужчин – 17 (34,7 %), женщин – 32 (65,3 %). При выполнении экстренной ВЭГДС язвенный дефект локализовался в 41 (83,7 %) случае в антральном отделе, у остальных ($n = 8$, 16,3 %) пациентов – в теле желудка на малой кривизне. Средние размеры дефекта – $1,3 \pm 0,5$ см. Состояние гемостаза на момент поступления у всех пациентов определено как Forrest 2C. Учитывая расположение язвенного дефекта в желудке при определённом риске выявления малигнизации и неустойчивом гемостазе мультифокальная биопсия расценивалась как фактор риска рецидива геморрагии, поэтому при ВЭГДС выполнялась браш-биопсия, которая позволяет за короткое время (2 дня) определить доброкачественный характер поражения. Браш-препараты окрашивались по Романовскому – Гимзе и микроскопировались. В 12 случаях (24,5 %) края язвенного дефекта обрабатывались методом аргонплазменной коагуляции на электрохирургическом аппарате BOWA ARC 350 (Германия).

После эндоскопического исследования все пациенты госпитализированы в хирургическое отделение, где они получали гемостатическую, инфузионную и гастропротекторную терапию.

Критерии включения в анализ: состоявшееся кровотечение из язвы слизистой оболочки желудка, локализованной в антральном отделе или на малой кривизне, при низком риске рецидива кровотечения (Forrest 2C) [3], наличие *Helicobacter pylori*.

После стабилизации гомеостаза, как правило на 4–5-е сутки, проводилась повторная эзофагогастродуоденоскопия со взятием биопсии (3–4 фрагмента из края язвенного дефекта) с выполнением уреазного теста на определение *Helicobacter pylori*.

Фрагменты слизистой оболочки желудка фиксировались в 10%-ном растворе формалина (забуференном), парафиновые срезы готовили по стандартной методике, окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологическое состояние слизистой оболочки желудка оценивали в соответствии с визуально-аналоговой шкалой Сиднейской системы.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) проводилось для определения экспрессии ЦОГ-2 (Thermo Fisher Scientific, США) по стандартной методике. Для идентификации реакции использован полимерный метод (Thermo Fisher Scientific, США), ядра клеток докрашивали гематоксилином Карацци. Количество позитивно окрашенных клеток определялось при 400-кратном увеличении, рассчитывался индекс метки (ИМ) с процентным отношением иммуногистохимически позитивных ядер к общему числу эпителиальных клеток в 10 случайно выбранных полях зрения. Использовалась балльная оценка реакции: от нуля до трёх – отрицательная, слабая (+), умеренная (++) , выраженная (+++).

Количественные значения представлялись в виде средней арифметической и средней ошибки ($M \pm m$), для оценки распределения изучаемых показателей был использован критерий Шапиро – Уилка, для оценки корреляции – коэффициент Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты цитологического исследования браш-препарата представлены в таблице 1.

В одном случае (2 %) цитологическое исследование дало положительный результат по злокачественному поражению, однако гистологическое заключение было отрицательным и его расценили как окончательный диагноз.

Гистологические заключения всех пациентов, включённых в исследование, представлены в таблице 2.

Для определения влияния НПВС на экспрессию ЦОГ-2 сформировано две группы пациентов – регулярно принимающие НПВС, и пациенты, отрицающие приём НПВС. Характеристика пациентов в подгруппах представлена в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что уровень экспрессии ЦОГ-2 зависит от размеров язвенного дефекта и наличия дисплазии. Для оценки корреляции использовали коэффициент Спирмена. Критическое значение $r = 0,365$ для

Распределение пациентов по результатам цитологического исследования

Таблица 1

Distribution of patients according to the results of cytological examination

Table 1

Цитологическое заключение	абс.	%
Скопление клеток в состоянии пролиферации	20	40,8
Скопление клеток покровно-язвенного эпителия с дегенеративными изменениями	9	18,4
Структура из клеток покровно-язвенного эпителия в состоянии пролиферации, встречаются скопления клеток с признаками кишечной метаплазии	7	14,3
Клетки покровно-язвенного эпителия с признаками пролиферации, с дегенеративными изменениями. Встречаются клетки с признаками кишечной метаплазии, а также дисплазией умеренной степени	5	10,2
Без атипии	7	14,3
Клетки покровно-язвенного эпителия, встречаются в небольшом количестве клетки подозрительные по раку	1	2

Распределение пациентов по результатам морфологического исследования

Таблица 2

Distribution of patients according to the results of morphological examination

Table 2

Морфологическое заключение	абс.	%
Острая язва с началом процессов эпителизации	6	12,2
Хроническая язва с началом регенерации	23	47
Хроническая язва, обострение	13	26,5
Хроническая язва с умеренной дисплазией и началом регенерации	5	10,2
Хроническая язва с тяжёлой дисплазией и началом регенерации	2	4,1
Всего	49	100

Распределение больных, принимающих НПВС и отрицающих приём НПВС

Таблица 3

Distribution of patients, taking NSAIDs and those denying taking NSAIDs

Table 3

Размеры язвенного дефекта по ВЭГДС	Гистологическое заключение	НПВС +		НПВС -	
		ИГХ	кол-во	ИГХ	кол-во
До 1,0 см	Острая язва с началом процессов эпителизации	слабая (+) реакция	1	слабая (+) реакция	3
До 1,0 см	Острая язва с началом процессов эпителизации	–	–	умеренная (++) реакция	2
До 1,0 см	Хроническая язва с началом регенерации	умеренная (++) реакция	3	умеренная (++) реакция	13
От 1,5 см	Хроническая язва с началом регенерации	выраженная (+++) реакция	1	выраженная (+++) реакция	6
До 1,0 см	Хроническая язва, обострение	умеренная (++) реакция	2	умеренная (++) реакция	3
От 2,0 см	Хроническая язва, обострение	выраженная (+++) реакция	1	выраженная (+++) реакция	7
До 1,5 см	Хроническая язва с умеренной дисплазией и началом регенерации	выраженная (+++) реакция	1	–	–
До 1,0 см	Хроническая язва с умеренной дисплазией и началом регенерации	–	–	выраженная (+++) реакция	4
До 1,0 см	Хроническая язва с тяжёлой дисплазией и началом регенерации	выраженная (+++) реакция	1	выраженная (+++) реакция	1

Примечание. «–» – случай отсутствует.

$p = 0,01$. Устанавливали влияние на результат ИГХ приёма НПВС, размеров язвенного дефекта и морфологической характеристики ($-0,053846, 0,726208, 0,434122$). Уровень экспрессии ЦОГ-2 не зависит от приёма НПВС, но зависит от размеров язвенного дефекта (более 1,5 см) и наличия дисплазии.

Согласно литературным данным, пациенты с установленным диагнозом «язва желудка» имеют высокий риск развития рака в течение 2 лет с момента установления диагноза [11]. Объяснения этому явлению нашла группа американских исследователей, которые на мышиной модели показали, что макроскопически регенерированный эпителий длительно имеет аномальное распределение клеток и дифференциально восприимчив к последующему повреждению [12]. Подтверждает эту гипотезу исследование китайских учёных, в которое вошло 513 пациентов с диагнозом «хроническая язва желудка». В изучаемой группе эндоскопическое и морфологическое исследование проводили через 2, 4, 8 недель, а затем один раз в год в течение 24 месяцев, динамическое наблюдение продолжалось во время и после завершения процесса рубцевания. Тогда как в контрольной группе выполнялось гистологическое исследование только биоптатов, полученных из края язвенного дефекта. В результате частота выявления озлокачествления в изучаемой группе составила 3,88 % (9/232), а в контрольной 1,07 % (3/281), при этом в 4 случаях рак желудка подтверждён при морфологическом исследовании биоптатов, полученных из рубцующейся язвы [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая полученные нами данные и данные литературы очевидно, что требуются дополнительные широкомасштабные контролируемые исследования хронических язв желудка. Также необходимо разработать строгий алгоритм динамического наблюдения пациентов с язвенными поражениями желудка, осложнённых кровотечением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leow AH, Lim YY, Liew WC, Goh KL. Time trends in upper gastrointestinal diseases and Helicobacter pylori infection in a multiracial Asian population – a 20-year experience over three time periods. *Aliment Pharmacol Therapeut.* 2016; 43(7): 831-837. doi: 10.1111/apt.13550
2. Chung KT, Shelat VG. Perforated peptic ulcer – an update. *World J Gastrointest Surg.* 2017; 9(1): 1-12. doi: 10.4240/wjgs.v9.i1.1
3. Корымасов Е.А., Мачехин П.В., Чернышев В.Н., Иванов С.А., Цветков Б.Ю., Биктагиров Ю.И., и др. *Клинический протокол диагностики и лечения язвенного гастроудоденального кровотечения в Самарской области.* Самара: Сам ГМУ; 2013.
4. Sinha R, Lockman KA, Church NI, Plevris JN, Hayes PC. The use of hemostatic spray as an adjunct to conventional hemostatic measures in high-risk nonvariceal upper GI bleeding (with video). *Gastrointest Endosc.* 2016; 84(6): 900-906.e3. doi: 10.1016/j.gie.2016.04.016
5. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 26(6): 40-54. doi: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39
6. Selinger CP, Cochrane R, Thanaraj S, Sainbury A, Subramanian V, Everett S. Gastric ulcers: malignancy yield and risk stratification for follow-up endoscopy. *Endosc Int Open.* 2016; 4(6): E709-714. doi: 10.1055/s-0042-106959
7. Roganovic B, Perisic N, Roganovic A. The usefulness of endoscopic ultrasonography in differentiation between benign and malignant gastric ulcer. *Vojnosanit Pregl.* 2016; 73(7): 657-662. doi: 10.2298/VSP150518046R
8. Isobe T, Hashimoto K, Kizaki J, Miyagi M, Aoyagi K, Koufuji K, et al. Characteristics and prognosis of gastric cancer in young patients. *Oncol Rep.* 2013; 30(1): 43-49. doi: 10.3892/or.2013.2467
9. Блок Б., Шахсаль Г., Шмидт Г. *Гастроскопия.* Перевод М.И. Секачева. 2-е изд. М.: МЕД пресс-информ; 2015.
10. Петров С.В. *Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека.* 4-е изд. Казань: Татмедиа, 2012.
11. Lee TY, Wang CB, Chen TT, Kuo KN, Wu MS, Lin JT, et al. A tool to predict risk for gastric cancer in patients with peptic ulcer disease on the basis of a nationwide cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(2): 287-293.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.043
12. Aihara E, Matthis AL, Karns RA, Engevik KA, Jiang P, Wang J, et al. Epithelial regeneration after gastric ulceration causes prolonged cell-type alterations. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016; 2(5): 625-647. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.00513
13. Wan JJ, Fei SJ, Lv SX, Han ST, Ma XG, Xu DS, et al. Role of gastroscopic biopsy of gastric ulcer margins and healed sites in the diagnosis of early gastric cancer: A clinical controlled study of 513 cases. *Oncol Lett.* 2018; 16(4): 4211-4218. doi: 10.3892/ol.2018.9156

REFERENCES

1. Leow AH, Lim YY, Liew WC, Goh KL. Time trends in upper gastrointestinal diseases and Helicobacter pylori infection in a multiracial Asian population – a 20-year experience over three time periods. *Aliment Pharmacol Therapeut.* 2016; 43(7): 831-837. doi: 10.1111/apt.13550
2. Chung KT, Shelat VG. Perforated peptic ulcer – an update. *World J Gastrointest Surg.* 2017; 9(1): 1-12. doi: 10.4240/wjgs.v9.i1.1
3. Korymasov EA, Machekhin PV, Chernyshev VN, Ivanov SA, Tsvetkov BYu, Biktairov UI, et al. *Clinical protocol for the diagnosis and treatment of ulcerative gastroduodenal bleeding in the Samara region.* Samara: Sam GMU; 2013. (In Russ.)
4. Sinha R, Lockman KA, Church NI, Plevris JN, Hayes PC. The use of hemostatic spray as an adjunct to conventional hemostatic measures in high-risk nonvariceal upper GI bleeding (with video). *Gastrointest Endosc.* 2016; 84(6): 900-906.e3. doi: 10.1016/j.gie.2016.04.016
5. Ivashkin VT, Sheptulin AA, Mayev IV, Baranskaya YeK, Trukhmanov AS, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2016; 26(6): 40-54. doi: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39 (In Russ.)
6. Selinger CP, Cochrane R, Thanaraj S, Sainbury A, Subramanian V, Everett S. Gastric ulcers: malignancy yield and risk stratification for follow-up endoscopy. *Endosc Int Open.* 2016; 4(6): E709-714. doi: 10.1055/s-0042-106959
7. Roganovic B, Perisic N, Roganovic A. The usefulness of endoscopic ultrasonography in differentiation between benign and malignant gastric ulcer. *Vojnosanit Pregl.* 2016; 73(7): 657-662. doi: 10.2298/VSP150518046R
8. Isobe T, Hashimoto K, Kizaki J, Miyagi M, Aoyagi K, Koufuji K, et al. Characteristics and prognosis of gastric cancer in young patients. *Oncol Rep.* 2013; 30(1): 43-49. doi: 10.3892/or.2013.2467
9. Block B, Schakhschal G, Schmidt H. *Gastroskopy.* Transl. MI Sekacheva. 2nd ed. Moscow: MED press-inform; 2015. (In Russ.)
10. Petrov SV. *Manual on immunohistochemical diagnostics of human tumor.* 4th edition. Kazan: Tatmedia, 2012. (In Russ.)
11. Lee TY, Wang CB, Chen TT, Kuo KN, Wu MS, Lin JT, et al. A tool to predict risk for gastric cancer in patients with peptic ulcer disease on the basis of a nationwide cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(2): 287-293.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.043
12. Aihara E, Matthis AL, Karns RA, Engevik KA, Jiang P, Wang J, et al. Epithelial regeneration after gastric ulceration causes prolonged cell-type alterations. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016; 2(5): 625-647. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.005

13. Wan JJ, Fei SJ, Lv SX, Han ST, Ma XG, Xu DS, et al. Role of gastroscopic biopsy of gastric ulcer margins and healed sites in the diagnosis of early gastric cancer: A clinical controlled study of 513 cases. *Oncol Lett.* 2018; 16(4): 4211-4218. doi: 10.3892/ol.2018.915

Сведения об авторах

Архипова Анна Александровна – кандидат медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», e-mail: ierusalimova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5653-2960>

Анищенко Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, e-mail: AVV1110@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1178-5205>

Information about the authors

Anna A. Arkhipova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Endoscopic Department, Novosibirsk City Clinical Hospital No. 2, e-mail: ierusalimova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5653-2960>

Vladimir V. Anischenko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery at the Faculty of Continuing Medical Education, Novosibirsk State Medical University, e-mail: AVV1110@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1178-5205>

Статья получена: 19.11.2019. Статья принята: 14.01.2020. Статья опубликована: 26.02.2020.

Received: 19.11.2019. Accepted: 14.01.2020. Published: 26.02.2020.

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.1.6

Изучение действия биологически активного соединения трис(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенилсульфанилацетата на рост бактерий *Listeria monocytogenes* и *Staphylococcus aureus*

Лукьянова С.В.¹, Гефан Н.Г.¹, Адамович С.Н.^{2,3}, Оборина Е.Н.^{2,3}, Хаптанова Н.М.¹, Кузнецов В.И.¹, Остяк А.С.¹, Косилко В.С.¹, Балахонов С.В.¹

¹ ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилисера, 78, Россия); ² ФГБУН Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского СО РАН (664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1, Россия); ³ Иркутский научный центр СО РАН (664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Лукьянова Светлана Владимировна, e-mail: svetalukyan@mail.ru

Резюме

Обоснование. Разработка питательных сред, обеспечивающих максимальную скорость роста возбудителей инфекционных болезней с сохранением их биологических свойств, является актуальной. Перспективным направлением в данной области представляется использование синтетических биостимуляторов роста микроорганизмов.

Цель исследования: изучить возможность усовершенствования питательных сред для культивирования листерий и стафилококков с помощью биологически активного соединения трис(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенилсульфанилацетата.

Материалы и методы. Объектами исследования служили: экспериментальная питательная среда для культивирования листерий сухая (СКЛ) для культивирования тест-штамма *Listeria monocytogenes* 766. В качестве среды-сравнения использовали коммерческую среду бульон Фразера, в который добавляли агар в концентрации 1,5 %. Тест-штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P (FDA 209-P) культивировали на мясо-пептонном агаре с 1%-ной глюкозой. В качестве стимулятора роста исследовали соединение трис(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенилсульфанилацетата в концентрации 10^{-4} вес. %. Контролем служила питательная среда без стимулятора. Специфическую активность питательных сред (показатель прорастания, чувствительность среды; скорость роста и культурально-морфологические свойства микроорганизмов) оценивали комплексом микробиологических методов.

Результаты. Исследования показали, что добавление стимулятора роста в питательные среды способствует росту колоний (на 10–50 %) и сокращает время их развития. При добавлении в питательную среду СКЛ стимулятора роста через 12 часов культивирования наблюдали начальный рост колоний тест-штамма *L. monocytogenes* 766 и через 6 часов культивирования на мясо-пептонном агаре с 1%-ной глюкозой тест-штамма *S. aureus* ATCC 6538-P.

Заключение. Добавление биостимулятора роста трис(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенилсульфанилацетата в концентрации 10^{-4} вес. % в питательную среду ускоряет рост листерий и стафилококков, позволяет сократить время выдачи результата анализа.

Ключевые слова: культивирование, микроорганизмы, питательная среда, стимуляторы роста, протраны, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*

Для цитирования: Лукьянова С.В., Гефан Н.Г., Адамович С.Н., Оборина Е.Н., Хаптанова Н.М., Кузнецов В.И., Остяк А.С., Косилко В.С., Балахонов С.В. Изучение действия биологически активного соединения трис(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенилсульфанилацетата на рост бактерий *Listeria monocytogenes* и *Staphylococcus aureus*. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 47-53. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.6

Study of the Effect of a Biologically Active Compound Tris(2-hydroxyethyl)ammonium 4-Chlorophenylsulfanylacetate on the Growth of *Listeria monocytogenes* and *Staphylococcus aureus*

Lukyanova S.V.¹, Gefan N.G.¹, Adamovich S.N.^{2,3}, Oborina E.N.^{2,3}, Khaptanova N.M.¹, Kuznetsov V.I.¹, Ostyak A.S.¹, Kosilko V.S.¹, Balakhonov S.V.¹

¹ Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor (ul. Trilissera 78, Irkutsk 664047, Russian Federation); ² A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS (ul. Favorskogo 1, Irkutsk 664033, Russian Federation); ³ Irkutsk Scientific Center SB RAS (ul. Favorskogo 1, Irkutsk 664033, Russian Federation)

Corresponding author: Svetlana V. Lukyanova, e-mail: svetalukyan@mail.ru

Abstract

Background. Development of nutrient media ensuring the maximum growth rate of pathogens of dangerous infectious diseases while preserving their biological properties is extremely important. A promising direction in this area seems to be the use of synthetic microbial growth biostimulants.

The aim of the work is to study the possibility of improving nutrient media for the cultivation of *Listeria* and *Staphylococcus* using a biologically active compound tris(2-hydroxyethyl)ammonium 4-chlorophenylsulfanylacetate.

Materials and methods. The object of the study was experimental nutrient medium for the cultivation of *Listeria* used for the culturing of the test strain *Listeria monocytogenes* 766. As a comparison medium, commercial medium Fraser broth to which agar was added at a concentration of 1.5 %, was used. The test strain *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P (FDA 209-P) was cultivated on meat-peptone agar with 1% glucose. The compound tris(2-hydroxyethyl)ammonium (4-chlorophenyl)sulfanylacetate at a concentration of 10^{-4} wt. % was studied as a growth stimulator. A nutrient medium without a stimulant served as a control. The specific activity of nutrient media (germination rate, medium sensitivity, growth rate and stability of the main biological properties of microorganisms) was evaluated by the microbiological method.

Results. Studies have shown that the addition of a growth stimulator to nutrient media contributes to the growth of colonies (by 10–50 %) and a decrease in the time of their development. When growth stimulator was added to the nutrient medium for the cultivation of *Listeria*, the initial growth of colonies of the *L. monocytogenes* 766 test strain after 12 hours of cultivation and growth of colonies of the test strain *S. aureus* ATCC 6538-P after 6 hours of cultivation on the meat-peptone agar with 1% glucose was observed.

Conclusion. Thus, the addition of a growth biostimulator tris(2-hydroxyethyl)ammonium 4-chlorophenylsulfanylacetate at a concentration of 10^{-4} wt. % in the nutrient medium accelerates the growth of *Listeria* and *Staphylococcus*, allows to reduce the time of issuance of the analysis result in half.

Key words: cultivation, microorganism, nutrient medium, growth stimulant, protathrane, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*

For citation: Lukyanova S.V., Gefan N.G., Adamovich S.N., Oborina E.N., Khaptanova N.M., Kuznetsov V.I., Ostyak A.S., Kosilko V.S., Balakhonov S.V. Study of the Effect of a Biologically Active Compound Tris(2-hydroxyethyl)ammonium 4-chlorophenylsulfanylacetate on the Growth of *Listeria monocytogenes* and *Staphylococcus aureus*. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 47-53. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.6

ВВЕДЕНИЕ

Возбудитель опасной бактериальной инфекции листериоз – *Listeria monocytogenes* – способен вызывать вспышки заболеваний у людей и животных. Заражение в основном происходит при употреблении в пищу инфицированных продуктов животного и растительного происхождения [1–3]. Возрастает роль листерий в перинатальной и неонатальной патологии, что характеризуется тяжестью течения и высокой летальностью [4–6].

Возбудитель *Staphylococcus aureus* относится к условно-патогенным бактериям, которые могут вызвать широкий спектр заболеваний – от лёгких кожных до смертельно опасных болезней (пневмония, менингит, сепсис и др.) [7].

В настоящее время для культивирования листерий и стафилококков применяются питательные среды, на которых длительность выращивания составляет 24–48 часов [8]. В связи с этим оптимизация питательных сред, позволяющая сократить время культивирования *L. monocytogenes* и *S. aureus*, является актуальной задачей исследований. Перспективным направлением в данной области представляется использование биостимуляторов роста микроорганизмов. Используемые в настоящее время в России и за рубежом при культивировании микроорганизмов природные стимуляторы дефицитны и дороги. Разработка синтетических стимуляторов для добавления в питательные среды позволит сократить применение дорогостоящих компонентов. Эффективность новых химических стимуляторов при культивировании возбудителей инфекционных заболеваний изучена недостаточно.

В Иркутском институте химии имени А.Е. Фаворского СО РАН на основе биогеенных аминспиртов (триэтанолamina и др.) и биологически активных (гет)арилхалькогенилуксусных кислот синтезирован ряд трис(2-гидроксиэтил)аммоний (гет)арилхалькогенилацетатов общей формулы $ArYCH_2CO_2^-HN^+(CH_2CH_2OH)_3$, названных «Протатраны». Среди протатранов выявлены нетоксичные ($LD_{50} = 1300–6000$ мг/кг для белых мышей) вещества, перспективные для сельского хозяйства, ме-

дицины, клинической микробиологии и биотехнологии с антиоксидантным, иммунотропным, антиаллергенным, противораковым, антиметастатическим, защитным, рост- и ферментстимулирующим действием. Соединения данного класса проявляют активность в микроконцентрациях ($10^{-4}–10^{-10}$ вес. %), имеют постоянный состав и легкодоступны благодаря разработанным химическим методам синтеза [9–11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможность усовершенствования питательных сред для культивирования листерий и стафилококков с помощью биологически активного соединения трис(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенилсульфанилацетата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали тест-штаммы *L. monocytogenes* 766 и *S. aureus* ATCC 6538-P (FDA 209-P) (коллекция музея живых культур ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора). Штаммы до включения в опыты хранились в лиофилизированном состоянии, обладали характерными для представителей соответствующего вида культурально-морфологическими и биологическими свойствами.

Для получения микробной взвеси тест-штаммы *L. monocytogenes* 766 и *S. aureus* ATCC 6538-P со среды хранения высевали в пробирки с мясо-пептонным бульоном (МПБ) с 1%-ной глюкозой (рН 7,3 ± 0,1) (ГОСТ 10444.1 пункт 5.12) и среду № 8 [12] соответственно, инкубировали 24 часа при (37 ± 1) °С, пересевали на чашки мясо-пептонного агара (МПА) с 1% глюкозой (далее по тексту среда № 1) (рН 7,3 ± 0,1; ГОСТ 10444.1 пункт 5.12). После инкубации в течение суток при температуре (37 ± 1) °С культуру штамма смывали с поверхности агара стерильным 0,9% раствором натрия хлорида (NaCl; рН 7,2 ± 0,1), доводили концентрацию микробной взвеси до 10 МЕ по стандартному образцу мутности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (ОСО 42-28-85П) соответствующего года выпуска, эквивалентную 1×10^9 микробных клеток. Из

полученной суспензии готовили 10-кратные разведения (10^{-3} – 10^{-8}) путём последовательного переноса 0,5 мл взвеси культуры в пробирки с 4,5 мл стерильного 0,9% раствора NaCl, заседали по 0,1 мл взвеси культуры из разведений 10^{-6} и 10^{-7} по три повторности на чашки Петри с питательной средой. Взвесь равномерно распределяли по поверхности агаровой пластинки.

Объектами исследования служили: экспериментальная питательная среда для культивирования листерий сухая (СКЛ) (рН 7,5 ± 0,1) [13], производства ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора для культивирования тест-штамма *L. monocytogenes* 766. В качестве среды сравнения использовали коммерческую среду «Основа бульона обогащения для листерий» – бульон Фразера (HalfFraser broth, HiMedia, Индия), в который добавляли агар в концентрации 1,5 % (АФ; рН 7,2 ± 0,2). Тест-штамм *S. aureus* ATCC 6538-Р культивировали на МПА с 1% глюкозой (ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора). В качестве стимулятора роста исследовали трис(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенилсульфанилацетата (СР). Контролем служила питательная среда без стимулятора. Просмотр чашек с посевами производили через 3, 6, 9, 12, 24, 36 и 48 часов инкубации при температуре (37 ± 1) °С. Специфическую активность питательных сред (показатель прорастания, чувствительность среды; скорость роста и культурально-морфологические свойства микроорганизмов) оценивали комплексом микробиологических методов в соответствии с требованиями МУК 4.2.2316-08 «Методы контроля бактериологических питательных сред».

Раствор препарата СР готовили по следующей методике: растворяли 0,1 г препарата в 100,0 мл дистиллированной воды, получая 0,1% раствор (матричный), стерилизовали фильтрованием. Затем по 0,1 мл матричного раствора СР добавляли на 100,0 мл стерилизованной питательной среды, получая концентрацию 10^{-4} вес. %.

Полученные результаты обрабатывали статистически стандартными методами с применением пакета программ Microsoft Excel (2007). Полученные данные выражали в виде среднего арифметического (*M*) и стандартного отклонения (*s*). Различия принимали как достоверные при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В предварительных опытах для определения оптимальной концентрации стимулятора роста микроорганизмов, при которой происходит увеличение количества колоний, исследовали несколько видов протатранов в концентрации 10^{-4} , 10^{-5} и 10^{-6} вес. %. Оптимальные результаты были получены с протатраном трис(2-гидроксиэтил) аммоний 4-хлорфенилсульфанилацетата при концентрации образца 10^{-4} вес. %.

Результаты изучения биологических свойств питательной среды СКЛ и агара Фразера при культивировании *L. monocytogenes* 766 показали, что трис(2-гидроксиэтил) аммоний 4-хлорфенилсульфанилацетата в концентрации 10^{-4} вес. % обладает ростстимулирующим эффектом при добавлении в питательные среды (табл. 1).

В первые 12 часов от начала эксперимента роста культуры *L. monocytogenes* 766 на АФ и СКЛ не наблюдалось. В течение указанного времени появление колоний *L. monocytogenes* 766 на питательной среде СКЛ имело место только при использовании стимулятора роста – отмечался росинчатый рост колоний в 100,0 % случаев.

Через 24 часов культивирования наблюдали формирование типичных легко дифференцируемых колоний на всех чашках с питательной средой. По количеству и диаметру выросших колоний питательная среда СКЛ с добавкой стимулятора роста незначительно превосходила контроль ($p < 0,05$), диаметр колоний увеличился в среднем на 0,3 мм (рис. 1).

Показатель чувствительности питательной среды АФ был ниже по сравнению с СКЛ, на которой при по-

Исследование ростовых свойств питательных сред при культивировании *L. monocytogenes* 766 (*M* ± *s*)

Таблица 1

Study of growth properties of the nutrient media during *L. monocytogenes* 766 cultivation (*M* ± *s*)

Table 1

Питательная среда	Показатель прорастания, %	Количество колоний, выросших из разведения 10^{-7} м.к.	Морфология колоний	Скорость роста, ч
АФ	40,7 ± 0,9 d = 1,0	4,0 ± 0,8 d = 1,2–1,5	Колонии круглые, выпуклые с ровным краем, серо-зелёного цвета, полупрозрачные, среда по краям колонии окрашивается в чёрный цвет.	24
	40,7 ± 0,9 d = 2,0	4,0 ± 0,8 d = 2,0–2,2		48
АФ + СР	46,3 ± 4,8* d = 1,0–1,2	5,7 ± 0,5* d = 1,3–1,5	Колонии круглые, выпуклые с ровным краем, серо-зелёного цвета, полупрозрачные, среда по краям колонии окрашивается в чёрный цвет.	24
	51,7 ± 4,5* d = 2,3	6,3 ± 0,9* d = 2,3–2,5		48
СКЛ	49,0 ± 4,6 d = 1,0–1,5	6,0 ± 0,8 d = 1,5–2,0	Колонии круглые, выпуклые с ровным краем, серо-голубого цвета, полупрозрачные, гладкие, структура однородная, консистенция слизистая.	24
	49,0 ± 4,6 d = 2,5–3,0	6,0 ± 0,8 d = 3,0		48
	d < 1,0	d < 1,0	Росинчатый рост. Очень мелкие колонии.	12
СКЛ + СР	55,0 ± 4,6* d = 1,5–2,0	7,3 ± 1,3* d = 2,0–2,5	Колонии круглые, выпуклые с ровным краем, серо-голубого цвета, полупрозрачные, гладкие, структура однородная, консистенция слизистая.	24
	55,0 ± 4,6* d = 2,5–3,0	7,3 ± 1,3* d = 3,0–3,5		48

Примечание. d – диаметр колоний, мм; * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем в контроле.

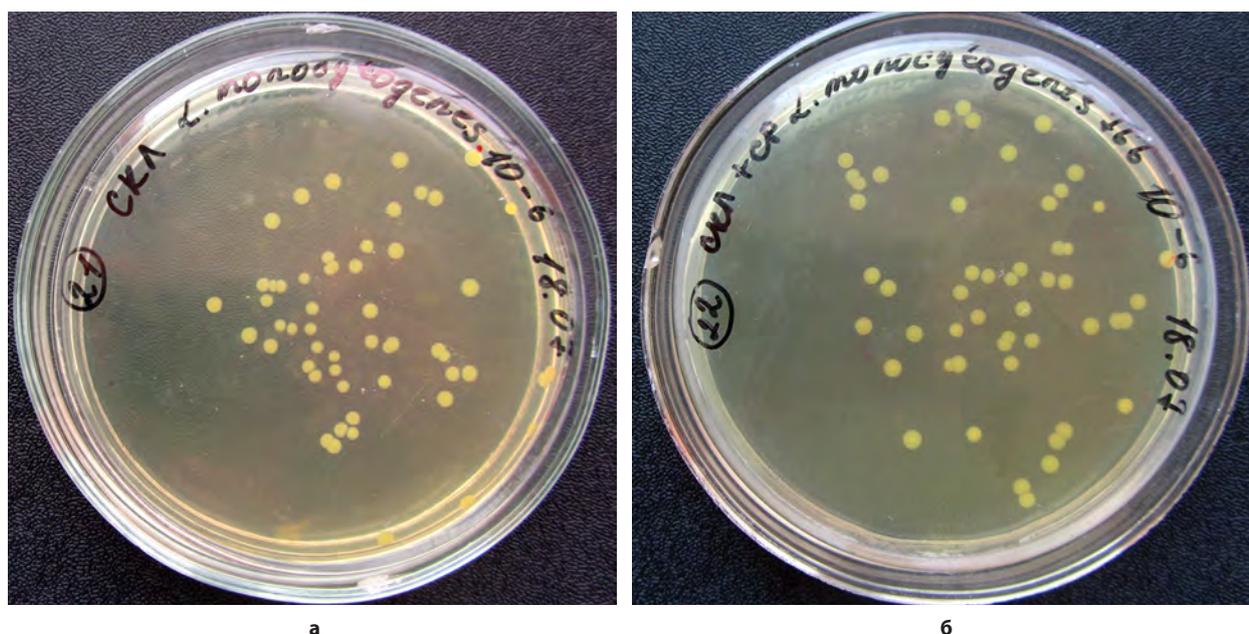


Рис. 1. Ростовые свойства *L. monocytogenes* 766 при культивировании на СКЛ (а) и на СКЛ со стимулятором роста (б) через 48 часов.
Fig. 1. Growth properties of *L. monocytogenes* 766 cultivated on the nutrient medium (a) and on the nutrient medium with growth stimulant (b) after 48 hours of culturing.

Таблица 2

Изучение ростовых свойств питательной среды № 1 при культивировании *S. aureus* ATCC 6538-P ($M \pm s$)

Table 2

Study of growth properties of the nutrient medium No. 1 during *S. aureus* ATCC 6538-P cultivation ($M \pm s$)

Питательная среда	Показатель прорастания, %	Количество колоний, выросших из разведения 10^{-7} м.к.	Морфология колоний	Скорость роста, ч
Среда № 1	$21,3 \pm 2,1$ d = 1,0	$3,3 \pm 0,5$ d = 1,0	Мелкие колонии золотисто-жёлтого цвета	12
	$22,7 \pm 1,2$ d = 1,0–1,3	$3,3 \pm 0,5$ d = 1,5–1,7	Золотисто-жёлтые слегка выпуклые, с ровным краем колонии, непрозрачные, блестящие	24
	$22,7 \pm 1,2$ d = 3,0	$3,3 \pm 0,5$ d = 3,5–4		48
	d < 1,0	Нет роста	Росинчатый рост. Очень мелкие колонии	6
	d < 1,0	Нет роста	Росинчатый рост. Очень мелкие колонии	9
Среда № 1 + СР	$32,6 \pm 2,5$ d = 1,0–1,3	$6,3 \pm 1,2^*$ d = 1,5		12
	$34,3 \pm 1,7^*$ d = 1,5–2,5	$7,6 \pm 2,4^*$ d = 2,0–2,5	Золотисто-жёлтые слегка выпуклые, с ровным краем колонии, непрозрачные, блестящие	24
	$34,3 \pm 1,7^*$ d = 3,5–4,0	$8,3 \pm 2,0^*$ d = 4,0–5,0		48

Примечание. d – диаметр колоний, мм; * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем в контроле.

севе культуры *L. monocytogenes* 766 из разведения 10^{-7} на всех засеянных чашках через 24 часов инкубации при температуре $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ наблюдали рост не менее пяти круглых выпуклых влажных колоний серо-голубого цвета с ровным краем, диаметром 1,5–2,5 мм, что соответствует требованиям контрольных показателей ГОСТ 32031-2012. Только при добавлении к АФ стимулятора роста показатели прорастания и чувствительности питательной среды приближались к значениям СКЛ. По количеству и диаметру выросших колоний микроорганизмов *L. monocytogenes* 766 агар Фразера со стимулятором роста превосходил контроль ($p < 0,05$) (табл. 1).

Проведённые исследования показали, что добавление биологически активного соединения трис(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенилсульфанилацетата при концентрации образца 10^{-4} вес. % как в среду АФ, так

и в среду СКЛ улучшает их биологические показатели. Разработанная нами экспериментальная среда СКЛ не уступала по своим качественным показателям коммерческой питательной среде агару Фразера.

В таблице 2 представлены результаты изучения биологических свойств питательной среды № 1 при культивировании *S. aureus* ATCC 6538-P как без добавления, так и с добавлением стимулятора роста.

Из данных, представленных в таблице 2, видны значительные различия во всхожести штамма *S. aureus* ATCC 6538-P на среде со стимулятором роста, а также на контрольной среде № 1. При посеве исследуемой культуры на среду № 1 без стимулятора роста (контроль) через 6 и 9 часов роста не отмечалось, и только через 12 часов наблюдали формирование мелких колоний диаметром 1,0 мм на всех чашках.

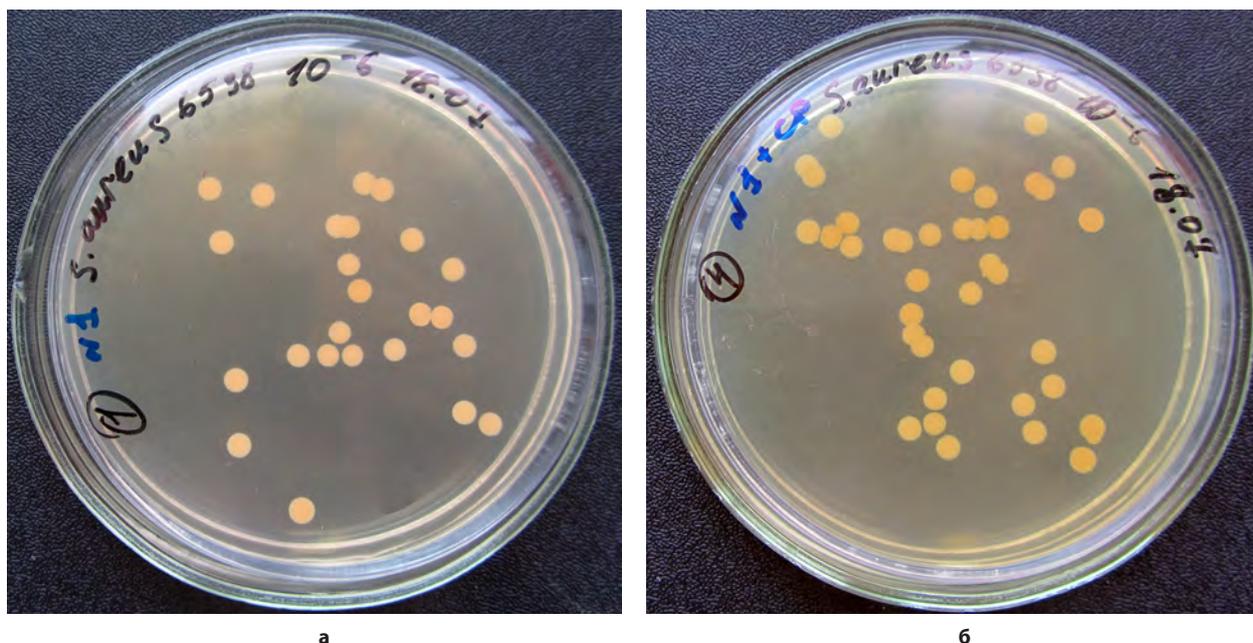


Рис. 2. Ростковые свойства *S. aureus* ATCC 6538-P при культивировании на среде № 1 (а) и на среде № 1 со стимулятором роста (б) через 48 часов.

Fig. 2. Growth properties of *S. aureus* ATCC 6538-P cultivated on the medium No. 1 (а) and medium No. 1 with growth stimulant (б) after 48 hours of culturing.

При высеве культуры *S. aureus* ATCC 6538-P из разведения 10^{-6} на среде № 1 с добавкой СР уже через 6 часов культивирования наблюдали росинчатый рост колоний в 30 % случаев, через 9 часов – на всех чашках с питательной средой. Через 12 часов культивирования размер колоний стал пригоден для визуального подсчёта, рост в виде изолированных единичных колоний жёлтого цвета диаметром 1,0–1,5 мм. Вместе с тем время роста микроорганизма на средах для культивирования стафилококков без добавления стимулятора составляет 18–20 часов. Через 24 часов и 48 часов культивирования *S. aureus* ATCC 6538-P число колоний на среде с добавкой СР увеличилось в среднем на 10 % по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Также отмечалось увеличение диаметра колоний (рис. 2).

Питательная среда № 1 с добавкой стимулятора роста обладала наибольшей чувствительностью по сравнению с контролем. При посеве культуры *S. aureus* ATCC 6538-P из разведения 10^{-7} на всех засеянных чашках через 12 часов инкубации при температуре $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ наблюдали рост не менее пяти колоний золотисто-жёлтого цвета с ровным краем, диаметром 1,5 мм. По количеству выросших колоний, питательная среда № 1 с добавкой СР, превосходила контроль в среднем на 50 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые был исследован протатран трис(2-гидроксиэтил)аммоний 4-хлорфенилсульфанилацетата в качестве стимулятора роста патогенных листерий и стафилококков. Внесение стимулятора роста в концентрации 10^{-4} вес. % в стандартные и экспериментальные питательные среды для культивирования штаммов *L. monocytogenes* 766 и *S. aureus* ATCC 6538-P способствует увеличению количества и размера колоний в среднем на 10–50 % и сокращает время их развития. Преимуществом стимулятора протатран трис(2-гидроксиэтил)аммоний

4-хлорфенилсульфанилацетата является его доступность, низкая стоимость, хорошая растворимость в воде, устойчивость при хранении, нетоксичность, эффективность в низких концентрациях. Полученные данные позволяют обосновать необходимость дальнейших исследований действия протатранов на рост возбудителей инфекционных болезней.

Благодарность

Синтез и установление структуры биологически активных протатранов был осуществлён в соответствии с государственным контрактом (АААА-А16-116112510004-0), с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН. Работа выполнена в рамках Интеграционной программы Иркутского научного центра СО РАН «Фундаментальные исследования и прорывные технологии как основа опережающего развития Байкальского региона и его межрегиональных связей».

Источник финансирования

Исследования, связанные с синтезом и установлением структуры биологически активных протатранов, выполнены при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Иркутской области в рамках научного проекта № 20-43-380001.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ибрагимов М.А. Современные аспекты листериозной инфекции (обзор литературы). *Вестник АГИУВ*. 2016; (1): 84-91.
2. 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

3. Газиумарова Л.Д., Титов Л.П., Левшина Н.Н., Богущ А.А., Стрижак И.В., Рогачева Т.А. и др. Испытание новых питательных сред для накопления и выделения листерий с целью микробиологического мониторинга. *Медицина*. 2014; (3): 57-61.

4. Тартаковский И.С. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2000; 2(2): 20-30.

5. Фризе К., Кахель В. *Инфекционные заболевания беременных и новорожденных*. М.: Медицина; 2003.

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

7. Nichols RL. Preventing surgical site infections. *Clinical Medicine, Research*: 2004; 2(2): 115-118. doi: 10.3121/cmr.2.2.115

8. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н. (ред.) *Руководство по медицинской микробиологии*. М.: БИНОМ. 2013.

9. Mirskova AN, Adamovich SN, Mirskov RG, Voronkov MG. Pharmacologically active salts and ionic liquids based on 2-hydroxyethylamines, arylchalcogenylacetic acids, and essential metals. *Russian Chemical Bulletin*. 2014; 63(9): 1869-1883. doi: 10.1007/s11172-014-0679-3

10. Adamovich SN. New atranes and similar ionic complexes. Synthesis, structure, properties. *Appl Organomet Chem*. 2019; 33(7): e4940. doi: 10.1002/aoc.4940

11. Мирскова А.Н., Адамович С.Н., Виноградов Е.Я., Мирсков Р.Г. Стимуляторы роста менингококка для диагностики менингита на основе солей 2-гидроксиалкиламинов. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2012; (5-1): 276-280.

12. Поляк М.С., Сухаревич В.И., Сухаревич М.Э. *Питательные среды для медицинской микробиологии*. СПб.; 2003.

13. Хаптанова Н.М., Андреевская Н.М., Лукьянова С.В., Кузнецов В.И., Коновалова Ж.А., Михайлова В.А. и др. Изучение физико-химических и биологических свойств питательной среды для культивирования листерий. *Актуальные проблемы болезней, общих для человека и животных. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции, Ставрополь, 24-25 апреля 2019 г.* Ставрополь; 2019: 291-292.

REFERENCES

1. Ibragimova MA. Modern aspects of listerious infection (literature review). *Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachej*. 2016; (1): 84-91. (In Russ.)

2. 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

3. Gaziumarova LD, Titov LP, Levshina NN, Bogush AA, Strizhak IV, Rogacheva TA, et al. Testing new nutrient media for accumulating and isolating listeria for microbiological monitoring. *Medsina*. 2014; (3): 57-61. (In Russ.)

4. Tartakovskij IS. Listeria: role in human infectious pathology and laboratory diagnostics. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2000; 2(2): 20-30. (In Russ.)

5. Frize K, Kahel V. *Infectious diseases of pregnant and newborn*. Moscow: Medicine; 2003. (In Russ.)

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

7. Nichols RL. Preventing surgical site infections. *Clinical Medicine, Research*. 2004; 2(2): 115-118. doi: 10.3121/cmr.2.2.115

8. Labinskaia AS, Kostyukova NN (eds). *Manual of Medical Microbiology*. Moscow: BINOM; 2013. (In Russ.)

9. Mirskova AN, Adamovich SN, Mirskov RG, Voronkov MG. Pharmacologically active salts and ionic liquids based on 2-hydroxyethylamines, arylchalcogenylacetic acids, and essential metals. *Russian Chemical Bulletin*. 2014; 63(9): 1869-1883. doi: 10.1007/s11172-014-0679-3

10. Adamovich SN. New atranes and similar ionic complexes. Synthesis, structure, properties. *Appl Organomet Chem*. 2019; 33(7): e4940. doi: 10.1002/aoc.4940

11. Mirskova AN, Adamovich SN, Vinogradov EYa, Mirskov RG. Meningococcus growth stimulators for meningitis diagnostics based on 2-hydroxylalkylamine salts. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS*. 2012; (5-1): 276-280. (In Russ.)

12. Polyak MS, Sukharevich VI, Sukharevich ME. *Growth media for medical microbiology*. St. Petersburg; 2003. (In Russ.)

13. Khaptanova NM, Andreevskaya NM, Lukyanova SV, Kuznetsov VI, Konovalova JA, Mikhailova VA, et al. Study of the physicochemical and biological properties of the cultural medium for the cultivation of listerias. *Aktual'nye problemy bolezney, obshchikh dlya cheloveka i zhivotnykh. Materialy III Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Stavropol', 24-25 aprelya 2019 g.* Stavropol; 2019: 291-292. (In Russ.)

Сведения об авторах

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

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>

Адамович Сергей Николаевич – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, e-mail: mir@iriioch.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1276-924X>

Оборина Елизавета Николаевна – кандидат химических наук, научный сотрудник, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, e-mail: mir@iriioch.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2357-3843>

Кузнецов Владимир Ильич – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией лаборатории питательных сред, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2089-1771>

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>

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>

Косилко Варвара Сергеевна – врач-бактериолог лаборатории питательных сред, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

Балахонов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Information about the authors

Svetlana V. Lukyanova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Cultural Media, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, e-mail: svetlulkyan@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3687-1273>

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

Sergey N. Adamovich – Dr. Sc. (Chem.), Leading Research Officer, A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS, e-mail: mir@irioc.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1276-924X>

Elizaveta N. Oborina – Cand. Sc. (Chem.), Research Officer, A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS, e-mail: mir@irioc.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2357-3843>

Vladimir I. Kuznetsov – Cand. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Cultural Media, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2089-1771>

Natal'ya M. Khaptanova – Junior Research Officer at the Laboratory of Cultural Media, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, e-mail: Khaptnat@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8520-4720>

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

Varvara S. Kosilko – Bacteriologist at the Laboratory of Cultural Media, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

Sergey V. Balakhonov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Вклад авторов

Лукьянова С.В. – планирование эксперимента, учёт и анализ результатов, написание статьи, оформление сопроводительных документов.

Гефан Н.Г. – планирование и проведение части эксперимента, редактирование статьи.

Адамович С.Н. – синтез и установление структуры биологически активных протатранов; написание части статьи.

Оборина Е.Н. – синтез биологически активных протатранов.

Хаптанова Н.М. – планирование эксперимента, учёт результатов.

Кузнецов В.И. – редактирование статьи.

Остьяк А.С. – проведение части эксперимента, написание части статьи.

Косилко В.С. – приготовление питательных сред.

Балахонov С.В. – планирование научно-исследовательской работы, редактирование статьи.

Статья получена: 19.08.2019. Статья принята: 14.12.2019. Статья опубликована: 26.02.2020.

Received: 19.08.2019. Accepted: 14.12.2019. Published: 26.02.2020.

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.1.8

Образ собственного тела, чувство одиночества и качества жизни у онкогинекологических пациентов

Овчинников А.А., Султанова А.Н., Сычева Т.Ю., Акимова С.В., Тагильцева Е.В., Савинкова Н.А.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Султанова Аклима Накиповна, e-mail: sultanova.aklima@yandex.ru

Резюме

Цель: изучить психическое состояние онкогинекологических пациентов, отношение к имеющемуся заболеванию и качество жизни.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе Городской клинической больницы № 1 г. Новосибирска. Основная группа (17 женщин в возрасте от 29 до 60 лет) включала пациенток с онкологическими заболеваниями наружных женских половых органов, раком яичников, матки; в группу сравнения вошли 20 человек в возрасте от 29 до 63 лет без онкологического заболевания в анамнезе.

Результаты. У онкогинекологических пациентов более выражена неудовлетворённость собственным телом; они искажённо воспринимают своё тело, что может быть обусловлено особенностями заболевания и спецификой лечения. У данной категории пациентов более выражено субъективное ощущение одиночества, однако оно находится в верхней границе нормы, что может означать факт погружения в себя, в свои переживания, а также ощущение чего-то утраченного в своём внутреннем мире. У онкогинекологических пациентов выявлен средний уровень качества жизни и низкие показатели психического компонента здоровья, что свидетельствует о сниженном функционировании и о значительном влиянии физического и эмоционального состояния пациента на его повседневную деятельность.

Заключение. Психическое состояние онкологического пациента, его способность противостоять стрессу, его отношение к имеющемуся заболеванию влияют на процесс лечения и дальнейшее качество жизни.

Ключевые слова: онкологические заболевания, образ тела, качество жизни, чувство одиночества

Для цитирования: Овчинников А.А., Султанова А.Н., Сычева Т.Ю., Акимова С.В., Тагильцева Е.В., Савинкова Н.А. Образ собственного тела, чувство одиночества и качества жизни у онкогинекологических пациентов. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 54-59. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.8

Image of Your Own Body, Sense of Isolation and Quality of Life in Patients with Gynecological Cancers

Ovchinnikov A.A., Sultanova A.N., Sycheva T.Yu., Akimova S.V., Tagiltseva E.V., Savinkova N.A.

Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation (Krasny Prospect 52, 630091 Novosibirsk, Russian Federation)

Corresponding author: Aklima N. Sultanova, e-mail: sultanova.aklima@yandex.ru

Abstract

Aim: to study mental state of gynecological oncological patients, their attitude to the existing disease and quality of life.

Material and methods. The study was conducted on the basis of the City Clinical Hospital No. 1 of Novosibirsk. The main group (17 women aged 29 to 60 years) included patients with ovarian cancer, cancer of the external female genital organs, and uterine cancer; the comparison group was comprised of 20 people aged 29 to 63 years without a history of cancer.

Results. In gynecological oncological patients, dissatisfaction with their own bodies is more pronounced; they perceive their body distorted, which may be due to the characteristics of the disease and the specifics of treatment. Patients with gynecological cancers have a more pronounced subjective feeling of loneliness, but it is at the upper limit of the norm, which may mean the fact that these patients turn in upon themselves, in their experiences, as well as the feeling of something lost in their inner world. Patients with gynecological cancers showed an average level of quality of life and low indicators of the mental component of health, which indicates reduced functioning and a significant effect of the patient's physical and emotional state on daily activities.

Conclusion. The mental state of the cancer patient, his ability to withstand stress, his attitude to the existing disease affect the treatment process and further quality of life.

Key words: oncological diseases, body image, quality of life, feeling of loneliness

For citation: Ovchinnikov A.A., Sultanova A.N., Sycheva T.Yu., Akimova S.V., Tagiltseva E.V., Savinkova N.A. Image of Your Own Body, Sense of Isolation and Quality of Life in Patients with Gynecological Cancers. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 54-59. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.8

АКТУАЛЬНОСТЬ

Онкогинекологические заболевания у женщин детородного возраста имеют высокую распространённость, что влияет на качество жизни женщин репродуктивного возраста, т. к. у многих наблюдаются аномальное кровотечение, боли в области таза, усталость, ограничение активности и проблемы с мочеиспусканием и кишечником [1, 2]. В зарубежных источниках последних лет приводятся данные, подтверждающие расовое неравенство в распространённости и заболеваемости онкогинекологическими заболеваниями женщин, однако этиопатогенез данного феномена недостаточно изучен [3, 4]. Основным методом лечения является хирургическое вмешательство, за которым может следовать химиотерапия в зависимости от стадии и факторов риска рецидива, что приводит к соответствующим изменениям тела и внешности женщин [5].

Образ тела является критической психосоциальной проблемой для больных раком, поскольку они часто подвергаются значительным изменениям во внешнем виде и функционировании. Появляются такие изменения внешнего вида как, например, выпадение волос, рубцевание, отёк, а также сенсорные изменения, такие как боль, онемение. Трудности с восприятием тела возникают на разных этапах лечения даже у молодых онкологических больных, и они имеют серьёзные последствия для психосоциальной адаптации, а также для социального функционирования [6]. Образ тела относится к многомерной конструкции восприятия, отношения и убеждений, касающихся тела, и может быть важной частью индивидуальности и самооценки, особенно для женщин [7]. Установлено, что хирургическое вмешательство часто воспринимается женщинами как нападение на ключевой аспект их сексуальной идентичности. Точно так же медицинское лечение гинекологического рака обычно затрагивает части тела, связанные с женственностью, вызывая значительные изменения тела, которые могут изменить образ тела. После завершения этого лечения у гинекологических онкологических больных часто сохраняются остаточные эффекты хирургического вмешательства и различных медицинских процедур, таких как облучение и химиотерапия [8]. К таким остаточным эффектам относятся выпадение волос, бесплодие, преждевременная менопауза, увеличение веса, или изменения половых органов, вызванные лечением, что значительно влияет на восприятие своего тела и женственности в целом [9].

Чувство социальной связи является ключевым аспектом качества жизни, в отсутствие социальной связи люди испытывают одиночество. Одиночество является известным фактором риска плохих результатов в отношении психического и физического здоровья и качества жизни населения в целом, и предварительные исследования показывают, что одиночество связано с более плохими последствиями для здоровья у онкологических больных. Некоторые пациенты испытывают ограничения при попытке обсудить проблемы, связанные с заболеванием, такие как критику, избегание [10]. Одиночество является значительным психосоциальным эффектом после постановки диагноза рака и может препятствовать участию людей в социальной деятельности, создавая тем самым трудности в межличностных отношениях и тем самым влияя на качество жизни [11].

Психическое состояние онкологического пациента, его способность противостоять стрессу, его отношение к

имеющемуся заболеванию влияют на процесс лечения и дальнейшее качество жизни. При правильном развитии указанные факторы могут способствовать психологическому комфорту больного, повышению внутренних ресурсов для борьбы с заболеванием.

Основной целью проводимой работы было выявить особенности образа собственного тела, чувства одиночества и качества жизни у онкогинекологических пациентов. Исследование проводилось на базе Городской клинической больницы № 1 г. Новосибирска.

В основную группу включено 17 женщин в возрасте от 29 до 60 лет с раком яичников, онкологическими заболеваниями наружных женских половых органов, раком матки. Также в исследовании использовали группу сравнения – женщин, не имеющих онкогинекологической патологии. Необходимость изучения группы сравнения состояла в том, чтобы обеспечить фоновый уровень или базис, относительно которого можно определить, присутствуют или отсутствуют изменения в основной группе, и исключить все другие объяснения, кроме того воздействия, по которым и различаются эти группы. В группу сравнения вошло 20 условно здоровых человек в возрасте от 29 до 63 лет.

Исследование проходило в период с февраля по май 2019 г. и включало в себя комплекс психологических методов: для диагностики образа тела была использована методика «Опросник образа собственного тела»; для изучения чувства одиночества – методика субъективного ощущения одиночества Д. Рассела и М. Фергюсона; с целью выявления качества жизни использован опросник качества жизни SF-36. Достоверность различий между отдельными показателями в группах определялась с помощью критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате исследования образа тела по опроснику образа собственного тела было выявлено, что средние показатели образа тела в основной группе ($5,82 \pm 2,04$) и группе сравнения ($3,8 \pm 1,33$) находятся в пределах нормы. При поиске достоверности различий обнаружены значимые различия ($p < 0,005$), что указывает на то, что у онкогинекологических пациентов более выражена неудовлетворённость собственным телом.

В результате исследования самоотношения по методике исследования самоотношения С.Р. Пантилеева была выявлена следующая картина: средние показатели по шкале «замкнутость» умеренные как в основной группе ($6,18 \pm 1,47$), так и в группе сравнения ($6,1 \pm 1,74$), что свидетельствует об избирательном отношении человека к себе, избирательности психологических защит в зависимости от ситуации. По шкале «самоуверенность» также выявлены умеренные средние показатели в обеих группах ($6,06 \pm 1,52$ и $6,65 \pm 1,57$ соответственно), это говорит о том, что в привычных для себя ситуациях такой человек сохраняет работоспособность, уверенность в себе, ориентацию на успех, но при неожиданном появлении трудностей уверенность в себе снижается и нарастает тревога. Показатели по шкале «саморуководство» имеют средние значения как в основной ($5,94 \pm 1,56$), так и в группе сравнения ($6,8 \pm 1,67$), что указывает на склонность поддаваться воздействию ситуации в незнакомых для личности условиях. Средние значения по шкале «отражённое самоотношение» умеренные в основной

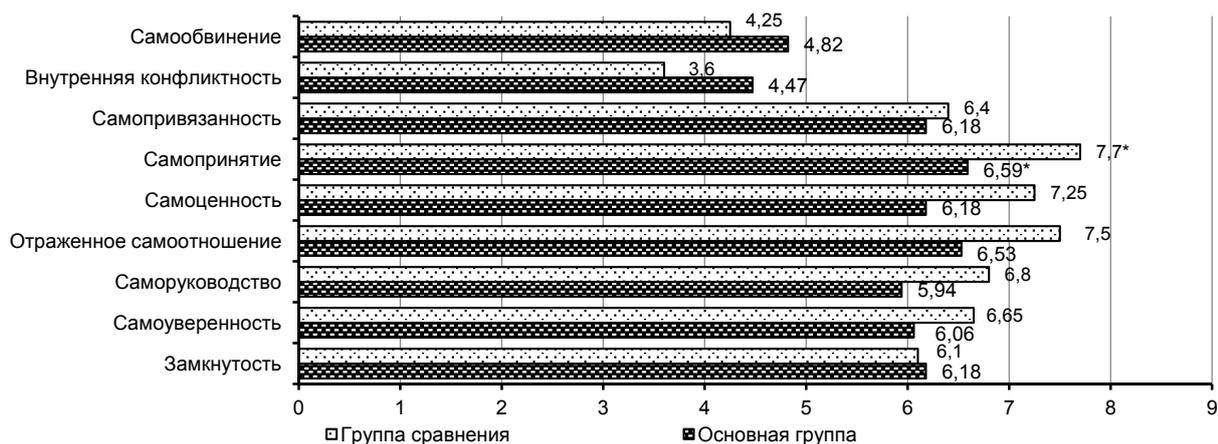


Рис. 1. Сравнительный анализ средних значений показателей самоотношения (* – значимость различий показателя $p < 0,005$).
Fig. 1. Comparative analysis of average values of indicators of self-relationship (* – significance of differences of indicator $p < 0,005$).

группе ($6,53 \pm 2,21$), что свидетельствует об избирательном восприятии человеком отношения окружающих к себе. То есть положительное отношение окружающих распространяется лишь на определённые качества и на определённые поступки, и высокие средние значения в группе сравнения ($7,5 \pm 1,7$) указывают на то, что человек воспринимает себя приятным окружающим, чувствует, что его ценят другие. По шкале «самоценность» средние значения в основной группе умеренные ($6,18 \pm 1,7$), что указывает то, что человек некоторые свои качества оценивает высоко, признаёт их уникальность, в то время как другие качества недооцениваются, в группе сравнения отмечены высокие значения ($7,25 \pm 1,74$), что свидетельствует о высокой оценке своей личности, признании своей индивидуальности. Показатели по шкале «самопринятие» умеренные в основной группе ($6,59 \pm 1,37$), что человек склонен принимать не все свои достоинства и критиковать не все свои недостатки, в группе сравнения – высокие показатели ($7,7 \pm 1,95$), это говорит о том, что человек воспринимает все стороны своей личности. По шкале «самопривязанность» отмечены умеренные средние показатели как в основной группе ($6,18 \pm 1,57$), так и в группе сравнения ($6,4 \pm 2,48$), что указывает на избирательное отношение к своим личностным свойствам, стремление изменить лишь некоторые свои личностные качества. Средние значения по шкале «внутренняя конфликтность» в основной группе были умеренными ($4,47 \pm 1,87$), что свидетельствует о способности личности оценивать себя в зависимости от ситуации. В группе сравнения наблюдались низкие значения по данной шкале ($3,6 \pm 2,14$), что указывает на положительное отношение к себе, баланс между собственными возможностями и требованиями окружающей реальности. Средние значения по шкале «самообвинение» были умеренными как в основной, так и в группе сравнения ($4,82 \pm 2,04$ и $4,25 \pm 1,86$ соответственно), это говорит о том, что у таких людей обвинение себя за те или иные поступки и действия сочетается с выражением гнева, досады в адрес окружающих.

Достоверные различия выявлены по шкале «самопринятие» (рис. 1) – показатели по этой шкале умеренные в основной группе и высокие в группе сравнения, это указывает на то, что лица, имеющие онкогинекологические заболевания, принимают не все стороны своей лич-

ности, в отличие от тех, кто данной патологии не имеет. Мы можем предположить, что такие показатели связаны с тем, что лица с онкогинекологическими заболеваниями имеют трудности с самооценкой и принятием себя в связи с проводимым лечением, в том числе хирургическим.

Средние показатели ощущения одиночества выше в основной группе ($17,82 \pm 8,36$), чем в группе сравнения ($9 \pm 6,66$), но в обеих группах показатели находятся в пределах нормы. Поиск достоверности различий по критерию Манна – Уитни выявил различия между двумя группами (рис. 2): субъективное ощущение одиночества преобладает у онкогинекологических пациентов, и эти показатели находятся в верхней границе нормы, то есть субъективное ощущение одиночества у онкогинекологических больных в норме, однако выше, чем в группе сравнения. Мы можем предположить, что такие результаты связаны с тем, что пациенты могут отгораживаться от окружающих людей из-за наличия диагноза, не могут поделиться своими переживаниями с другими людьми. Это может быть связано со страхом непонимания и неприятия со стороны окружающих, с включением механизмов психологических защит в стрессовой для пациентов ситуации.



Рис. 2. Сравнительный анализ показателей субъективного ощущения одиночества (* – значимость различий показателя $p < 0,002$).

Fig. 2. Comparative analysis of indicators of subjective feeling of loneliness (* – significance of differences of indicator $p < 0,002$).

Также, такие результаты могут быть связаны с работой защитных механизмов психики. Механизмы психологической защиты – это важнейший процесс в адаптации к неблагоприятным ситуациям, особенно таким как диагностика онкологического заболевания. По данным авторов, защитные механизмы, даже если они опираются на разные теоретические основы и описывают различные психологические конструкции, стремятся справиться с отрицательными эмоциями и восстановить гомеостаз [12].

В результате исследования качества жизни по опроснику качества жизни SF-36 выявлено, что средние значения по шкале «физическое функционирование» высокие как в основной, так и в группе сравнения ($82,65 \pm 18,47$ и $89,35 \pm 9,32$ соответственно), что указывает на то, что физическая активность ничем не ограничена. Показатели по шкале «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», также высокие в обеих группах ($72,06 \pm 36,32$ и $68,95 \pm 24,66$ соответственно), это свидетельствует о том, что физическое состояние не оказывает влияния на повседневную ролевую деятельность человека.

Средние значения по шкале «интенсивность боли» ниже в основной группе ($61,71 \pm 32,97$) и выше в группе сравнения ($73,95 \pm 19,09$). Показатели по шкале «общее состояние здоровья» выше средних в основной группе ($68,24 \pm 15,85$) и высокие в группе сравнения ($73,8 \pm 15,05$), что указывает на то, как человек сам оценивает состояние здоровья и перспективы лечения.

Средние значения по шкале «жизненная активность» умеренные как в основной группе ($62,94 \pm 16,49$), так и в группе сравнения ($68,2 \pm 22,49$). По шкале «социальное функционирование» высокие средние значения в обеих группах ($76,47 \pm 20,2$ и $80,88 \pm 14,42$ соответственно), что указывает на то, что физическое или эмоциональное состояние не ограничивает социальную активность. Показатели по шкале «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» ниже в основной группе ($64,71 \pm 39,91$) и выше в группе сравнения

($71,47 \pm 31,15$). Средние значения шкалы «психическое здоровье» выше средних по данным методики в основной группе ($61,41 \pm 18,49$) и высокие в группе сравнения ($68,7 \pm 24,39$). По шкалам «физический компонент здоровья» и «психический компонент здоровья» в основной группе низкие средние значения ($49,19 \pm 9,2$ и $44,68 \pm 9,13$ соответственно) и средние по данным методики в группе сравнения ($54,77 \pm 6,47$ и $52,38 \pm 8,99$ соответственно).

При статистическом анализе данных, статистически значимые различия были обнаружены только по показателю «психический компонент здоровья» (рис. 3).

На диаграмме видно, что показатели по этой шкале ниже в группе онкогинекологических больных, чем в группе сравнения. Мы можем предположить, что это связано с тем, что у больных онкогинекологическими заболеваниями снижено социальное функционирование, жизненная активность, так как эти трудности могут быть связаны с особенностями заболевания.

О необходимости психолого-психиатрической поддержки онкологическим пациентам пишут многие зарубежные исследователи. Данные рандомизированных исследований показывают, что психологически эффективные вмешательства могут привести к выживанию и улучшению качества жизни у пациентов с онкологическими заболеваниями [13].

Исследования показывают тенденцию к уменьшению стресса у онкогинекологических пациентов между хирургическим вмешательством и 6-месячным наблюдением в связи с проведённой психологической работой, как утверждают сами пациенты [13]. Психологическая помощь должна быть направлена на укрепление навыков самоконтроля пациентов для решения актуальных и будущих проблем. Больные учатся уделять первоочередное внимание наиболее важным для них проблемам, которые в принципе могут быть решены; анализировать проблему и создавать альтернативные решения; выбирать методы решения и использовать их; оценить результаты и подготовиться к будущему.

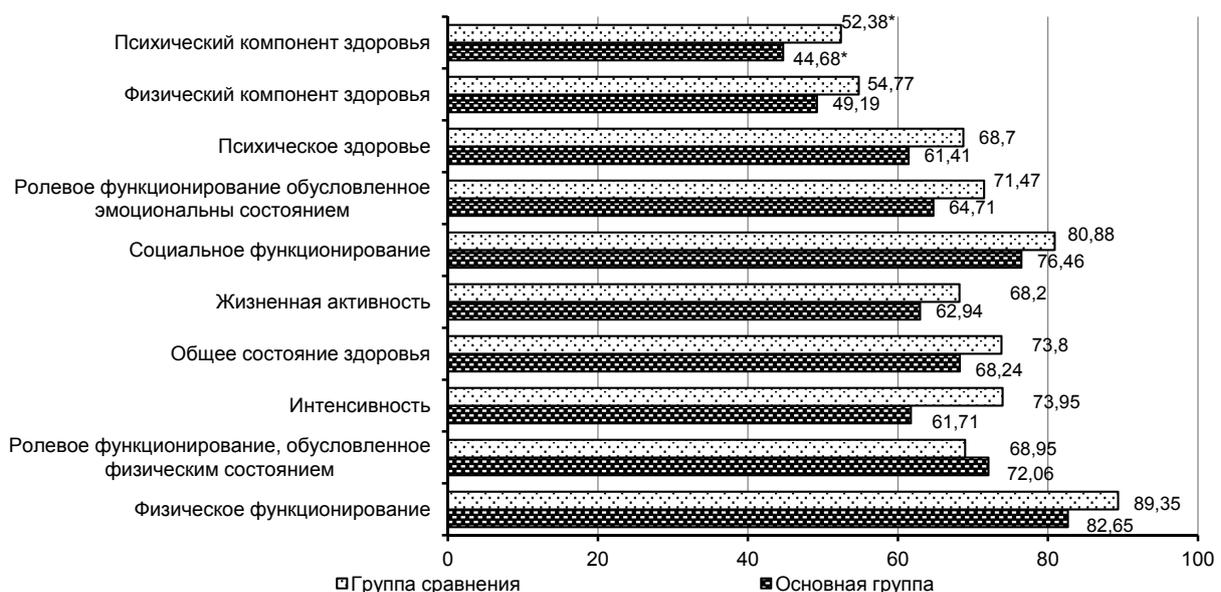


Рис. 3. Сравнительный анализ показателей по шкалам качества жизни (* – значимость различий показателя $p < 0,002$).

Fig. 3. Comparative analysis of indicators on the scale of quality of life (* – significance of differences of indicator $p < 0.002$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У онкогинекологических пациентов более выражена неудовлетворённость собственным телом, также для них характерно субъективное ощущение одиночества, однако оно находится в верхней границе нормы, что может означать факт погружения онкогинекологических больных в себя и свои переживания, а также ощущение чего-то утраченного в своём внутреннем мире; выявлен средний уровень качества жизни и низкие показатели психического компонента здоровья, что свидетельствует о сниженном функционировании и о значительном влиянии физического и эмоционального состояния пациента на его повседневную деятельность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fobair P, Stewart SL, Chang S, D’Onofrio C, Banks PJ, Bloom JR. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology*. 2006; 15(7): 579-594. doi: 10.1002/pon.991
2. Ye S, Yang J, Cao D, et al. Quality of life and sexual function of patients following radical hysterectomy and vaginal extension. *J Sex Med*. 2014; 11(5): 1334-1342. doi: 10.1111/jsm.12498
3. Stavрака C, Ford A, Ghaem-Maghami S, et al. A study of symptoms described by ovarian cancer survivors. *Gynecol Oncol*. 2012; 125(1): 59-64. doi:10.1016/j.ygyno.2011.12.421
4. Salz T, Oeffinger KC, McCabe MS, Layne TM, Bach PB. Survivorship care plans in research and practice. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62(2): 101-117. doi: 10.3322/caac.20142
5. Magarakis M, Venkat R, Dellon AL, et al. Pilot study of breast sensation after breast reconstruction: evaluating the effects of radiation therapy and perforator flap neurotization on sensory recovery. *Microsurgery*. 2013; 33(6): 421-431. doi: 10.1002/micr.22124
6. Roland KB, Rodriguez JL, Patterson JR, Trivers KF. A literature review of the social and psychological needs of ovarian cancer survivors. *Psychooncology*. 2013; 22(1): 2408-2418. doi: 10.1002/pon.3322
7. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Баркан Т.М., Голыгин Е.В., Лига В.Ф., Плетнева В.А., и др. Медико-социальная характеристика женщин молодого фертильного возраста, перенесших гистерэктомию. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018; 3(4): 15-20. doi: 10.29413/ABS.2018-3.4.2
8. Costanzo ES, Ryff CD, Singer BH. Psychosocial adjustment among cancer survivors: findings from a national survey of health and well-being. *Health Psychol*. 2009; 28(2): 147-156. doi: 10.1037/a0013221
9. Lutgendorf SK, DeGeest K, Dahmouh L, Farley D, Penedo F, Bender D, et al. Social isolation is associated with elevated tumor norepinephrine in ovarian carcinoma patients. *Brain Behav Immun*. 2011; 25(2): 250-255. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.012
10. 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
11. Clevenger L, Schrepf A, DeGeest K, Bender D, Goodheart M, Ahmed A, et al. Sleep disturbance, distress, and quality of life in ovarian cancer patients during the first year post diagnosis. *Cancer*. 2013; 119(17): 3234-3241. doi: 10.1002/cncr.28188

Сведения об авторах

Овчинников Анатолий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: anat1958@mail.ru

Султанова Аклима Накиповна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: sultanova.aklima@yandex.ru

Сычева Татьяна Юрьевна – кандидат педагогических наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: tatysiaa1@mail.ru

12. Kornblith AB, Mirabeau-Beale K, Lee H, Goodman AK, Penson RT, Pereira L, et al. Long-term adjustment of survivors of ovarian cancer treated for advanced-stage disease. *J Psychosoc Oncol*. 2010; 28(5): 451-469. doi: 10.1080/07347332.2010.498458

13. Dahl L, Wittrup I, Væggemose U, Petersen LK, Blaakaer J. Life after gynecologic cancer – a review of patients quality of life, needs, and preferences in regard to follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2013; 23(2): 227-234. doi: 10.1097/IGC.0b013e31827f37b0

REFERENCES

1. Fobair P, Stewart SL, Chang S, D’Onofrio C, Banks PJ, Bloom JR. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology*. 2006; 15(7): 579-594. doi: 10.1002/pon.991
2. Ye S, Yang J, Cao D, et al. Quality of life and sexual function of patients following radical hysterectomy and vaginal extension. *J Sex Med*. 2014; 11(5): 1334-1342. doi: 10.1111/jsm.12498
3. Stavрака C, Ford A, Ghaem-Maghami S, et al. A study of symptoms described by ovarian cancer survivors. *Gynecol Oncol*. 2012; 125(1): 59-64. doi:10.1016/j.ygyno.2011.12.421
4. Salz T, Oeffinger KC, McCabe MS, Layne TM, Bach PB. Survivorship care plans in research and practice. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62(2): 101-117. doi: 10.3322/caac.20142
5. Magarakis M, Venkat R, Dellon AL, et al. Pilot study of breast sensation after breast reconstruction: evaluating the effects of radiation therapy and perforator flap neurotization on sensory recovery. *Microsurgery*. 2013; 33(6): 421-431. doi: 10.1002/micr.22124
6. Roland KB, Rodriguez JL, Patterson JR, Trivers KF. A literature review of the social and psychological needs of ovarian cancer survivors. *Psychooncology*. 2013; 22(1): 2408-2418. doi: 10.1002/pon.3322
7. Frolova NI, Belokrinitskaya TE, Barkan TM, Golygin EV, Liga VF, Pletneva VA, et al. Medical and social characteristics of women of young reproductive age after hysterectomy. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018; 3(4): 15-20. doi: 10.29413/ABS.2018-3.4.2 (In Russ.)
8. Costanzo ES, Ryff CD, Singer BH. Psychosocial adjustment among cancer survivors: findings from a national survey of health and well-being. *Health Psychol*. 2009; 28(2): 147-156. doi: 10.1037/a0013221
9. Lutgendorf SK, DeGeest K, Dahmouh L, Farley D, Penedo F, Bender D, et al. Social isolation is associated with elevated tumor norepinephrine in ovarian carcinoma patients. *Brain Behav Immun*. 2011; 25(2): 250-255. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.012
10. Sobennikov VS, Vinokurov EV, Rychkova LV, Sobennikova VV. 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 (In Russ.)
11. Clevenger L, Schrepf A, DeGeest K, Bender D, Goodheart M, Ahmed A, et al. Sleep disturbance, distress, and quality of life in ovarian cancer patients during the first year post diagnosis. *Cancer*. 2013; 119(17): 3234-3241. doi: 10.1002/cncr.28188
12. Kornblith AB, Mirabeau-Beale K, Lee H, Goodman AK, Penson RT, Pereira L, et al. Long-term adjustment of survivors of ovarian cancer treated for advanced-stage disease. *J Psychosoc Oncol*. 2010; 28(5): 451-469. doi: 10.1080/07347332.2010.498458
13. Dahl L, Wittrup I, Væggemose U, Petersen LK, Blaakaer J. Life after gynecologic cancer – a review of patients quality of life, needs, and preferences in regard to follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2013; 23(2): 227-234. doi: 10.1097/IGC.0b013e31827f37b0

Акимова Софья Васильевна – студентка, факультет социальной работы, клинической психологии и менеджмента, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: zmn.sonya@mail.ru

Тагильцева Елена Владимировна – преподаватель кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: leiderline@mail.ru

Савинкова Нина Александровна – клинический психолог, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Anatoly A. Ovchinnikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: anat1958@mail.ru

Aklima N. Sultanova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: sultanova.aklima@yandex.ru

Tatyana Yu. Sycheva – Cand. Sc. (Ped.), Associate Professor of the Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: tatsyiaa1@mail.ru

Sofya V. Akimova – Student, Faculty of Social Work, Clinical Psychology and Management, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: zmn.sonya@mail.ru

Elena V. Tagiltseva – Teacher at the Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Clinical Psychology, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail: leiderline@mail.ru

Nina A. Savinkova – Clinical Psychologist, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation

Вклад авторов

Овчинников А.А. – окончательная редакция статьи.

Султанова А.Н. – сбор литературного обзора.

Сычева Т.Ю. – статистическая обработка полученных данных.

Акимова С.В. – сбор практического материала на базе исследования.

Тагильцева Е.В. – анализ результатов исследования.

Савинкова Н.А. – методологическое обоснование исследования, сбор практического материала на базе исследования.

Статья получена: 30.08.2019. Статья принята: 20.01.2020. Статья опубликована: 26.02.2020.

Received: 30.08.2019. Accepted: 20.01.2020. Published: 26.02.2020.

Суицидальное поведение при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра

Иванова Л.А.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Иванова Людмила Александровна, e-mail: ivanova.l@bk.ru

Резюме

Обоснование. Суицидальное поведение при шизофрении коррелирует с выраженностью продуктивной и негативно-личностной симптоматики.

Цель. Изучение клиники, эффективности и безопасности психофармакотерапии параноидной шизофрении с эпизодическим типом течения и шизотипического расстройства с наличием суицидального поведения.

Материал и методы. Изучены пациенты с параноидной шизофренией, эпизодическим типом течения ($n = 19$) и шизотипическим расстройством ($n = 15$), в клинической картине которых выявлены различные варианты суицидального поведения. Были использованы клинико-психопатологический, клинико-анамнестический, психометрический методы.

Результаты. Актуальный приступ параноидной шизофрении с наличием суицидального поведения характеризовался аффективно-бредовым (47,4 %), аффективно-галлюцинаторным (26,3%), галлюцинаторно-бредовым (21,1 %), галлюцинаторно-параноидным (15,8 %), онейроидно-кататоническим (5,3 %) синдромами. Суицидальное поведение было представлено суицидальными замыслами избежать преследования (42,1 %), воздействием «голосов» с приказом покончить жизнь (36,8 %), суицидальными попытками (21,1 %).

У пациентов с шизотипическим расстройством и суицидальным поведением выявлена депрессия (100 %), фобии (46,1 %), obsесии (15,3 %), суицидальные мысли (84,6 %) в виде утраты смысла жизни, суицидальные попытки (15,4 %).

Психофармакотерапия суицидального поведения при шизофрении и шизотипическом расстройстве включала использование антипсихотиков (атипичных и традиционных), антидепрессантов, транквилизаторов, нормотимиков. Среди пациентов с параноидной шизофренией снижение общего балла шкалы PANSS выявлено к 14-му дню терапии ($p < 0,05$). Эффективность терапии была обусловлена редукцией бреда, вербального галлюциноза, синдрома психического автоматизма, деактуализацией суицидального поведения. Среди пациентов с шизотипическим расстройством статистически достоверное снижение общего балла шкалы PANSS отмечено к 21-му дню терапии ($p < 0,05$). Благоприятная динамика характеризовалась уменьшением проявлений депрессии, суицидальных мыслей, утраты интересов, сенестопатий, навязчивостей.

Заключение. Ведение пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с суицидальным поведением включает анализ факторов риска, клинико-психопатологических особенностей, психофармакотерапии. Комбинированная терапия (антипсихотик, антидепрессант, нормотимик) способствует уменьшению психических расстройств и суицидальных тенденций.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, шизотипическое расстройство, суициды

Для цитирования: Иванова Л.А. Суицидальное поведение при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 60-64. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.7

Psychopharmacotherapy of Suicidal Behavior in Schizophrenia and Schizophrenic Spectrum Disorders

Ivanova L.A.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Yubileyniy 100, 664079 Irkutsk, Russian Federation)

Corresponding author: Lyudmila A. Ivanova, e-mail: ivanova.l@bk.ru

Abstract

Background. Suicidal behavior in schizophrenia correlates with the severity of productive and negative personality symptoms.

Aims. Study of the clinic, the effectiveness of psychopharmacotherapy of paranoid schizophrenia and schizotypal disorder with the presence of suicidal behavior.

Material and methods. Patients with paranoid schizophrenia, episodic type of course ($n = 19$) and schizotypal disorder ($n = 15$) were studied, in the clinical picture of which various variants of suicidal behavior were revealed. Clinical-psychopathological, clinical-anamnestic, and psychometric methods were used.

Results. Suicidal behavior in patients with an actual attack of paranoid schizophrenia was represented by suicidal intentions to avoid persecution (42.1 %), exposure to “voices” with an order to end their lives (36.8 %), and suicidal attempts (21.1 %). In patients with schizotypal disorder, suicidal thoughts were detected (84.6 %) in the form of loss of meaning in life, and suicidal attempts (15.4 %).

Psychopharmacotherapy of suicidal behavior in schizophrenia and schizotypal disorder included the use of anti-psychotics (atypical and traditional), antidepressants, tranquilizers, and normotimics. Among patients with paranoid

schizophrenia, a decrease in the overall score of the PANSS scale was detected by day 14 of therapy ($p < 0.05$). The effectiveness of therapy was due to the reduction of delirium, verbal hallucinosis, and deactualization of suicidal behavior. Among patients with schizotypal disorder, a statistically significant decrease in the overall score of the PANSS scale was observed by 21 days of therapy ($p < 0.05$). The favorable dynamics was characterized by a decrease in manifestations of depression, suicidal thoughts, loss of interests.

Conclusion. Combined therapy (antipsychotic, antidepressant, normotimic) helps reduce mental disorders and suicidal tendencies in patients with schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders.

Key words: paranoid schizophrenia, schizotypal disorder, suicides

For citation: Ivanova L.A. Psychopharmacotherapy of Suicidal Behavior in Schizophrenia and Schizophrenic Spectrum Disorders. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 60-64. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.7

Шизофрения является распространённым психическим заболеванием с разнообразными клиническими проявлениями, часто сопровождается депрессивной симптоматикой и суицидальным поведением [1, 2]. Около 50 % пациентов во время заболевания совершают суицидальные попытки, 10 % из которых приводят к летальному исходу [3]. Как правило, суициды совершаются в первые три года от начала болезни [4]. К факторам риска суицидального поведения у больных шизофренией после перенесённого психоза отнесены постпсихотическая депрессия, психосоциальная дезадаптация, выраженный аффект тревоги, минимальная дефицитарная симптоматика и высокая степень критичности [5].

Суицидальное поведение больных шизофренией коррелирует с выраженностью продуктивной и негативно-личностной симптоматики, выявляется на фоне императивных галлюцинаций, бреда, формируется импульсивно [6, 7].

Большинство суицидентов с шизофренией получают неадекватные дозы антипсихотиков, при использовании традиционных нейролептиков отмечены сомнительный или умеренный антисуицидальный эффект, выраженные дозозависимые нежелательные эффекты; повышение риска самоповреждений [8].

Отмечен антисуицидальный эффект атипичных антипсихотиков у больных шизофренией в виде снижения суицидального риска, меньшей частоты попыток суицида в сравнении с традиционными нейролептиками [9]. Клозапин относится к первому антипсихотику с доказанным долгосрочным (в течение 1–2 лет) антисуицидальным действием (снижение числа суицидов, агрессивности, импульсивности) при шизофрении и шизоаффективном расстройстве, в том числе в случае терапевтической резистентности [10]. На фоне терапии клозапином значительно снижен риск развития экстрапирамидных расстройств и поздней дискинезии по сравнению с другими антипсихотиками [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клиники, эффективности и безопасности психофармакотерапии параноидной шизофрении с эпизодическим типом течения и шизотипического расстройства с наличием суицидального поведения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены пациенты с параноидной шизофренией, эпизодическим типом течения и шизотипическим расстройством ($n = 34$), в клинической картине которых выявлены различные варианты суицидального поведения. Базой исследования были ОГБУЗ «Иркутский областной психоневрологический диспансер», ОГКУЗ «Иркутская областная клиническая психиатрическая больница № 1».

В группе пациентов параноидной шизофренией (F20.1 и F20.2 по МКБ-10) и наличием суицидального поведения ($n = 19$) женщин было 5 (26,4 %), мужчин – 14 (73,6 %). Средний возраст на момент исследования составлял $28,4 \pm 6,1$ года. Средняя длительность заболевания от манифеста – $3,8 \pm 1,1$ года. По числу госпитализаций пациенты распределились следующим образом: одна госпитализация – 4 пациента (21,1 %), две госпитализации – 9 (47,4 %), три – 3 (15,8 %), четыре и более госпитализаций – 3 пациента (15,8 %).

В группе пациентов ($n = 15$) с шизотипическим расстройством (F21 по МКБ-10, включает малопрогрессирующую (вялотекущую) шизофрению в отечественной интерпретации) и наличием различных форм суицидального поведения отсутствовали стойкие галлюцинации и бред, позитивная симптоматика характеризовалась аффективными, невротоподобными, психопатоподобными нарушениями. Женщин было 5 (33,3 %), мужчин – 10 (66,7 %). Средний возраст пациентов на момент актуального обследования составил $34,7 \pm 1,3$ года. Активное проявление заболевания в пубертатном и юношеском возрасте наблюдалось у 10 пациентов (66,7 %), в зрелом возрасте – у 5 (33,3 %). Средняя длительность течения заболевания составила $7,5 \pm 1,9$ года. По числу госпитализаций пациенты распределились следующим образом: одна госпитализация – 4 пациента (26,7 %), две госпитализации – 5 (33,3 %), три – 3 (20 %), четыре и более госпитализаций – 3 пациента (20 %).

Из исследования исключались пациенты с аффективными расстройствами, органическим поражением ЦНС, деменцией, эпилепсией, алкогольной зависимостью или наркоманией, тяжёлыми соматическими заболеваниями.

В исследовании больных использованы клинико-психопатологический, клинико-anamnestический методы. Психометрическое исследование включало использование шкал (шкала оценки позитивных и негативных синдромов – PANSS, шкала депрессии Калгари, шкала общего клинического впечатления для оценки результативности терапии – CGI, шкала UKU для регистрации нежелательных явлений). Все больные выражали добровольное информированное согласие на предоставление своих данных для научного исследования.

Статистический анализ результатов исследования проведён с использованием пакета программ Statistica 10,0 for Windows (StatSoft Inc., США). Статистически значимые различия между группами исследовались с использованием критерия Стьюдента; парного двухвыборочного t-теста для средних.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наследственная отягощённость психическими заболеваниями выявлена у 6 пациентов с параноидной

шизофренией и наличием суицидального поведения (31,6 %) и представлена шизофренией у 3 больных (15,8 %), аффективными расстройствами – у 1 (5,3 %) расстройствами личности – у 1 (5,3 %), алкоголизмом – у 3 (15,8 %), суицидами – у 2 (10,5 %). Наследственная отягощённость по психическим заболеваниям у пациентов с шизотипическим расстройством и суицидальным поведением выявлена у 5 человек (33,3 %) и представлена шизофренией – у 3 (20 %), аффективными расстройствами – у 2 (13,3 %), расстройствами личности, алкогольной зависимостью и суицидам – по 1 (6,7 %) соответственно. Выявлено отсутствие статистических данных в частоте наследственной отягощённости по психическим заболеваниям у пациентов с параноидной шизофренией и шизотипическим расстройством и суицидальным поведением.

У 10 пациентов (52,6 %) с параноидной шизофренией и наличием суицидального поведения доманифестные проявления включали биполярные аффективные расстройства (депрессивные эпизоды перемежались с гипоманией). У 5 больных (26,3 %) выявлялась стресс-провоцированная депрессия в связи с разрывом отношений с близкими людьми, смертью одного из членов семьи, у 3 (15,7 %) диагностирована аутохтонная депрессия, в одном случае (5,3 %) отмечено отсутствие инициальных расстройств.

Актуальный приступ параноидной шизофрении с наличием суицидального поведения характеризовался аффективно-бредовым (47,4 %), аффективно-галлюцинаторным (26,3 %), галлюцинаторно-бредовым (21,1 %), галлюцинаторно-параноидным (15,8 %), онейроидно-кататоническим (5,3 %) синдромами. Суммарное значение по шкале PANSS составило $145 \pm 3,8$ балла.

Аффективная симптоматика была представлена депрессией или смешанной депрессией (сниженное настроение, многоречивость, «мыслей много»). Среди депрессивных расстройств выявлены сниженное настроение, диссомнические расстройства в виде ранней и средней инсомнии, малообщительность, грубость в адрес окружающих. В 2 (10,5 %) наблюдениях выявлялись соматоформные расстройства по типу термических сенестопатий («в брюшной полости как будто кол горячий», «в груди раздувается шар»). Бред включал фабулу символического значения («соседи через сливание воды желяют мне зла»), ложного узнавания, преследования («следят на чёрной машине, собираются убить»), одержимости («злые духи вселились в душу, тело»), идей грехопадения. Истинный и псевдогаллюцинаторный варианты вербального галлюциноза характеризовались оскорблениями в адрес пациентов, могли быть императивными («голос приказывает убить себя»).

Суицидальное поведение у пациентов с параноидной шизофренией было обусловлено психотическими переживаниями. В 8 наблюдениях (42,1 %) это были суицидальные замыслы избежать преследования или внешнего воздействия («действие лазера, по убеждению пациента, вызывало мучительную медленную смерть»), в 7 наблюдениях (36,8 %) это было воздействие «голосов» с приказом покончить жизнь и указанием способа суицида. Суицидальные попытки выявлены у 4 пациентов (21,1 %). В 2 наблюдениях пациенты под влиянием вербальных галлюцинаций религиозного содержания спасти мир от гибели пытались покончить жизнь самоубийством (один из них прыгнул с крыши многоэтажного дома, другой вы-

пил хлорсодержащую жидкость). В третьем наблюдении пациент нанёс себе ножевое ранение с целью искупления вины в связи с бредом греховности. У четвёртой пациентки с онейроидно-кататоническим синдромом в период кататонического возбуждения была попытка воткнуть иглу внутривенной системы в шею.

Инициальный этап шизотипического расстройства с суицидальным поведением характеризовался депрессивными нарушениями, сверхценными ипохондрическими идеями, эпизодами бесфабульной тревоги, идеями отношения, патологическими интересами (увлечение интернет-играми), полилокальными телесными сенсациями. У всех пациентов выявлялись аффективные депрессивные нарушения. В оценке депрессивной симптоматики у пациентов с шизотипическим расстройством использованы критерии депрессивного эпизода применительно к постшизофренической депрессии (F20.4 по МКБ-10). Тяжесть депрессии соответствовала тяжёлой у 8 пациентов (53,3 %), промежуточной между тяжёлой и умеренной – у 4 (26,7 %), умеренной – у 3 пациентов (20 %). Суммарный балл по шкале Калгари составил $8,5 \pm 3,8$ балла; суммарный балл по шкале PANSS – $106 \pm 2,2$ балла.

Жалобы на сниженное настроение предъявляли 14 пациентов с шизотипическим расстройством и наличием суицидального поведения (93,3 %), характеризовав его как ощущение тоски, мрачности. В 6 случаях (40 %) сниженное настроение сочеталось с бесфабульной тревогой. Для всех пациентов были характерны сужение и утрата интересов, отсутствие желания чем-либо заниматься. Астенический синдром проявлялся преобладанием психической усталости над физической, астения возникала аутохтонно, отсутствовало улучшение состояния после отдыха. Наряду с депрессивной симптоматикой у пациентов выявлялись фобические расстройства (46,7 %), в том числе ипохондрические фобии – 26,7 %, агорафобия – 13,3 %, мизофобия – 6,7 %. Среди obsessions преобладали навязчивости контрастного содержания, визуализация трагических воспоминаний (13,3 %).

Суицидальное поведение у пациентов с шизотипическим расстройством представлено суицидальными мыслями (86,7 %) в виде бессмысленности, никчёмности своей жизни, утраты смысла жизни. Это было упорное желание смерти – «жажда смерти», с потребностью с собой что-либо сделать. Суицидальные мысли могли быть продиктованы ощущением усталости от своей болезни, сенситивными идеями отношения в адрес пациента, ощущением одиночества. Желательность смерти («скорей бы всё закончилось») было характерно для пациентов с доминированием усталости от жизни. Пассивные идеи ухода из жизни также были связаны с преходящими бредовыми идеями символического значения (пациентка «должна умереть в возрасте 53 лет»), параноидальными эпизодами («навели порчу, осталась единственной в роду, нет смысла жить дальше»). В 2 наблюдениях мысли ухода из жизни были связаны с желанием избавиться от физически непереносимого оттенка полилокальных сенестопатий. В 2 случаях (13,3 %) предпринимались суицидальные попытки. В одном наблюдении это была попытка самоповешения вследствие утраты способности радоваться, отсутствия цели и смысла в жизни, убеждённости в бесперспективности существования, ощущения безнадежности, собственной неполноценности (свою жизнь пациент расценивал «как умирание, растянутое

во времени»). В другом наблюдении это была попытка самоотравления психотропными препаратами в связи с наличием болезненного бесчувствия в сочетании с немотивированной тревогой.

Терапия пациентов с параноидной шизофренией, эпизодическим типом течения и наличием суицидального поведения включала использование атипичных антипсихотиков (кветиапин, рисперидон, зипрасидон, оланзапин, клозапин) – 78,9 %, традиционных нейролептиков (зуклопентиксол, флупентиксол) – 21,1 %. Антипсихотическая терапия была дополнена использованием антидепрессантов (73,7 %), транквилизаторов (68,4 %), нормотимиков (100 %), нейрометаболической терапией (52,6 %). Длительность терапии варьировала от 42 до 56 дней. Пациенты отнесены к респондерам (снижение суммарного балла по шкале PANSS > 20 %). Динамика редукции баллов по шкале PANSS представлена на рисунке 1.

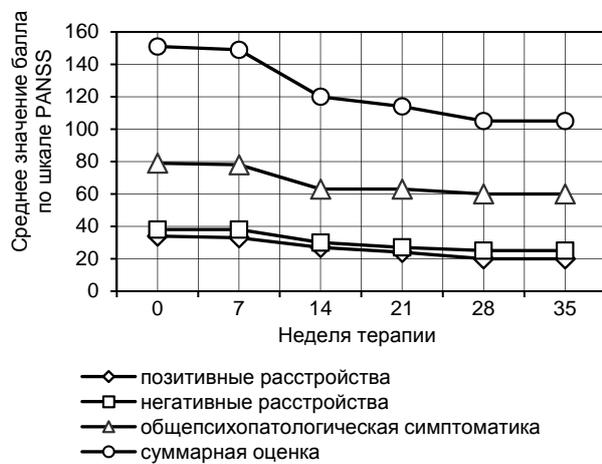


Рис. 1. Динамика редукции баллов по шкале PANSS у пациентов параноидной шизофренией с эпизодическим течением и суицидальным поведением.

Fig. 1. Dynamics of PANSS score reduction in paranoid schizophrenia with episodic course and suicidal behavior.

Выявлено статистически достоверное уменьшение баллов к 14-му дню терапии ($p < 0,05$) по субшкале общепсихопатологических синдромов и общего балла шкалы PANSS, к 21-му дню терапии ($p < 0,05$) – по субшкалам позитивных, негативных синдромов. Динамика баллов по шкале PANSS от начала терапии составила 29,6 %. Значительное улучшение по шкале CGI выявлено у 9 пациентов (47,4 %), выраженное улучшение – у 10 (52,6 %). Положительная динамика в состоянии пациентов на 2–3-й неделе терапии включала редукцию синдрома Кандинского – Клерамбо, вербального галлюциноза, периодичное и неотчётливое звучание «голосов», дезактуализацию бреда, уменьшение негативных проявлений (соблюдение гигиенических процедур, общение с больными, участие в трудовой деятельности отделения).

Антипсихотическая терапия у пациентов с шизотипическим расстройством и различными формами суицидального поведения включала использование атипичных антипсихотиков (80 %) – кветиапин, рисперидон, зипрасидон, оланзапин, амисульприд, клозапин, традиционных нейролептиков (20 %) – хлорпротиксен, флупентиксол, алимемазин. Антидепрессивная терапия была включена

на у всех пациентов с шизотипическим расстройством; транквилизаторы и нормотимики были использованы у 86,7 % пациентов соответственно, нейрометаболическая терапия – у 66,7 %. К респондерам в результате терапии шизотипического расстройства отнесены все пациенты. Динамика редукции баллов по шкале PANSS под влиянием комбинированной психофармакотерапии представлена на рисунке 2.

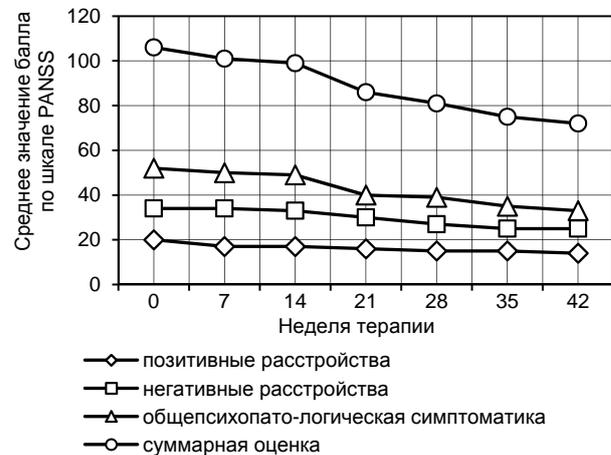


Рис. 2. Динамика редукции баллов по шкале PANSS шизотипического расстройства с суицидальным поведением.

Fig. 2. Dynamics of reduction of scores on the PANSS scale of schizotypal disorder with suicidal behavior.

Статистически достоверное уменьшение баллов по субшкале общепсихопатологических синдромов и общего балла шкалы PANSS выявлено к 21-му дню ($p < 0,05$), по субшкалам позитивных, негативных синдромов – к 28-му дню терапии ($p < 0,05$). Снижение среднего общего балла по шкале PANSS от начала терапии составило 32,1 %. По шкале CGI значительное улучшение отмечено у 8 пациентов (53,3 %), выраженное улучшение – у 7 (46,7 %). В процессе терапии существенно уменьшились тревога, астения, обсессивно-фобическая симптоматика (ипохондрические фобии, агорафобия, мизофобия, навязчивости контрастного содержания), генерализованный сенестопатический синдром, отмечен антисуицидальный эффект.

Нежелательные явления (НЯ) лёгкой степени при терапии параноидной шизофрении и шизотипического расстройства с суицидальным поведением, не требующие отмены препарата, регистрировались у 12 пациентов (35,2 %), в том числе при использовании атипичных антипсихотиков – у 4 (11,8 %), традиционных нейролептиков – у 8 (23,5 %). НЯ были представлены тремором у 4 пациентов (11,5 %), акатизией – у 3 (8,8 %), сонливостью/седацией и сухостью во рту – по 2 (5,9 %) соответственно, ортостатическим головокружением – у 1 пациента (2,9 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суицидальное поведение в клинике параноидной шизофрении с эпизодическим типом течения было включено в структуру приступа с доминированием бреда, вербального галлюциноза, в единственном наблюдении – онейроидно-кататонического синдрома. Среди пациентов с шизотипическим расстройством суицидальные мысли были отнесены к проявлениям депрессивного аффекта со стойкой утратой интересов, болезненным

бесчувствием, генерализованным сенестопатическим синдромом, наличием коморбидных расстройств в виде фобий, навязчивостей.

Психофармакотерапия суицидального поведения при шизофрении и шизотипическом расстройстве включала использование антипсихотиков (атипичных и традиционных), антидепрессантов, транквилизаторов, нормотимиков, нейрометаболической терапии. Эффективность комбинированной терапии параноидной шизофрении с эпизодическим типом течения обусловлена редукцией бреда, вербального галлюциноза, синдрома психического автоматизма, деактуализацией суицидального поведения в структуре психотических расстройств. Благоприятная динамика комбинированной психофармакотерапии среди пациентов с шизотипическим расстройством характеризовалась значительным улучшением в виде уменьшения проявлений депрессивного аффекта, суицидальных мыслей, стойкой утраты интересов, болезненного бесчувствия, сенестопатий, обсессивно-фобических расстройств, навязчивостей.

Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневецкая О.А., Петрова Н.Н. Суицидальное поведение больных в ремиссии шизофрении. *Суицидология*. 2014; 5(1): 35-41.
2. Логутенко Р.М. Гетероагрессивное и суицидальное поведение больных параноидной шизофренией с бредом одержимости. *Наука молодых*. 2015; (4): 104-110.
3. Распопова Н.И., Толстикова А.Ю. Сравнительный анализ психопатологических механизмов гомицидов и суицидов у больных шизофренией. *Суицидология*. 2016; 7(1): 40-45.
4. Касимова Л.Н., Втюрина М.В., Святогор М.В. Оценка факторов суицидального риска у больных шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2014; 24(1): 10-13.
5. Крок М.А., Набер Д., Лейдер М., Тибо Ф., Дрици М., Эверитт Б. и др. Суицидальные попытки в проспективной когорте больных шизофренией, получавших лечение сертиндолом или рисперидоном. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012; 22(1): 57-61.
6. Бобров А.С., Чуюрова О.Н. *Монополярная депрессия в клинике неманифестной приступообразной шизофрении* (Пособие для врачей). Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО; 2013.
7. Солдаткин В.А., Перехов А.Я., Бобков А.С. К вопросу о механизмах аутоагрессивных действий больных шизофренией и их связи с механизмами агрессивного поведения (обзор литературы). *Суицидология*. 2012; (2): 11-21.

Сведения об авторе

Иванова Людмила Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: ivanova.l@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6322-5122>

Information about the author

Lyudmila A. Ivanova – Cand. Sc. (Med), Associate Professor at the Department of Psychiatry and Narcology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: ivanova.l@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6322-5122>

8. Любов Е.Б., Цупрун В.Е. Суицидальное поведение и шизофрения: биопсихосоциальный подход в диагностике, лечении и профилактике. *Суицидология*. 2013; 4(3): 13-16.

9. American Psychiatric Association. Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(11 Suppl): 1-60.

10. Barak Y, Mirecki I, Knobler HY, Natan Z, Aizenberg D. Suicidality and second-generation antipsychotics in schizophrenia patients: a case-controlled retrospective study during a 5-year period. *Psychopharmacol (Berl)*. 2004; 175(2): 215-219. doi: 10.1007/s00213-004-1801-2

11. Meltzer H. Suicide in schizophrenia: clozapine, the adoption of evidence-based medicine. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(4): 530-533. doi: 10.4088/jcp.v66n0417

REFERENCES

1. Vishnevskaya OA, Petrova NN. Suicidal behavior in remission of schizophrenia. *Suicidology*. 2014; 5(1): 35-41. (In Russ.)
2. Logutenko RM. Hetero-aggressive and suicidal behavior of patients with paranoid schizophrenia with delusions of obsession. *Eruditio Juvenium*. 2015; (4): 104-110. (In Russ.)
3. Raspopova NI, Tolstikova AJ. The comparative analysis of psychopathological mechanisms of homicides and suicides in patients with schizophrenia. *Suicidology*. 2016; 7(1): 40-45. (In Russ.)
4. Kasimova LN, Vtyurina MV, Svyatogor MV. Evaluation of suicidal risk factors in schizophrenic patients. *Socialnaya i klinicheskaya psichiatriya*. 2014; 24(1): 10-13. (In Russ.)
5. Crocq MA, Naber D, Lader MH, Thibaut F, Drici M, Everitt B, et al. Suicide attempts in a prospective cohort of patients with schizophrenia treated with sertindole or risperidone. *Socialnaya i klinicheskaya psichiatriya*. 2012; 22(1): 57-61. (In Russ.)
6. Bobrov AS, Chuyurova ON. *Monopolar depression in the clinic of non-manifest paroxysmal schizophrenia* (manual for doctors). Irkutsk: RIO GBOU DPO IGMАPO; 2013. (In Russ.)
7. Soldatkin VA, Perekhov A, Bobcov AS. To the question of mechanisms of autoaggressive actions in patients with schizophrenia and their relationship with the mechanisms of aggressive behavior. *Suicidology*. 2012; (2): 11-21. (In Russ.)
8. Lyubov EB, Tsuprun VE. Suicidal behavior and schizophrenia: promising preventative and curative biopsychosocial interventions. *Suicidology*. 2013; 4(3): 13-16. (In Russ.)
9. American Psychiatric Association. Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(11 Suppl): 1-60.
10. Barak Y, Mirecki I, Knobler HY, Natan Z, Aizenberg D. Suicidality and second-generation antipsychotics in schizophrenia patients: a case-controlled retrospective study during a 5-year period. *Psychopharmacol (Berl)*. 2004; 175(2): 215-219. doi: 10.1007/s00213-004-1801-2
11. Meltzer H. Suicide in schizophrenia: clozapine, the adoption of evidence-based medicine. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(4): 530-533. doi: 10.4088/jcp.v66n0417

Статья получена: 19.12.2019. Статья принята: 19.02.2020. Статья опубликована: 26.02.2020.
Received: 19.12.2019. Accepted: 19.02.2020. Published: 26.02.2020.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.1.9

Патологоанатомическая картина поражения головного мозга у белых мышей при экспериментальной сибиреязвенной инфекции

Брюхова Д.Д., Дубровина В.И., Кравец Е.В., Мухтургин Г.Б., Иванова Т.А., Громова А.В., Балахонов С.В.

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

Автор, ответственный за переписку: Дубровина Валентина Ивановна, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru

Резюме

Актуальность исследования. *Bacillus anthracis* – микроорганизм, который вызывает сибирскую язву. Это особо опасное инфекционное заболевание при нерациональной терапии приводит к системному распространению бактерий в организме через гистогематические барьеры. Бациллы проникают в головной мозг, впоследствии приводя к геморрагическому менингиту. Несмотря на интенсивную терапию антибиотиками, такой менингит трудноизлечим и поэтому высоко летален. Изучение особенностей изолятов сибиреязвенного микроба разного происхождения и генотипа является актуальным направлением исследований.

Цель исследования: изучение патоморфологических и гистологических изменений в отделах головного мозга экспериментальных животных при сибиреязвенной инфекции, вызванной *B. anthracis* с разным плазмидным спектром.

Материалы и методы исследования. Исследование проводили на 200 сертифицированных белых мышах, в качестве объектов исследования использовали штаммы: *B. anthracis* И-323 (pXO1⁺/pXO2⁻), *B. anthracis* И-275 (pXO1⁻/pXO2⁺) и *B. anthracis* И-217 (pXO1⁺/pXO2⁻). Материал (головной мозг мышей), забранный для гистологического исследования, заливался в парафин, затем с помощью микротома приготавливались срезы, окрашивались гематоксилин-эозином и толуидиновым синим по Нисслю. Оценивали степень поражения нейронов путём подсчёта полуколичественного фактора и определения средних размеров ядер нейронов, изучали численную плотность клеток в 1 мм². Микрофотосъёмку и количественный анализ выполняли, используя пакет прикладных программ «Motic Images Plus 2.0». Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы «Statistica 6.0».

Результаты исследования показали, что головной мозг заражённых мышей имеет признаки геморрагического лептоменингита, проявления которого наблюдаются ярче у мышей, заражённых слабовирулентными плазмидными штаммами *B. anthracis* и павших мышей.

Заключение. Многокомпонентный экзотоксин и специализированные белки, закодированные в плазмиде патогенности микроорганизма, позволяют *B. anthracis* легко преодолевать гистогематические барьеры и вызывать тяжёлую септическую форму сибирской язвы. Полученные в ходе исследования результаты дополняют имеющиеся сведения о патогенезе сибирской язвы и указывают на необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: сибирская язва, гематоэнцефалический барьер, головной мозг, менингит, мыши

Для цитирования: Брюхова Д.Д., Дубровина В.И., Кравец Е.В., Мухтургин Г.Б., Иванова Т.А., Громова А.В., Балахонов С.В. Патологоанатомическая картина поражения головного мозга у белых мышей при экспериментальной сибиреязвенной инфекции. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 65-71. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.9

Pathoanatomical Pattern of Brain Damage of White Mice Infected with Experimental Anthrax

Briukhova D.D., Dubrovina V.I., Kravets E.V., Mukhturgin G.B., Ivanova T.A., Gromova A.V., Balakhonov S.V.

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

Corresponding author: Valentina I. Dubrovina, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru

Abstract

Background. *Bacillus anthracis* is a microorganism that causes anthrax. Because of irrational therapy, this particularly dangerous infectious disease leads to a systemic spread of bacteria in the body through histohematological barriers. Bacilli entering the brain subsequently lead to hemorrhagic meningitis. Despite intensive antibiotic therapy, that kind of meningitis is difficult to cure and therefore highly lethal. Studying characteristics of anthrax's isolates of different origin and genotype is an actual area of research.

The aim of the study is searching for pathomorphological and histological changes in the brain regions of experimental animals with anthrax infection, caused by *B. anthracis* with different plasmid spectrum.

Materials and methods: The study was conducted on 200 certified white mice, three *B. anthracis* strains were used as research objects: *B. anthracis* I-323 (pXO1-/pXO2-), *B. anthracis* I-275 (pXO1/pXO2-), and *B. anthracis* I-217 (pXO1+/pXO2-). The material for histological examination was the brain of mice, embedded in paraffin, and then sections were prepared using a microtome and stained with hematoxylin-eosin and Nissl toluidine blue. The degree of neuronal damage was assessed by calculating the semi-quantitative factor and determining the average size of the neuron nuclei, and the numerical density of cells in 1 mm² was studied. Microphotography and quantitative analysis was performed using the Motic Images Plus 2.0 application package. Statistical processing of the results was performed using the program "Statistica 6.0". **The results** of the study showed that the brain of infected mice shows signs of hemorrhagic leptomeningitis, the manifestations of which are more pronounced in mice infected with weakly virulent plasmid strains of *B. anthracis* and fallen mice.

Conclusion. Multicomponent exotoxin and specialized proteins, encoded in the pathogenicity plasmid of microorganisms, allow *B. anthracis* to easily overcome histohematological barriers and cause severe septic anthrax. The results obtained during the study supplement the available information on the pathogenesis of anthrax and indicate the need for further research in this direction.

Key words: anthrax, blood-brain barrier, brain, meningitis, mice

For citation: Briukhova D.D., Dubrovina V.I., Kravets E.V., Mukhturgin G.B., Ivanova T.A., Gromova A.V., Balakhonov S.V. Pathoanatomical Pattern of Brain Damage of White Mice Infected with Experimental Anthrax. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 65-71. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.9

Сибирская язва – особо опасное инфекционное заболевание. В зависимости от пути заражения, сибирская язва имеет три различных клинических формы: желудочно-кишечную, ингаляционную и кожную [1]. Прогрессирование заболевания в значительной степени опосредовано двумя плазмидами патогенности – pXO1 и pXO2, которые кодируют вырабатываемый бактерией экзотоксин и капсульный полисахарид соответственно. Все формы сибирской язвы могут быть смертельными, поскольку неправильное и несвоевременное лечение приводит к системному распространению этой бактерии через лимфатические и гематогенные пути [2]. Данное обстоятельство может быть связано с белками, закодированными в плазмиде патогенности pXO1 – металлопротеаза InhA, расщепляющая противобактериальные белки [3], и белок адгезии BslA [4] позволяют *B. anthracis* прикрепляться и проникать через гистогематические барьеры, нарушая межклеточные соединения эндотелиальных клеток (плотные контакты) [5, 6, 7]. Описаны клинические случаи [8, 9], повествующие о том, что бактерии проникают в головной мозг, впоследствии приводя к геморрагическому менингиту. Несмотря на интенсивную терапию антибиотиками, такой менингит трудноизлечим и поэтому высоко летален [10].

Для решения проблем эпизоотологии и эпидемиологии, диагностики, профилактики и лечения сибирской язвы, а также для разработки надёжных средств и методов индикации её возбудителя, важное значение имеют знания о биологии сибиреязвенного микроба и о патоморфологических и гистологических проявлениях, возникающих во время заболевания. Генотипические и фенотипические признаки возбудителя сибирской язвы подвержены внутривидовой и внутрипопуляционной изменчивости, что осложняет его идентификацию и дифференциацию [2]. В связи с этим, изучение особенностей изолятов сибиреязвенного микроба разного происхождения и генотипа является актуальным направлением исследований.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение патоморфологических и гистологических изменений в отделах головного мозга экспериментальных животных при сибиреязвенной инфекции, вызванной *B. anthracis* с разным плазмидным спектром.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 200 сертифицированных беспородных белых мышах, стандартных по услови-

ям содержания и массе (18–20 г). В работе использовались здоровые животные, полученные из питомника ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора (РД 42-26-3...3738, НПО «Вектор», Новосибирск). В качестве объектов исследования использовались три штамма *Bacillus anthracis* с разным плазмидным спектром: *B. anthracis* И-323 (pXO1-/pXO2-), *B. anthracis* И-275 (pXO1/pXO2-), *B. anthracis* И-217 (pXO1+/pXO2-), находящиеся в коллекции музея живых культур ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. Животных разделили на одну контрольную (20 особей) и три опытных группы (по 60 особей), инфицировали подкожно в правую лапу в объёме 0,5 мл спорами вышеперечисленных штаммов *B. anthracis* в дозе ЛД₅₀, контрольной группе животных вводили изотонический раствор хлорида натрия (рН 7,2) в том же объёме.

Животных выводили из эксперимента под наркозом, используя пары хлороформа, в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики в Российской Федерации» (утв. Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н от 01.04.2016 г.) и Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и других научных целях (Страсбург, 1986 г.). Учёт результатов проводили на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки с момента заражения.

Забирался материал для гистологического исследования – головной мозг. Проводились контрольные посевы крови и головного мозга. Материал фиксировали в 12%-ном водном растворе формалина в течение 24 суток, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин. Для приготовления срезов использовали санный микротом НМ 430 фирмы «Microm» (Германия). Полутонкие парафиновые срезы (5 мкм) окрашивали гематоксилин-эозином и толуидиновым синим по Нисслю [11].

При микроскопировании препаратов описывалось состояние мягкой мозговой оболочки и вещества мозга – отёк, кровенаполнение сосудов, состояние сосудистых стенок, наличие клеточной инфильтрации, наличие субарахноидальных кровоизлияний, кровоизлияний в вещество мозга, наличие очагов организации, наличие и степень выраженности отёка вещества мозга, состояние нейронов; акцент ставился на поиск признаков менингита и токсического поражения головного мозга. Детальному изучению подверглись префронтальная кора больших

полушарий головного мозга (ГМ), стриатум, передний мозг, кора мозжечка, а также продолговатый мозг [10].

Микрофото съёмку и количественный анализ производили с использованием компьютерной системы и пакета прикладных программ «Motic Images Plus 2.0». Степень повреждения нейронов оценивали путём расчёта полуколичественного фактора по Чубинидзе и определения средних размеров ядер нейронов, изучали численную плотность клеток (количество нейронов в 1 мм^2). Выраженность глиальной реакции оценивали по среднему численному соотношению глия/нейрон. Статистическую обработку результатов выполняли, используя пакет прикладных программ «Statistica 6.0».

Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании головного мозга наибольшие изменения в целом наблюдались в коре головного мозга, стриатуме, продолговатом мозге, более поздние и менее выраженные изменения регистрировались в мозжечке. Особенно ярко были выражены признаки повреждения мозга у животных, имевших характерную для сибирской язвы симптоматику при вскрытии: отёк в месте заражения, кровоизлияния, дряблый головной мозг, сердце, печень, почки, увеличенная селезёнка и лимфоузлы. Повсеместным был процесс пролиферации микроглии, который был тем интенсивнее, чем выше оказывалось кровоснабжение данного отдела центральной нервной системы (ЦНС).

В ходе эксперимента установлено, что на ранних сроках исследования в группе животных, заражённых *B. anthracis* И-323 ($pXO1^-/pXO2^-$), морфологические изменения в ЦНС были слабо выражены. Мягкая мозговая оболочка (ММО) не отёчна, сосуды умеренного кровенаполнения, стенки сосудов без явных выраженных изменений, кровоизлияния и клеточная инфильтрация отсутствовали, отёк вещества мозга не выражен, патологически изменённые нейроны присутствовали в незначительном количестве (рис. 1).

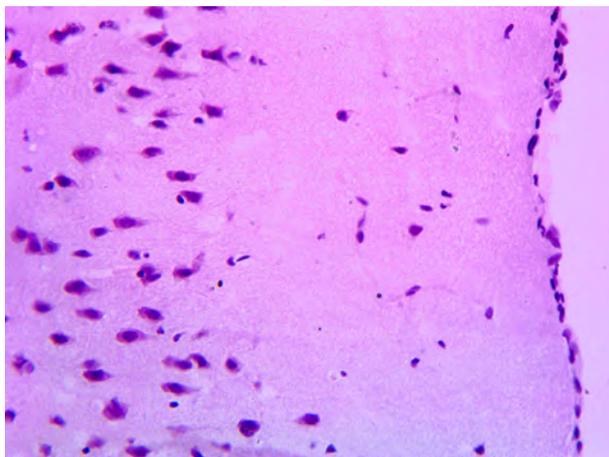


Рис. 1. Мягкая мозговая оболочка коры головного мозга мыши, инфицированной *B. anthracis* И-323. Первые сутки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 400$.

Fig. 1. The pia mater of the cerebral cortex of a mouse infected with *B. anthracis* I-323. Day 1. Hematoxylin-eosin staining. Magnification $\times 400$.

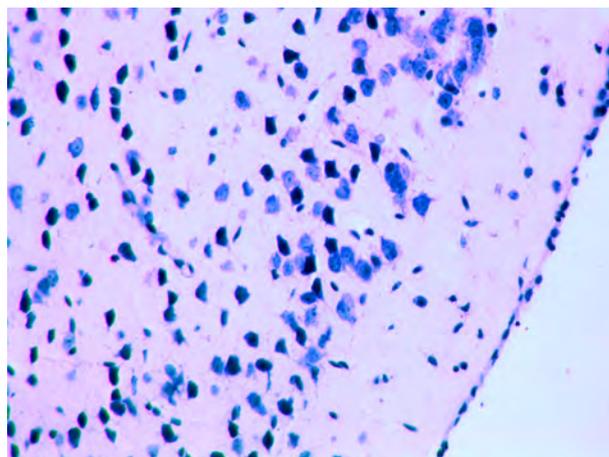


Рис. 2. Кора головного мозга мыши (контрольная группа). Окраска толуидиновым синим. Ув. $\times 400$

Fig. 2. Cerebral cortex of a mouse (control group). Toluidine blue staining. Magnification $\times 400$

Подсчёт полуколичественного фактора по Чубинидзе для нейронов головного мозга мышей, заражённых *B. anthracis* И-323 ($pXO1^-/pXO2^-$), установил, что содержание патологически изменённых нейронов в первые сутки наблюдения составляло 0,9–2,1 %, что может быть сравнимо с результатами наблюдений в контрольной группе животных (рис. 2, табл. 1). Тем не менее, у мышей опытной группы на 21-е сутки наблюдения отмечено повышение содержания повреждённых нейронов до 3,2–5,2 %, что в среднем в 3 раза больше результатов контрольной группы, а также было зарегистрировано повышение соотношения глиальных клеток к нейронам, которое составляло от 3,2 до 3,4. Рост этих показателей к 21-м суткам у штамма *B. anthracis* И-323 может быть обусловлен тем, что организмом был выработан иммунный ответ на различные белковые структуры микроорганизма, параллельно с развитием инфекционно-токсического шока. Так, у экспериментальных животных, инфицированных *B. anthracis* И-323, на 21-е сутки заражения в головном мозге имеет место отёк и расслоение ММО, отёк стенки сосудов, застой крови, кровоизлияния и нейтрофильная инфильтрация в вещество мозга (рис. 3). В веществе мозга выраженный периваскулярный и периваскулярный отёк, сосуды различного кровенаполнения, с внутрисосудистыми агрегатами, краевым стоянием, в сосудистой стенке – плазматическое пропитывание, умеренные плазморрагии, диапедезные микрогеморрагии. Желудочки мозга расширены, наполнены кровью. В коре головного мозга, стриатуме и продолговатом мозге имеются нейроны неправильной, зазубренной формы со смещённым ядром и частичным тигролизом – «тающие» нейроны, а также клетки-«тени» с бледно окрашенной гомогенной цитоплазмой, в которой не контурируется ядерная мембрана и иногда очень слабо намечается бледно окрашенное ядрышко.

В группе животных, заражённых *B. anthracis* И-275 ($pXO1^-/pXO2^-$), морфологические изменения в ЦНС на ранних сроках заражения были чуть более выражены: мягкая мозговая оболочка (ММО) незначительно утолщена, не расслоена, сосуды ММО полнокровны, сосудистая стенка со слабо выраженным плазматическим пропитыванием, кровоизлияния отсутствуют, в веществе мозга сосуды без видимых изменений. В более поздние сроки наблюдения пало четверо животных, заражённых *B. anthracis* И-275: по

одной особи на 3-и, 6-е, 12-е и 14-е сутки. Так, в головном мозге павшего на 14-е сутки животного были выявлены следующие изменения: ММО утолщена, отёчна, сосуды неравномерного кровенаполнения, сосудистая стенка с выраженным плазматическим пропитыванием, разрывами, а также выходом в ММО эритроцитов в большом количестве, клеточная инфильтрация. В веществе мозга сосуды умеренного кровенаполнения, с незначительно отёчными стенками, наблюдается выход лейкоцитов в ткань мозга, неравномерный перичеллюлярный отёк, а также присутствуют патологически изменённые нейроны (рис. 4). Одновременно с воспалительной реакцией развивается глиальный ответ. Установлено, что содержание патологически изменённых нейронов на ранних сроках наблюдения составляло 1,9–3,0 %, что в 1,7 раза больше по сравнению с интактными животными. На поздних сроках (21-е сутки) было зарегистрировано повышение показателя в среднем в 4,5 раза по сравнению с контролем (4,6–7,1 %). Соотношение глиальных клеток к нейронам составляло от 3,3 на ранних сроках до 4,4 клеток/нейрон на поздних сроках наблюдения (табл. 1).

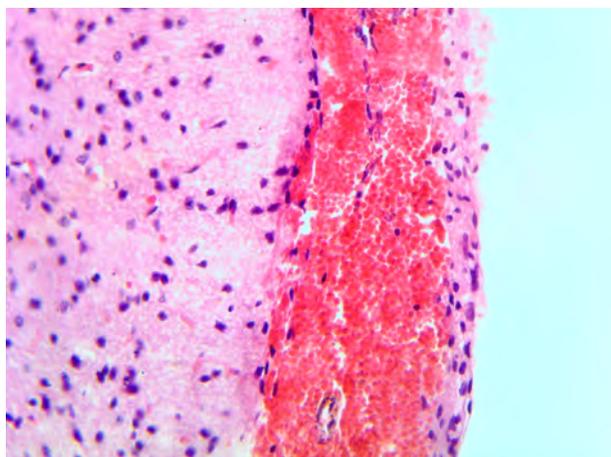


Рис. 3. Мягкая мозговая оболочка коры головного мозга мыши, инфицированной *B. anthracis* I-323. 21-е сутки. Окрасивание гематоксилин-эозином. Ув. ×400.

Fig. 3. The pia mater of the cerebral cortex of a mouse infected with *B. anthracis* I-323. Day 21. Hematoxylin-eosin staining. Magnification ×400.

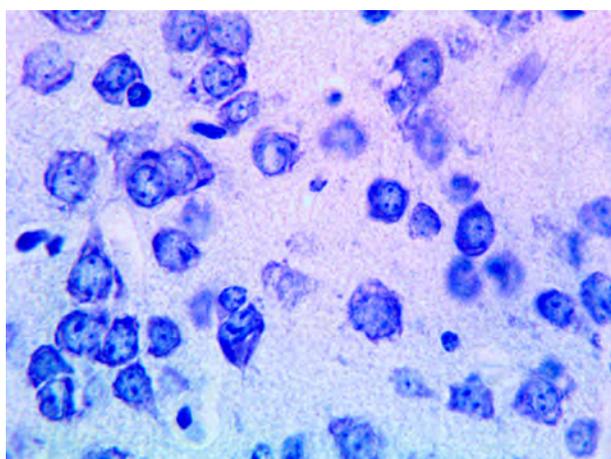


Рис. 4. Нейроны коры головного мозга мыши, инфицированной *B. anthracis* I-275. 21-е сутки. Окрасивание толуидиновым синим. Ув. ×1000.

Fig. 4. Neurons of the cerebral cortex of a mouse infected with *B. anthracis* I-275. Day 21. Toluidine blue staining. Magnification ×1000.

В головном мозге группы экспериментальных животных, заражённых *B. anthracis* I-217 (рХО1⁺/рХО2⁻), сосуды ММО полнокровны, в сосудистой стенке выражено плазматическое пропитывание, выход форменных элементов в толщу ММО, вследствие чего она утолщена. В веществе мозга регистрируется отёк в стенке сосудов, у отдельных сосудов отмечаются разрывы стенки. Третий желудочек, латеральный желудочек заполнены форменными элементами крови (рис. 5). Установлено наличие очагового отёка различной степени выраженности в веществе мозга, периваскулярный отёк, нейтрофильная инфильтрация. В разных отделах головного мозга экспериментальных животных выявлено большое количество патологически изменённых нейронов.

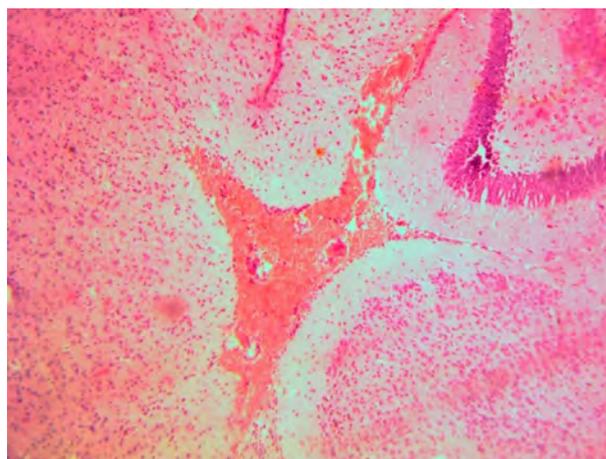


Рис. 5. Третий желудочек головного мозга мыши, инфицированной *B. anthracis* I-217, заполненный кровью. Окрасивание гематоксилин-эозином. Ув. ×100.

Fig. 5. The third ventricle of the brain of a mouse infected with *B. anthracis* I-217, filled with blood. Hematoxylin-eosin staining. Magnification ×100.

Оценка повреждения нейронов головного мозга мышей, заражённых *B. anthracis* I-217, показывает, что высокая степень патологического изменения нейронов, выраженная в процентном показателе, уменьшение средних размеров ядер нейроцитов от 46,5 до 33,3 мкм², а также повышение глиальной реакции в динамике от 3,2 до 4,7 клеток/нейрон присутствовали во всех отделах головного мозга (табл. 1).

Подсчёт полуколичественного фактора повреждения нейронов головного мозга выявил, что уже на ранних сроках показатель процентного содержания поражённых нейронов составил 5,8–9,6 % (что в среднем в 5,6 раза превышает показатели интактных животных) и имел выраженную тенденцию к увеличению к 21-м суткам до 6,4–24,0 %, что в среднем в 11,8 раза выше результатов контрольной группы.

При экспериментальной инфекции, вызванной сибирской язвой, в различных отделах головного мозга мышей выявлены нейроны не только в состоянии повреждения и атрофии, но также большое количество клеток с сохранной структурой, находящихся в состоянии повышенной функциональной активности.

Следует отметить, что в головном мозге лабораторных животных, инфицированных *B. anthracis* всех штаммов, взятых в эксперимент, вегетативные клетки возбудителя при бактериологическом исследовании не

Показатели повреждения нейронов головного мозга у мышей, инфицированных *B. anthracis* с разным плазмидным спектром
 Indicators of damage of brain neurons in mice infected with *B. anthracis* with different plasmid spectra

Сроки наблюдения, сутки	Показатели						
	Тяжесть поражения по отделам головного мозга, %				Средние размеры ядер нейронов, мкм ²	Количество клеток/мм ²	Соотношение глия/нейроны
кора	мозжечок	стриатум	продолговатый мозг				
Контроль							
	1,8 ± 0,3	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,5	1,7 ± 0,1	38,5 ± 0,9	3874,3 ± 201,2	3,1 ± 0,2
<i>B. anthracis</i> И-323 (pXO1-/pXO2-)							
1-е	2,1 ± 0,4*	0,9 ± 0,1*	1,3 ± 0,1	2,3 ± 0,4	37,7 ± 4,6*	3340,5 ± 279,2	3,2 ± 0,52*
3-и	1,7 ± 0,1*	1,9 ± 0,7*	2,4 ± 0,5*	2,2 ± 1,0*	43,3 ± 2,5*	3415,7 ± 206,3	3,3 ± 0,1*
7-е	3,1 ± 1,0	1,5 ± 0,3	4,1 ± 2,2*	2,1 ± 1,3*	38,9 ± 5,6	3534,6 ± 361,7	3,3 ± 1,1
14-е	4 ± 2,1	2,8 ± 0,8*	4,6 ± 1,8*	4,44 ± 0,1*	32,8 ± 2,4*	3233,7 ± 285,4	3,3 ± 0,6*
21-е	5,2 ± 1,6*	4,3 ± 0,2	4,4 ± 1,5	3,2 ± 0,6	30,1 ± 5,2*	4116,9 ± 108,3	3,4 ± 0,7*
<i>B. anthracis</i> И-275 (pXO1-/pXO2-)							
1-е	3 ± 0,2*	2,1 ± 0,1*	1,9 ± 0,1*	2,3 ± 1,4*	37,2 ± 1,1	3220,7 ± 145,7	3,3 ± 1,4*
3-и	2,2 ± 0,2	2,4 ± 0,1*	4,1 ± 0,6*	3,7 ± 0,1	35,8 ± 1,4*	3701,3 ± 211,4	3,5 ± 2,4*
7-е	6,2 ± 1,9*	2,3 ± 0,1	5,3 ± 0,6*	4,1 ± 2,3*	36,5 ± 1,2*	3298,7 ± 134,8	3,8 ± 2,6*
14-е	5,2 ± 0,3*	3,8 ± 0,1	6,1 ± 1,8*	7,2 ± 1,9	39,6* ± 3,4	3532,5 ± 225,8	3,6 ± 2,5*
21-е	7,1 ± 0,4*	4,6 ± 0,4*	6,4 ± 0,8*	6,3 ± 0,1*	38,5 ± 1,9*	4038,0 ± 376,2	4,4 ± 3,1*
<i>B. anthracis</i> И-217 (pXO1+/pXO2-)							
1-е	9,6 ± 1,2*	5,8 ± 0,7*	8,6 ± 0,6*	6,4 ± 0,3*	46,5 ± 2,1	3583,1 ± 237,7	3,2 ± 1,2*
3-и	12,2 ± 0,3*	5,2 ± 1,2	15,2 ± 1,5	13,3 ± 2,7*	37,5 ± 1,6*	3454,5 ± 176,4	4,5 ± 1,1*
7-е	16,7 ± 2,8	5,7 ± 2,2*	17,8 ± 1,7*	25,2 ± 3,5*	36,1 ± 3,0*	3764,4 ± 275,5	3,9 ± 0,3*
14-е	15,6 ± 0,9*	5,7 ± 0,6	16,7 ± 0,6*	18,9 ± 2,1	35,7 ± 2,9*	3846,2 ± 264,4	4,5 ± 1,2*
21-е	12,2 ± 2,8*	6,4 ± 0,1*	18,0 ± 0,8*	17,6 ± 1,0*	33,3 ± 1,8*	3736,1 ± 228,3	4,7 ± 1,4*

Примечание. * – p < 0,05 при сравнении с показателем в контроле.

обнаружены, что говорит об отсутствии острого инфекционного процесса.

Результаты исследования особенностей патоморфологических и гистологических изменений в отделах головного мозга экспериментальных животных при сибиреязвенной инфекции, вызванной *B. anthracis* с разным плазмидным спектром, показали, что степень повреждения нейронов головного мозга у мышей, заражённых одноплазмидным (pXO1+/pXO2-) штаммом *B. anthracis*, превышают таковые в случае применения безплазмидных штаммов *B. anthracis*. Данное обстоятельство может свидетельствовать о том, что многокомпонентный экзотоксин и специализированные белки, закодированные в плазмиде патогенности микроорганизма, позволяют *B. anthracis* легко преодолевать гистогематические барьеры и вызывать тяжёлую септическую форму сибирской язвы.

У мышей, инфицированных штаммами *B. anthracis* И-323 (pXO1-/pXO2-) и *B. anthracis* И-275 (pXO1-/pXO2-), которые отличаются по мультилокусным тандемным повторам и однонуклеотидным полиморфизмам в геноме, установлено незначительное повышение показателей повреждения нейронов головного мозга в среднем в 3,9–4,5 раза по сравнению с контролем к 21-м суткам наблюдения. А при инфекционном процессе, вызванном *B. anthracis* И-217 (pXO1+/pXO2-), этот показатель увеличился в 13,8 раза по сравнению с контролем.

Выявлено изменение показателя соотношения глиальных клеток к нейронам от 3,4 клеток/нейрон при применении *B. anthracis* И-323 (pXO1-/pXO2-) до 4,7 клеток/нейрон у животных, заражённых *B. anthracis* И-217 (pXO1+/pXO2-), а также уменьшение средних размеров ядер нейронов, что может являться индикатором реакции клеток головного мозга на инфекционно-токсическое повреждение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение характеристики и свойств возбудителя сибирской язвы, а также анатомических и гистологических изменений головного мозга при экспериментальной инфекции показало особенности инфекционного процесса данного заболевания и какое влияние оказывают плазмиды вирулентности на проникновение через ГЭБ: высокая устойчивость, значительная контагиозность, многокомпонентный экзотоксин и специализированные белки, закодированные в плазмиде вирулентности микроорганизма, позволяют ему легко преодолевать гистогематические барьеры макроорганизма и вызывать тяжелейшую сибиреязвенную септицемию и бактериальный менингоэнцефалит.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты дополняют имеющиеся сведения о патогенезе сибирской язвы и указывают на необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.И., Брико Н.И., Данилкин Б.К., Пак С.Г. *Инфекционные болезни и эпидемиология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
2. Витязева С.А., Старовойтова Т.П., Дубровина В.И., Балахонов С.В., Загоскина Т.Ю. *Патогенез и патологоанатомическая картина чумы, холеры и сибирской язвы: учебное пособие*. Иркутск: ИИЦХТ; 2015.
3. Mukherjee DV, Tonry JH, Kim KS, Ramarao N, Popova TG, Bailey C, et al. Bacillus anthracis protease InhA increases blood-brain barrier permeability and contributes to cerebral hemorrhages. *PLoS ONE*. 2011; 6(3): e17921. doi: 10.1371/journal.pone.0017921
4. Ebrahimi CM, Kern JW, Sheen TR, Ebrahimi-Fardooee MA, van Sorge NM, Schneewind O, et al. Penetration of the blood-brain barrier by *Bacillus anthracis* requires the pXO1-encoded BslA protein. *J Bacteriol*. 2009; 191(23): 7165-7173. doi 10.1128/JB.00903-09
5. Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*. 2010; 37(1): 13-25. doi 10.1016/j.nbd.2009.07.030
6. Al-Obaidi MMJ, Desa MNM. Mechanisms of blood brain barrier disruption by different types of bacteria, and bacterial-host interactions facilitate the bacterial pathogen invading the brain. *Cell Mol Neurobiol*. 2018; 38(7): 1349-1368. doi 10.1007/s10571-018-0609-2
7. Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *JAMA*. 2002; 287(17): 2236-2252. doi 10.1001/jama.287.17.2236
8. Попова А.Ю., Куличенко А.Н. *Опыт ликвидации вспышки сибирской язвы на Ямале в 2016 году*. Ижевск: ООО «Принт-2»; 2017.
9. Супотницкий М.В. Героиновая сибирская язва в Шотландии и Германии. *Биопрепараты*. 2011; (1): 40-44.
10. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 1: строение и формирование гематоэнцефалического барьера. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013; 5(3): 65-75.
11. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. *Основы гистологической техники*. СПб.: СпецЛит; 2010. ISBN 978-5-299-00438-0

REFERENCES

1. Pokrovsky VI, Briko NI, Danilkin BK, Pak SG. *Infectious diseases and epidemiology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)
2. Vityazeva SA, Starovoitova TP, Dubrovina VI, Balakhonov SV, Zagoskina TY. *Pathogenesis and pathological picture of plague, cholera and anthrax: a training manual*. Irkutsk: INTSHT; 2015. (In Russ.)
3. Mukherjee DV, Tonry JH, Kim KS, Ramarao N, Popova TG, Bailey C, et al. Bacillus anthracis protease InhA increases blood-brain barrier permeability and contributes to cerebral hemorrhages. *PLoS ONE*. 2011; 6(3): e17921. doi: 10.1371/journal.pone.0017921
4. Ebrahimi CM, Kern JW, Sheen TR, Ebrahimi-Fardooee MA, van Sorge NM, Schneewind O, et al. Penetration of the blood-brain barrier by *Bacillus anthracis* requires the pXO1-encoded BslA protein. *J Bacteriol*. 2009; 191(23): 7165-7173. doi 10.1128/JB.00903-09
5. Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*. 2010; 37(1): 13-25. doi 10.1016/j.nbd.2009.07.030
6. Al-Obaidi MMJ, Desa MNM. Mechanisms of blood brain barrier disruption by different types of bacteria, and bacterial-host interactions facilitate the bacterial pathogen invading the brain. *Cell Mol Neurobiol*. 2018; 38(7): 1349-1368. doi 10.1007/s10571-018-0609-2
7. Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *JAMA*. 2002; 287(17): 2236-2252. doi 10.1001/jama.287.17.2236
8. Popova AYU, Kulichenko AN. *The experience of eliminating the outbreak of anthrax in Yamal in 2016*. Izhevsk: ООО Print-2; 2017. (In Russ.)
9. Supotnitsky MV. Heroin anthrax in Scotland and Germany. *Biopreparaty*. 2011; (1): 40-44. (In Russ.)
10. Blinov DV. Current concepts of the role of altered blood-brain barrier resistance in the pathogenesis of CNS disorders. Part I: structure and formation of the blood-brain barrier. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2013; 5(3): 65-75. (In Russ.)
11. Korzhevsky DE. *Fundamentals of histological technology*. Sankt-Peterburg: SpetsLit; 2010. (In Russ.)

Сведения об авторах

Брюхова Дарья Дмитриевна – младший научный сотрудник, лаборатория патофизиологии, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: darabrukhov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5589-9522>

Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Кравец Елена Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории сибирской язвы отдела эпидемиологии, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7194-6413>

Мухтургин Геннадий Борисович – врач-бактериолог, лаборатория экспериментальных животных, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0340-8584>

Иванова Татьяна Александровна – заведующая лабораторией экспериментальных животных, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6017-9610>

Громова Анастасия Владимировна – кандидат ветеринарных наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4664-3178>

Балахонов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>.

Information about the authors

Daria D. Briukhova – Junior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: darabrukhov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5589-9522>

Valentina I. Dubrovina – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Elena V. Kravets – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Department of Epidemiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7194-6413>

Gennadiy B. Mukhturgin – Bacteriologist at the Laboratory of Experimental Animals, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0340-8584>

Ivanova T. Aleksandrovna – Head of the Laboratory of Experimental Animals, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6017-9610>

Anastasia V. Gromova – Cand. Sc. (Vet.), Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4664-3178>

Sergey V. Balakhonov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>.

Вклад авторов

Брюхова Д.Д. – планирование эксперимента, постановка реакций, учёт и анализ результатов, написание статьи.

Дубровина В.И. – планирование эксперимента, постановка реакций, учёт и анализ результатов, написание статьи.

Кравец Е.В. – моделирование инфекционного процесса, анализ результатов, написание статьи.

Мухтургин Г.Б. – моделирование инфекционного процесса, учёт результатов, оформление статьи.

Иванова Т.А. – моделирование инфекционного процесса, анализ результатов, написание статьи.

Громова А.В. – планирование эксперимента, постановка реакций, учёт и анализ результатов, написание статьи.

Балахонов С.В. – планирование научно-исследовательской работы, анализ полученных результатов.

Статья получена: 04.11.2019. Статья принята: 10.12.2019. Статья опубликована: 26.02.2020.

Received: 04.11.2019. Accepted: 14.01.2020. Published: 26.02.2020.

Сравнительный анализ клеточного состава крови и костного мозга белых мышей, инфицированных *Bacillus anthracis* разных генотипов

Дубровина В.И., Старовойтова Т.П., Кравец Е.В., Иванова Т.А., Дугаржапова З.Ф., Гаврилова О.В., Юрьева О.В., Шкаруба Т.Т., Балахонов В.С.

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

Автор, ответственный за переписку: Дубровина Валентина Ивановна, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru

Резюме

Обоснование. Одним из актуальных направлений в изучении возбудителя сибирской язвы остаётся исследование его факторов патогенности, к которым, прежде всего, относятся трёхкомпонентный токсин, капсула и связанные с ними структурные и регуляторные гены. Наличие или отсутствие этих факторов влияет на структурные изменения как в клеточном составе крови, так и в иммунокомпетентных органах макроорганизма.

Цель исследования: сравнительный анализ популяционного состава клеток костного мозга и периферической крови экспериментальных животных, инфицированных *Bacillus anthracis* разных генотипов.

Методы. Было проведено сравнительное исследование популяционного состава клеток красного костного мозга и периферической крови белых мышей в динамике инфекционного процесса, вызванного возбудителем *B. anthracis* разных генотипов. В красном костном мозге определяли индекс созревания нейтрофилов и лейко-эритроцитарное соотношение. В мазках периферической крови, окрашенных по методу Фрейфельда, выявляли степень выраженности патологической зернистости нейтрофилов. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы «Статистика», версия 6 (Новосибирск). Достоверными считались результаты, если вероятность ошибки была меньше 0,05 ($p < 0,05$) по отношению к контролю.

Результаты. Выявлены различия в популяционном составе клеток костного мозга и периферической крови экспериментальных животных, инфицированных возбудителем *B. anthracis*, которые зависят от плазмидного состава исследованных штаммов.

Заключение. Полученные данные дают основания предположить, что выявленные различия изменений периферической крови и красного костного мозга экспериментальных животных могут быть связаны не только с плазмидным профилем исследованных штаммов, но и с особенностями их ферментативной активности, способности к адгезии и другим факторами.

Ключевые слова: *Bacillus anthracis*, кровь, костный мозг, плазмидный профиль

Для цитирования: Дубровина В.И., Старовойтова Т.П., Кравец Е.В., Иванова Т.А., Дугаржапова З.Ф., Гаврилова О.В., Юрьева О.В., Шкаруба Т.Т., Балахонов В.С. Сравнительный анализ клеточного состава крови и костного мозга белых мышей, инфицированных *Bacillus anthracis* разных генотипов. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 72-77. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.10

Comparative Analysis of Blood and Marrow Cellular Structure of White Mice Infected With *Bacillus Anthracis* Different Genotypes

Dubrovina V.I., Starovoitova T.P., Kravets E.V., Ivanova T.A., Dugarzhapova Z.F., Gavrilova O.V., Yur'eva O.V., Shkaruba T.T., Balakhonov S.V.

Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor (Trilissera str. 78, 664047 Irkutsk, Russian Federation)

Corresponding author: Valentina I. Dubrovina, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru

Abstract

Background. Detection of the pathogenicity factors is one of the actual directions in studying of the anthrax causative agent. First of all, it includes the presence of tripartite toxin, capsule and the related structural and regulatory genes. Their presence or absence is defined by structural changes in cellular structure of blood and immunocomplex organs of a macroorganism.

Objective: To conduct a comparative analysis of subpopulational structure of marrow and peripheral blood cells at anthrax infection in experimental animals and to trace dynamics of the infectious process caused by *Bacillus anthracis* of different genotypes.

Methods. Comparative examination of subpopulational structure of red marrow and peripheral blood cells of white mice in dynamics of the infectious process caused by *B. anthracis* of different genotypes was conducted. Also, neutrophil maturing index and leucoerythrocytic correlation were calculated in red marrow. Degree of manifestation of neutrophil pathological granularity was revealed in peripheral blood smears stained by the Freifeld's method. Statistical processing of the received data was conducted using the computer program "Statistics", version 6 (Novosibirsk). Authentic results were considered if the error probability was less than 0.05 ($p < 0.05$) in relation to the control.

Results. It is revealed that alterations in white mice infected by *B. anthracis* strains with the same set of plasmids are significantly various.

Conclusion. The resulted data permit to assume that the distinction of pathological alterations in peripheral blood and red marrow is probably connected with the other factors of the pathogen invasiveness like enzymatic activity, ability to adhesion and many others.

Key words: *Bacillus anthracis*, blood, marrow, plasmid profile

For citation: Dubrovina V.I., Starovoitova T.P., Kravets E.V., Ivanova T.A., Dugarzhapova Z.F., Gavrilova O.V., Yur'eva O.V., Shkaruba T.T., Balakhonov S.V. Comparative Analysis of Blood and Marrow Cellular Structure of White Mice Infected With *Bacillus Anthracis* Different Genotypes. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 72-77. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.10

ВЕДЕНИЕ

Несмотря на многочисленные исследования, связанные с разработкой методов диагностики и созданием средств специфической профилактики, проблема борьбы с сибирской язвой для медицины и ветеринарии остаётся актуальной [1, 2]. Известно, что патогенность *B. anthracis* в основном связана с наличием таких факторов, как трёхкомпонентный токсин и капсула, структурные и регуляторные гены синтеза которых находятся в составе высокомолекулярных плазмид рХ01 и рХ02. Продуцирование капсульной субстанции детерминируется структурными генами (сарА, сарВ, сарС), локализованными на плазмиде рХ02. Именно капсула предохраняет *B. anthracis* от фагоцитоза. Штаммы, утратившие плазмиду рХ02, снижают свою вирулентность, сохраняя иммуногенность [3]. Другим важным фактором патогенности является экзотоксин, состоящий из протективного антигена (ПА), двух эффекторных субъединиц отёчного фактора (ОФ) и летального фактора (ЛФ), детерминанты которых расположены на плазмиде рХ01 – раg, суа и lef, соответственно [9]. На начальных этапах инфекции ПА связывается с толл-подобными рецепторами (TLR) на клеточной мембране и обеспечивает транспорт ЛФ и ОФ во внутриклеточные компартменты. ПА, участвуя в реализации вирулентных свойств, в то же время является основным иммуногенным компонентом ОФ является кальмодулин-зависимая аденилатциклаза, которая увеличивает внутриклеточный уровень циклического аденозин-3', 5'-монофосфата (цАМФ), что приводит к нарушению водного гомеостаза и как результат – к образованию массивных отёков и потере жидкости. Другим важным аспектом токсичного действия ОФ является его способность связывать один из ключевых внутриклеточных белков – кальмодулин, вовлечённый в запускаемый кальцием сигнальный путь, повреждая его и используя для стимуляции собственной активности. Эта активность ингибирует иммунный ответ, позволяя инфекции развиваться [6]. ЛФ представляет собой протеазу, которая нарушает структуру митоген-активируемых протеинкиназ (МАП), блокируя таким образом многофункциональные внутриклеточные сигнальные пути. Показано, что ЛФ угнетает пролиферацию иммунокомпетентных клеток, продукцию цитокинов и иммуноглобулинов, стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, что приводит к повреждению и апоптозу клеток. Однако детальный механизм гибели клеток в результате нарушения структуры МАП неясен [7]. Все три компонента токсина действуют синергидно. К настоящему времени все факторы хорошо изучены и показана их роль в патогенезе заболевания и стимуляции иммунного ответа [8]. Отсутствие одной из плазмид приводит к снижению или полной утрате вирулентности для лабораторных животных.

Патогенетическая роль сибиреязвенного токсина в развитии сибиреязвенной инфекции в настоящее время до конца не выяснена. Большинство учёных считают, что сибиреязвенный токсин вызывает бактериально-токсический шок, что и приводит к гибели макроорганизма. Однако существуют и другие мнения: отсутствие почечных

нарушений после введения токсина приматам даёт основание для отказа от предположения о вторичном шоке, как причине гибели при сибирской язве. Большинство изменений, выявленных при летальных случаях, позволяет заключить, что основным проявлением патологического процесса является специфическая интоксикация, для которой характерны повышенная проницаемость кровеносных сосудов и нарушения гемодинамики. Изменения при сибиреязвенной инфекции затрагивают и красный костный мозг, который является центральным гемопоэтическим органом, обеспечивающим поддержание процессов кроветворения и иммунной защиты. При патологических процессах изменяется характер нейрогуморального влияния на кроветворение. Токсины, продукты распада и метаболизма бактерий, специфические антитела воздействуют на гемопоэтическую систему [9, 10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительный анализ популяционного состава клеток костного мозга и периферической крови экспериментальных животных, инфицированных *B. anthracis* с разным плазмидным профилем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали четыре штамма *B. anthracis* из музея живых культур ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора: *B. anthracis* И-275 (рХ01-/рХ02⁻), *B. anthracis* И-323 (рХ01-/рХ02⁻), *B. anthracis* И-217 (рХ01+/рХ02⁻) и вакцинный аттенуированный штамм *B. anthracis* 34F₂ Stern (рХ01+/рХ02⁻) [10].

Исследование проводили на 260 сертифицированных беспородных белых мышах (НПО «Вектор») обоего пола, массой 18–20 г. Работа с животными проводилась в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, и «Правил надлежащей лабораторной практики», утверждённых приказом Министерства здравоохранения № 199н от 01.04.2016 г. Животные были разделены на четыре опытных группы (по 60 особей) и контрольную (20 особей). Белых мышей опытных групп инфицировали спорами культур *B. anthracis* однократно подкожно в область правого бедра в объёме 0,5 мл в дозе ЛД₅₀. Контрольной группе животных в том же объёме вводили изотонический раствор хлорида натрия, рН 7,2. Мышей выводили из эксперимента под наркозом на 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки с момента заражения.

Показатель бактериемии оценивали посевом материала (кровь из сердца) на мясопептонном агаре с последующей идентификацией выделенной культуры. Кровь прижизненно забирали из хвостовой вены. Для исследования миелограммы костный мозг извлекали их проксимального отдела бедренной кости. Приготовленные мазки крови и костного мозга фиксировали 30 минут в 96%-ном спирте, содержащем 3 % H₂O₂. Фиксированные мазки костного мозга окрашивали по Романовскому – Гимзе [11]. Мазки крови окрашивали по Романовскому – Гимзе и по методу Фрейфельда

(выявление токсической зернистости). Степень выраженности патологической зернистости определяли у 100 нейтрофилов и выражали в процентном соотношении. При подсчёте не менее 500 клеток в мазках красного костного мозга определяли их процентное содержание. Отдельно считались клетки эритро- и лейкопоэза, гранулоцитарного и моноцитарного ростков. Рассчитывали индекс созревания нейтрофилов (ИСН) [11]. Автоматический анализ изображения производили с помощью светового микроскопа «Zeiss» (Германия) с видеокамерой «Levenhuk». С помощью компьютерных программ «Motic Images Plus» (версия 2) и «AxioVision Rel. 4,8» (при увеличении окуляра – 10, объектива – 10). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы «Статистика», версия 6 (Новосибирск) с использованием t-Стьюдента с поправкой Бонферрони, достоверными различиями считали при уровне значимости $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении показателей миелограммы животных, инфицированных *B. anthracis* 34F₂ Stern (pXO1⁺/pXO2⁻), установлено, что на 3-и сутки исследования отмечалось увеличение числа бластных клеток в 1,8 раза и увеличение молодых форм гранулоцитарного ростка: миелоцитов – в 1,5 раза, метамиелоцитов – в 1,4 раза по сравнению с контролем. Отношение процентного содержания молодых клеток гранулоцитарного ряда к процентному содержанию зрелых гранулоцитов в контрольной группе – $0,51 \pm 0,03$ у.е.

Отмечено снижение показателя содержания сегментоядерных нейтрофилов, а ИСН в этом случае составил $1,06 \pm 0,05$ у.е., что в 2,0 раза выше данного показателя у животных контрольной группы (рис. 1). Установлено статистически значимое повышение ИСН у животных, инфицированных *B. anthracis* И-217, на 7-е и 14-е сутки при сравнении с другими штаммами *B. anthracis* ($p < 0,01$). Также показано, что уровень этого показателя в группе животных, инфицированных *B. anthracis* И-323, во все сроки наблюдения был достоверно ниже, чем в случае применения *B. anthracis* И-217 ($p < 0,01$).

Кроме того, количество зрелых лимфоцитов по сравнению с контролем также уменьшилось в 1,5 раза, что возможно связано с усилением оттока клеток в

иммунокомпетентные органы как ответной реакцией организма на введение культуры. Выявлена клеточная пролиферация моноцитарного ростка костномозгового пула (рис. 2), в основном за счёт моноцитов, количество которых превышало показатели в контроле в 1,9 раза.

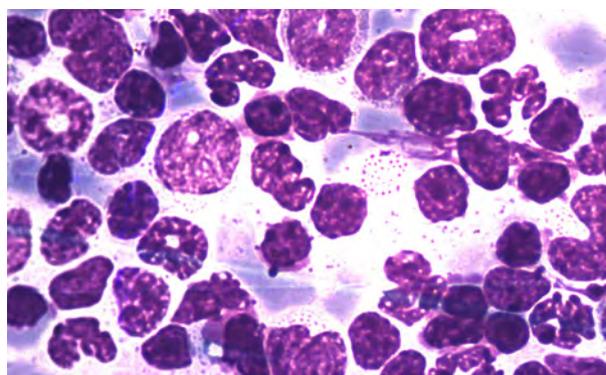


Рис. 2. Клетки моноцитарного ростка. Красный костный мозг белой мыши, инфицированной *B. anthracis* 34F₂ Stern (3-и сутки). Окраска по Романовскому – Гимзе. Увеличение окуляра – 100, увеличение объектива – 10.

Fig. 2. Monocyte lineage cells. Red marrow of a white mouse infected with *B. anthracis* 34F₂ Stern (Day 3). Romanovsky – Giemsa staining. Ocular magnification – 100, objective magnification – 10.

На 3–7-е сутки исследования отмечалось увеличение эозинофильных клеток с ярко выраженной эозинофильной грануляцией. Кроме того, на 7-е сутки их число в 2,2 раза превосходило показатель в контрольной группе, что может указывать на аллергическую реакцию организма. К 14-м суткам количество плазматических клеток в 2,5 раза превышало значения в контрольной группе. К 21-м суткам исследования миелограмма опытных мышей соответствовала показателям в контрольной группе. Показатель лейко-эритроцитарного соотношения во все сроки наблюдения не превышал контрольных (рис. 3).

У опытных животных количество клеток эритроидного ряда, созревающих до стадии эритроцита, на 3-и сутки незначительно увеличивалось и достигало максимального значения к 7-м суткам ($23,1 \pm 3,2$ %) с последующим снижением до показателей в контроле ($21,6 \pm 2,7$ %).

В лейкограмме периферической крови белых мышей, инфицированных *B. anthracis* 34F₂ Stern, на 3-и сутки

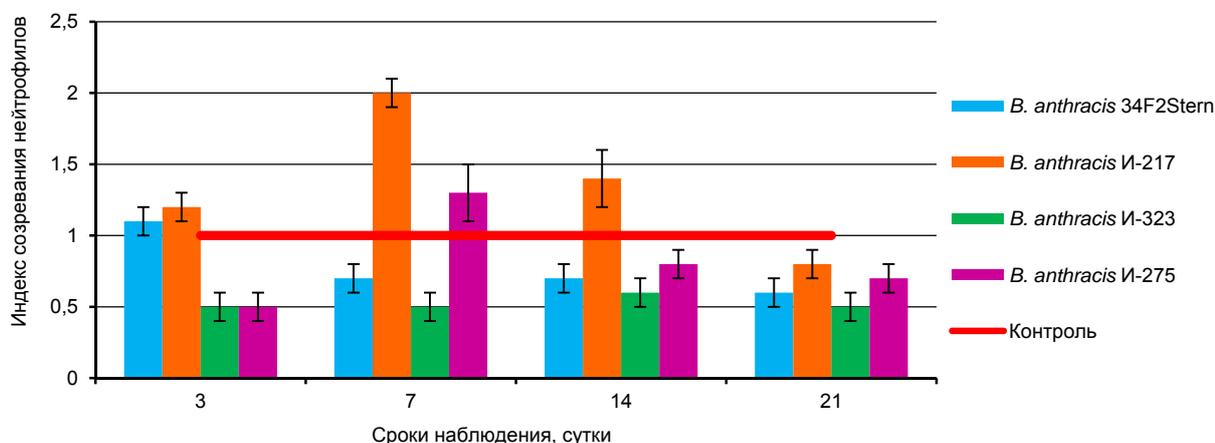


Рис. 1. Индекс созревания нейтрофилов красного костного мозга мышей, инфицированных *B. anthracis* разных генотипов.

Fig. 1. Maturation index of red marrow neutrophils of mice infected with *B. anthracis* of different genotypes.

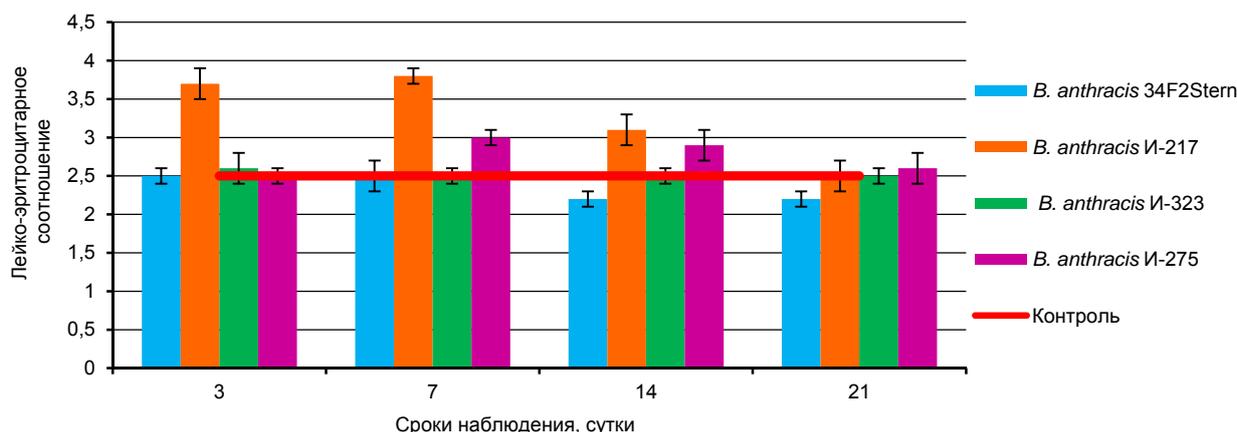


Рис. 3. Показатель лейко-эритроцитарного соотношения клеток красного костного мозга мышей, инфицированных *B. anthracis* разных генотипов.

Fig. 3. The indicator of the leuco-erythrocytic correlation of red marrow cells of mice infected with *B. anthracis* of different genotypes.

регистрировалось статистически значимое повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов в 3,3 раза по сравнению с показателями в контрольной группе. Отмечено повышение количества клеток моноцитарного ряда в среднем 3,5 раза по сравнению с контролем за счёт снижения количества сегментоядерных нейтрофилов. Появление молодых форм клеток можно расценивать как активизацию гранулоцитарного роста гемопоэза, а увеличение моноцитов – как иммунологическую перестройку макроорганизма. На 7-е сутки сохранялось повышенное содержание моноцитов (в 2,9 раза) и незначительное увеличение сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с контролем. На более поздние сроки исследования показатели лейкограммы опытных животных находились в пределах контрольных значений. Также можно отметить, что показатель лейко-эритроцитарного соотношения клеток красного костного мозга мышей, инфицированных *B. anthracis* И-217, на 3-и и 7-е сутки статистически значимо выше, чем в случаях с другими штаммами ($p < 0,01$).

При бактериологическом исследовании материала (кровь, лимфатические узлы, лёгкое, селезёнка, печень и головной мозг) рост *B. anthracis* наблюдался только из регионарного лимфатического узла, взятого на 3–7-е сутки исследования.

Токсическая зернистость нейтрофилов является важным прогностическим признаком в оценке инфекционного процесса как ответная реакция организма на патологический процесс. В норме нейтрофильный гранулоцит не содержит включения, при инфекционных заболеваниях происходит коагуляция белковых соединений в нейтрофиле, которые присоединяются к зёрнам клеток, что и приводит к образованию токсической зернистости нейтрофилов. В крови животных, инфицированных *B. anthracis* 34F₂, регистрировалась токсическая зернистость в 25 % случаев на 3-и и в 17 % – на 7-е сутки.

У животных, инфицированных *B. anthracis* И-217 (pXO1⁺/pXO2⁻), изменения в периферической крови носили более выраженный характер. Во все сроки исследования регистрировалась лимфопения со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (метамиелоциты – 3–4 %, палочкоядерные нейтрофилы – 6–9 %, сегментоядерные нейтрофилы – 51–71 %, моноциты – 6–11 %, лимфоциты – 12–33 %). Следует заметить, что повышение числа

нейтрофилов и молодых форм клеток наблюдается при интоксикациях и острых воспалительных процессах. Выявлены клетки раздражения. Токсическая зернистость нейтрофилов у большинства животных имела место на 3-и сутки, а на 7-е сутки морфологические изменения выявлялись более чем у 70 % нейтрофилов. Данные изменения указывают на инфекционный процесс, что подтверждается выделением культуры из материала, взятого на бактериологическое исследование. На 21-е сутки количество нейтрофилов с токсической зернистостью уменьшалось, что свидетельствует о положительной динамике инфекционного процесса у опытных животных.

У животных, инфицированных *B. anthracis* И-217, установлено снижение в 2,0 раза в миелограмме количества бластных клеток на 3-и сутки исследования с последующим незначительным повышением. Отмечено статистически значимое увеличение количества молодых клеток гранулоцитарного роста костномозгового пула во все сроки наблюдения (промиелоциты – от 1,4 до 2,4, миелоциты – от 1,2 до 1,8, метамиелоциты – от 1,2 до 1,7 раза), что, возможно, указывает на интоксикацию (рис. 4).

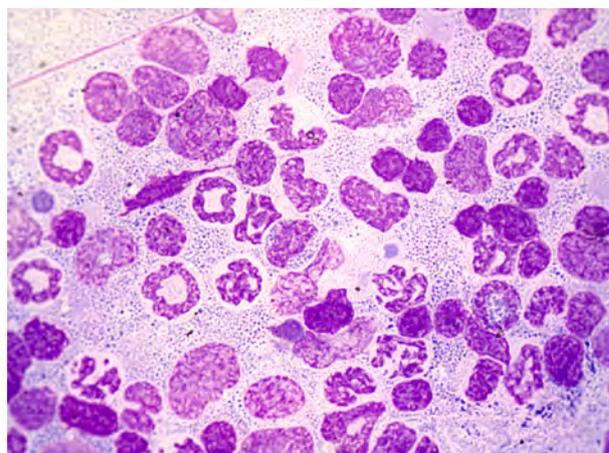


Рис. 4. Митоз. Красный костный мозг белой мыши, инфицированной *B. anthracis* И-217, (7-е сутки). Окраска по Романовскому – Гимзе. Увеличение окуляра – 100, увеличение объектива – 10.

Fig. 4. Mitosis. Red marrow of a white mouse infected with *B. anthracis* I-217 (Day 7). Romanowsky – Giemsa staining. Ocular magnification – 100, objective magnification – 10.

При этом количество зрелых клеток гранулоцитарного роста на 3–14-е сутки было в среднем в два раза меньше, чем в контроле. К 21-м суткам исследования количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов заметно увеличивалось, приближаясь к значениям в контроле. ИСН во все сроки наблюдения был выше значений в контрольной группе, а максимальное значение отмечалось на 7-е сутки, в 3,4 раза превышая значения контрольных (рис. 1). Лейко-эритроцитарное соотношение во все сроки исследования превышало значение в контроле (рис. 3), что свидетельствует о гиперплазии клеток лейкопоза, характерной при инфекционном процессе и интоксикации.

Характерной особенностью сибиреязвенной инфекции является нарушение гемодинамики (внутрисосудистый гемолиз), причиной которой является воздействие токсических факторов сибиреязвенного микроба на мембраны эритроцитов, что приводит в дальнейшем к их разрушению. Тем не менее, выраженного изменения в эритроцитарном росте костномозгового пула не выявлено. Синусоидные кровеносные капилляры расширены, кровенаполнены. У части животных на отдалённых сроках наблюдается увеличение количества адипоцитов, что указывает на гибель клеток гемоцитопоза и замещение красного костного мозга на жёлтый (рис. 5).

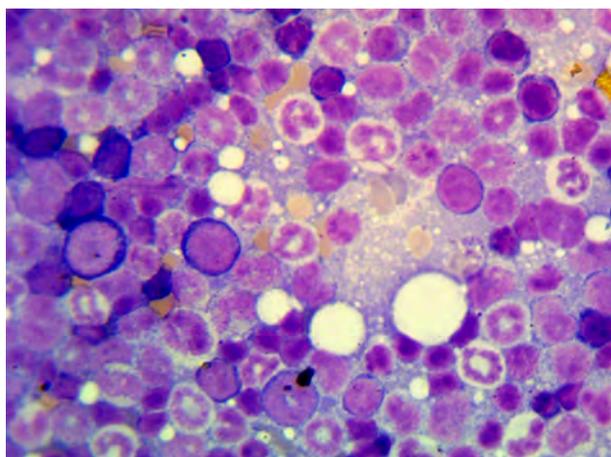


Рис. 5. Разрастание жировой ткани. Красный костный мозг белой мыши, инфицированной *B. anthracis* I-217 (21-е сутки). Окраска по Романовскому – Гимзе. Увеличение окуляра – 100, увеличение объектива – 10.

Fig. 5. Enlargement of adipose tissue. Red marrow of a white mouse infected with *B. anthracis* I-217 (Day 21). Romanowsky – Giemsa staining. Ocular magnification – 100, objective magnification – 10.

B. anthracis 34F₂ Stern (pXO1⁺/pXO2⁻) является вакцинным штаммом, обладающим остаточной вирулентностью, что при больших дозах может привести к гибели белых мышей.

Несмотря на то, что штаммы *B. anthracis* I-323 и *B. anthracis* I-275 являются бесплазмидными (pXO1⁻/pXO2⁻), тем не менее, показатели миелограммы и лейкограммы белых мышей имеют некоторые отличия между собой. Так, у белых мышей, инфицированных *B. anthracis* I-323, клеточный состав красного костного мозга и периферической крови во все сроки наблюдения не отличался от значений в контрольной группе.

У животных, инфицированных *B. anthracis* I-275, в периферической крови на 3–7-е сутки исследования выявлен моноцитоз и увеличение количества молодых форм клеток. Токсическая зернистость выявлялась на 3–7-е сутки.

В миелограмме животных, инфицированных *B. anthracis* I-275, статистически значимые изменения отмечались на 7-е сутки исследования. ИСН превышал в 2,6 раза значения в контроле (рис. 1). Выявлено увеличение содержания плазматических клеток и уменьшение количества зрелых лимфоцитов на 14–21-е сутки. Вместе с тем, лейко-эритробластическое соотношение во все сроки наблюдения соответствовало значению в контроле (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, отсутствие плазмид (pXO1⁻/pXO2⁻) у штаммов *B. anthracis* приводит к снижению или полной утрате их вирулентности для лабораторных животных. Выявленные изменения в красном костном мозге и периферической крови белых мышей, инфицированных штаммами *B. anthracis* с разным набором плазмид, существенно отличаются по ИСН и клеточному составу красного костного мозга. Полученные данные дают основания предположить, что выявленные различия изменений периферической крови и красного костного мозга экспериментальных животных могут быть связаны не только с плазмидным профилем исследованных штаммов, но и с особенностями их ферментативной активности, способности к адгезии и другими факторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попова А.Ю., Демина Ю.В., Плоскирева А.А., Горячева Л.Г., Лапенко И.В., Малеев В.В. Клинические особенности сибирской язвы в Ямало-Ненецком автономном округе в 2016 году. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017; (1): 77-83. doi: 10.21055/0370-1069-2017-1-77-83
2. Тайчиев И.Т., Жолдошев С.Т. Клинико-эпидемиологическая характеристика сибирской язвы в современных условиях. *Успехи современного естествознания*. 2014; (7): 20-26.
3. Онищенко Г.Г. *Сибирская язва: актуальные аспекты микробиологии, эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики*. М.: ВУН МЦ Минздрава России; 1999.
4. Triantafyllou M, Uddin A, Maher S, Charalambous N, Hamm TSC, Alsumati A, et al. Anthrax toxin evades Toll-like receptor recognition, whereas its cell wall components trigger activation via TLR2/6 heterodimers. *Cellular Microbiology*. 2007; 9(12): 2880-2892. doi: 10.1111/j.1462-5822.2007.01003.x
5. Weiss S, Levy H, Fisher M, Kobiler D, Altboum Z. Involvement of TLR2 in innate immune response to *Bacillus anthracis* infection. *Innate Immun*. 2009; 15(1): 43-51. doi: 10.1177/1753425908100379
6. Попова П.Ю., Микшис Н.И., Щуковская Т.Н., Попов Ю.А. Взаимодействие возбудителя сибирской язвы с паттерн-распознающими рецепторами врожденного и адаптивного иммунитета. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2011; 4(110): 12-17. doi: 10.21055/0370-1069-2011-4(110)-12-17
7. Zakharova MYu, Kozyr AV, Ignatova AN, Vinnikov IA, Shemyakin IG, Kolesnikov AV. Purification of filamentous bacteriophage for phage display using size-exclusion chromatography. *Biotechniques*. 2005; 38(2): 194-198. doi: 10.2144/05382BM04
8. Mock M, Fouet A. Anthrax. *Annu Rev Microbiol*. 2001; 55: 647-671. doi: 10.1146/annurev.micro.55.1.647
9. Шишкова Н.А., Тюрин Е.А., Дятлов И.А., Мокриевич А.Н. Современное состояние проблемы сибирской язвы. *Бактериология*. 2017; 2(3): С. 33-40. doi: 10.20953/2500-1027-2017-3-33-40
10. Кравец Е.В., Дугаржапова З.Ф., Такайшвили В.Е., Иванова Т.А., Чеснокова М.В., Балахонов С.В. Изучение биологических и молекулярно-генетических свойств штаммов *Bacillus anthracis*, изолированных на территории Сибири и Дальнего Востока (1959 – 2013 гг.). *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; (3): 54-59. doi: 10.21055/0370-1069-2018-3-54-59
11. Меньшиков В.В. (ред.) *Лабораторные методы исследования в клинике*. Справочник. М.: Медицина; 1987.

REFERENCES

1. Popova AYu, Demina YuV, Ploskireva AA, Goryacheva LG, Lapenko IV, Maleev VV. Clinical features of anthrax manifestations in Yamalo-Nenets autonomous district in 2016. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2017; (1): 77-83. doi: 10.21055/0370-1069-2017-1-77-83 (In Russ.)
2. Taichiev IT, Ioldoshev ST. Clinico-epidemiological characteristics of anthrax in modern conditions. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2014; (7): 20-26. (In Russ.)
3. Onishchenko GG. *Anthrax: modern aspects of microbiology, epidemiology, clinics, diagnostics, treatment and prophylaxis*. Moscow: VU MC Minzdrava Rossii; 1999. (In Russ.)
4. Triantafyllou M, Uddin A, Maher S, Charalambous N, Hamm TSC, Alsumati A, et al. Anthrax toxin evades Toll-like receptor recognition, whereas its cell wall components trigger activation via TLR2/6 heterodimers. *Cellular Microbiology*. 2007; 9(12): 2880-2892. doi: 10.1111/j.1462-5822.2007.01003.x
5. Weiss S, Levy H, Fisher M, Kobiler D, Altboum Z. Involvement of TLR2 in innate immune response to Bacillus anthracis infection. *Innate Immun*. 2009; 15(1): 43-51. doi: 10.1177/1753425908100379
6. Popova PYu, Mikshis NI, Shchukovskaya TN, Popov YuA. Interaction between Bacillus anthracis and Pattern-Recognizing Receptors of Innate and Adaptive Immunity. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2011; 4(110): 12-17. doi: 10.21055/0370-1069-2011-4(110)-12-17 (In Russ.)
7. Zakharova MYu, Kozyr AV, Ignatova AN, Vinnikov IA, Shemyakin IG, Kolesnikov AV. Purification of filamentous bacteriophage for phage display using size-exclusion chromatography. *Biotechniques*. 2005; 38(2): 194-198. doi: 10.2144/05382BM04
8. Mock M, Fouet A. Anthrax. *Annu Rev Microbiol*. 2001; 55: 647-671. doi: 10.1146/annurev.micro.55.1.647
9. Shishkova NA, Tiurin EA, Dyatlov IA, Mokrievich AN. Current state of the anthrax problem. *Bakteriologiya*. 2017; 2(3): 33-40. doi: 10.20953/2500-1027-2017-3-33-40. (In Russ.)
10. Kravets EV, Dugarzhapova ZF, Takaishvili VE, Ivanova TA, Chesnokova MV, Balakhonov SV. Biological and molecular-genetic properties of Bacillus anthracis strains in Siberia and Far East regions (1959–2013). *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2018; (3): 54-59. doi: 10.21055/0370-1069-2018-3-54-59 (In Russ.)
11. Menshikov VV (ed.). *Laboratory methods of testing in clinic. A guide book*. Moscow: Meditsina; 1987. (In Russ.)

Сведения об авторах

Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Старовойтова Татьяна Пантелеевна – научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0952-8755>

Кравец Елена Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории сибирской язвы отдела эпидемиологии, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7194-6413>, Scopus ID: 56245849700

Иванова Татьяна Александровна – заведующая лабораторией экспериментальных животных, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6016-9610>

Дугаржапова Зоригма Фёдоровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории сибирской язвы отдела эпидемиологии, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5315-479>, Researcher ID: H-5562-2018, Scopus ID: 56245282700

Гаврилова Ольга Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела подготовки и усовершенствования специалистов, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8349-2431>

Шкаруба Татьяна Тимофеевна – научный сотрудник отдела научного и учебно-методического обеспечения, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3795-3687>

Балахонov Сергей Владимирович – доктор медицинских наук профессор, директор, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>, Scopus ID: 6602291694

Information about the authors

Valentina I. Dubrovina – Dr. Sc. (Biol.), Head of Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Tatyana P. Starovoitova – Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0952-8755>

Elena V. Kravets – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer of the Epidemiology Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7194-6413>, Scopus ID: 56245849700

Tatyana A. Ivanova – Head of the Laboratory of Experimental Animals, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6017-9610>

Zorigma F. Dugarzhapova – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer of the Epidemiology Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5315-479>, Researcher ID: H-5562-2018, Scopus ID: 56245282700

Gavrilova Olga Vladimirovna – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer of the Department of the Specialists' Advanced Training, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8349-2431>

Tatyana T. Shkaruba – Research Officer of the Department of Scientific and Educational-Methodical Support, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3795-3687>

Sergey V. Balakhonov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>, Scopus ID: 6602291694

Вклад авторов

Дубровина Валентина Ивановна – планирование эксперимента, анализ результатов, написание статьи.

Старовойтова Татьяна Пантелеевна – проведение эксперимента, постановка реакций, учёт и анализ результатов.

Кравец Елена Владимировна – моделирование экспериментальной сибирской язвы на лабораторных животных Ивановна Татьяна Александровна – планирование эксперимента, инфицирование животных, учёт и анализ результатов.

Дугаржапова Зоригма Фёдоровна – планирование эксперимента, анализ результатов, написание статьи.

Гаврилова Ольга Владимировна – постановка реакций, учёт результатов.

Юрьева Ольга Викторовна – планирование эксперимента, анализ результатов, оформление статьи.

Шкаруба Татьяна Тимофеевна – анализ полученных данных, перевод отдельных разделов статьи на английский язык.

Балахонov Сергей Владимирович – планирование научной темы, оформление статьи.

Статья получена: 05.11.2019. Статья принята: 23.01.2020. Статья опубликована: 26.02.2020.

Received: 05.11.2019. Accepted: 23.01.2020. Published: 26.02.2020.

Стимуляция регенерации печени с использованием имплантата из никелида титана (экспериментальное исследование)

Весир И.Р.¹, Дамбаев Г.Ц.¹, Гюнтер В.Э.², Геренг Е.А.¹, Вусик А.Н.¹, Куртсеитов Н.Э.¹, Соловьев М.М.¹, Фатюшина О.А.¹, Авдошина Е.А.¹, Моминов И.М.¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2, Россия); ² НИИ Медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института при Томском государственном университете (634050, г. Томск, ул. Ленина, 36, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Весир Илья Рахимович, e-mail: vesir_ilya@inbox.ru

Резюме

В настоящее время в мире продолжается рост заболеваемости и смертности от хронических диффузных заболеваний печени и цирроза. Трудность стабилизации процесса фармакологическими средствами, множество ограничений для трансплантации печени, паллиативность методов хирургической коррекции осложнений обуславливают актуальность поиска различных способов стимуляции регенерации печени, в том числе и хирургических. Большинство известных методов хирургической стимуляции регенерации являются достаточно травматичными, а их стимулирующий эффект кратковременен. Способы, связанные с клеточными технологиями, в большинстве своём дорогостоящи, малоэффективны, либо малоизучены. В экспериментальном исследовании изучено влияние на паренхиму здоровой и цирротически изменённой печени клипс для пережатия паренхиматозных органов, оказывающих различное удельное давление на ткань. Объектом исследования явились лабораторные крысы со здоровой печенью и животные с моделированным циррозом. Животные были оперированы с наложением на печень клипс из никелида титана. Изменения в печени изучались через 3, 7, 14, 28 дней после операции путём гистологического исследования различных участков печени. Установлено, что клипса с меньшим удельным давлением не вызывала некроза ткани, приводила к атрофии маргинального участка печени, а в основной массе печени отмечалось появление увеличенных гепатоцитов и двуядерных гепатоцитов. В группах с циррозом печени также отмечалось уменьшение доли соединительной ткани. Таким образом, считаем возможным применение клипс с определённым удельным давлением на ткань в качестве способа стимуляции репаративных свойств печени при хронических диффузных заболеваниях и циррозе печени.

Ключевые слова: печень, регенерация, стимуляция регенерации, никелид титана

Для цитирования: Весир И.Р., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Геренг Е.А., Вусик А.Н., Куртсеитов Н.Э., Соловьев М.М., Фатюшина О.А., Авдошина Е.А., Моминов И.М. Стимуляция регенерации печени с использованием имплантата из никелида титана (экспериментальное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 78-83. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.11

Stimulation of Liver Regeneration Using a Titanium Nickelide Implant (Experimental Study)

Vesir I.R.¹, Dambaev G.Ts.¹, Gunter V.E.², Gereng E.A.¹, Vusik A.N.¹, Kurtseitov N.E.¹, Solovov M.M.¹, Fatushina O.A.¹, Avdoshina E.A.¹, Mominov I.M.¹

¹ Siberian State Medical University (Moskovsky trakt 2, 634050 Tomsk, Russian Federation); ² Research Institute of Medical Materials and Implants with Shape Memory Siberian Institute of Physics and Technology at Tomsk State University (Lenina str. 36, 634050 Tomsk, Russian Federation)

Corresponding author: Iliya R. Vesir, e-mail: vesir_ilya@inbox.ru

Abstract

Currently, morbidity and mortality from chronic diffuse diseases of the liver and cirrhosis continue to increase worldwide. The difficulty of stabilizing the process with pharmacological agents, lots of restrictions for liver transplantation, the palliative character of the surgical correction of complications determine the urgency of finding various ways to stimulate liver regeneration, including surgical ones. Most of the known methods of surgical stimulation of regeneration are quite traumatic, and their stimulating effect is short-lived. The methods associated with cellular technologies are mostly expensive, ineffective, or poorly understood. In the experimental study, the effect on the parenchyma of a healthy and cirrhotic liver clips for clamping parenchymal organs exerting different unit pressure on the tissue was studied. The object of the study was laboratory rats with a healthy liver and animals with simulated cirrhosis. The animals were operated on with the imposition of titanium nickelide clips on the liver. Changes in the liver were studied 3, 7, 14, and 28 days after the surgery by histological examination of various parts of the liver. It was established that the clip with a lower specific pressure did not cause tissue necrosis, led to atrophy of the marginal part of the liver, also increased hepatocytes and binuclear hepatocytes were observed in the bulk of the liver. A decrease in the proportion of connective tissue was also observed in groups with liver cirrhosis. Thus, we consider it possible to use clips with a certain specific pressure on the tissue as a method of stimulating the reparative properties of the liver in chronic diffuse diseases and cirrhosis of the liver.

Key words: liver, regeneration, stimulation of regeneration, nickel titanium

For citation: Vesir I.R., Dambaev G.Ts., Gunter V.E., Gereng E.A., Vusik A.N., Kurtseitov N.E., Solovov M.M., Fatushina O.A., Avdoshina E.A., Mominov I.M. Stimulation of Liver Regeneration Using a Titanium Nickelide Implant (Experimental Study). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 78-83. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.11

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), цирроз печени (ЦП) – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов [1]. ЦП является терминальной стадией таких хронических заболеваний как вирусный гепатит В или С, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени и др. [2]. По данным ВОЗ, в последние два десятилетия в мире наблюдается тенденция к росту числа хронических заболеваний печени различной этиологии, а также увеличение смертности от цирроза печени [3].

Несмотря на широкий спектр фармакологических средств, во многих случаях у пациентов бывает трудно достичь стабилизации процесса. А высокая летальность при циррозах обусловлена развитием осложнений. С целью продления жизни пациентов применяются различные паллиативные хирургические вмешательства. Радикальным же методом лечения является трансплантация печени, которая имеет множество ограничений в виде нехватки доноров, операционного риска, высокой стоимости, иммунного ответа на трансплантат и др. Одновременно с оптимизацией методов хирургической коррекции осложнений цирроза печени продолжается поиск различных современных способов стимуляции регенерации печени [4, 5].

Существуют такие способы хирургической стимуляции регенерации, как лазерная, посегментарная резекция печени, интраоперационная лазерная и электрокоагуляция поверхности печени, криодеструкция печени, а также введение в печень стволовых клеток и различных препаратов [6, 7]. Большинство данных способов являются достаточно травматичными для цирротически изменённой печени, а их стимулирующий эффект кратковременен. Либо они дорогостоящи, но при этом малоэффективны или недостаточно изучены [8]. Поэтому поиск наиболее эффективных и малотравматичных методов стимуляции регенерации печёночной ткани остаётся актуальным [9].

Репаративная регенерация направлена на восстановление стромально-паренхиматозных взаимоотношений за счёт увеличения объёма функционирующей паренхимы и регресса патологического процесса. Стимуляция регенерации может применяться в составе так называемой «Bridge therapy» (переходной терапии), которая позволяет пациентам дожидаться трансплантации печени от момента постановки в лист ожидания трансплантации печени [5]. Оптимальным является применение стимуляции регенерации до формирования декомпенсированного цирроза печени или на стадии хронического гепатита [10].

Благодаря труду российских учёных в области разработки биосовместимых сверхэластичных материалов с памятью формы возникло принципиально новое поколение медицинской техники и технологий. Материалы и имплантаты с памятью формы, созданные на основе никелида титана, способны функционировать в организме длительное время, эластично реагировать на изменение формы тканей органов, не разрушаться после многократного воздействия. Данные материалы и импланты широко применяются в стоматологии, травматологии, хирургии, оторинола-

рингологии, урологии, офтальмологии, онкологии и других областях [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние клипсы с термомеханической памятью формы из никелида титана для пережатия паренхиматозных органов на здоровую и цирротически изменённую печень в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы изучили влияние клипсы для пережатия паренхиматозных органов на паренхиму здоровой и цирротически изменённой печени [12]. Клипса содержит две дугообразные параллельные бранши, которые сомкнуты по всей длине (расстояние между браншами в средней части – 4 мм), соединены по обоим концам и выполнены из сплава на основе никелида титана с эффектами памяти формы и сверхэластичности. Бранши имеют форму идентичных гнутых в виде меандра периодических структур, которые ориентированы плоскостями волн симметрично плоскости дуги клипсы (рис. 1).

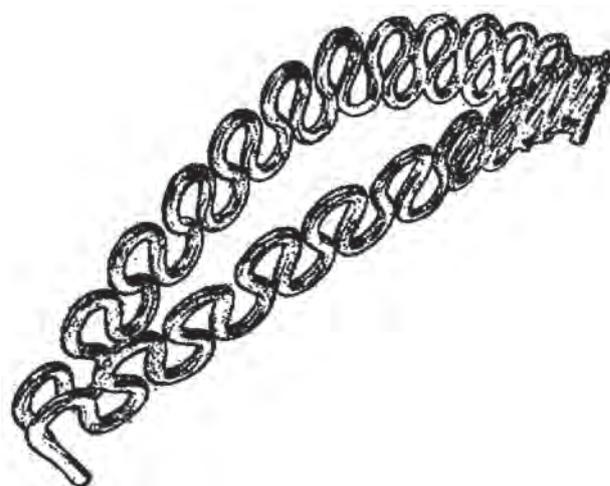


Рис. 1. Клипса для пережатия паренхиматозных органов [12].

Fig. 1. A clip for parenchymal clamping [12].

Особенности строения данного устройства позволяют производить дозированное давление на паренхиму печени во избежание полного пережатия и прорезывания ткани. Максимальное давление (P), измеренное на потенциометре, составило $0,08 \times 10^{-6}$ н/м². Габариты отдельной клипсы: длина – 40 мм, амплитуда волн браншей – 5 мм, количество волн – 14, диаметр никелид-титановой проволоки марки ТН-10 – 0,8 мм. Условное название клипсы – «Зигзаг».

Для сравнения были изготовлены клипса с меньшим количеством периодических структур волнообразной формы (условное название – «Волна») и клипса без периодических структур меньшего размера – длиной 2 см (условное название – «Дуга»). Для всех устройств были измерены и рассчитаны сила, площадь давления бранш, удельное давление. Клипса без меандроподобных структур и клипса с меньшим количеством волн имели меньшую эластичность и соответственно большее удельное давление на бранши. Максимальное давление для этих устройств составило $1,14 \times 10^{-6}$ н/м² и $0,15 \times 10^{-6}$ н/м² соответственно.

Объектом послужили лабораторные животные – 32 крысы, самки линии Вистар, одинакового половозрелого возраста, весом 200–250 г. Эксперименты с участием животных выполнены в соответствии с положениями Федерального Закона «О защите животных от жестокого обращения», введённым в действие 01.01.1997 г. и Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в других научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.).

Крысы были сгруппированы таким образом: 12 здоровых крыс (по 4 крысы на каждую разновидность клипс – всего 3 группы), которым были установлены клипсы; контрольная группа – 4 здоровые ложнооперированные крысы; 12 крыс с моделированным циррозом печени с установлением клипс (3 группы по 4 животных); контрольная группа – 4 ложнооперированные крысы с циррозом.

Моделирование цирроза печени проводили путём интрагастрального введения 40%-ного масляного раствора тетрахлорметана в дозе 0,2 мл на 100 г массы тела, два раза в неделю, в течение 12 недель. Для потенцирования эффекта, во время затравки, вместо питья крысы получали 5%-ный раствор этанола.

Анестезия – общее обезболивание, масочный ингаляционный наркоз препаратом Изофлуран.

При наложении устройств использован термомеханический эффект памяти формы. Для этого при температуре около 0 °С бранши клипсы из сомкнутого состояния раскрывались на угол 30–40° (рис. 2) и удерживались после наложения на краевом участке печени до их возвратной деформации и защемляющей фиксации в течение 1–2 мин (рис. 3).



Рис. 2. Клипса в охлаждённом состоянии с разведёнными браншами.

Fig. 2. A clip in a cooled state with branches brought apart.



Рис. 3. Клипса на печени после формовосстановления при температуре тела животного.

Fig. 3. A clip on a liver after form restoration at animal body temperature.

Через 3, 7, 14, 28 дней после операции крысы выводились из эксперимента с проведением биометрии и забором тканей печени для гистологического исследования. Были взяты ткани с «зажатого» участка, из «незажатого» участка доли печени, подверженной наложению клипсы, и ткань одной из отдалённых долей. У ложнооперированных животных брали один образец ткани. Гистологические препараты окрашивались гематоксилин-эозином и по Ван Гизону.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

При проведении биометрии получены следующие результаты (рис. 4).

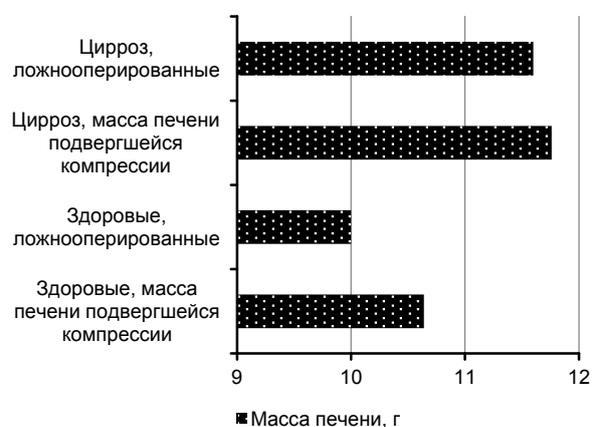


Рис. 4. Данные биометрии.

Fig. 4. Biometric data.

Таблица 1

Результаты гистологического исследования

The results of a histological examination

Table 1

Название импланта	Гистологические изменения	А (интактная доля)		В (компрессируемая доля)		С (участок по линии компрессии)	
		здоровая печень	цирроз	здоровая печень	цирроз	здоровая печень	цирроз
«Дуга»	Прорезывание ткани, секвестры	–	–	–	–	++	+++
	Некроз (гистология)	–	–	–	–	++	++
	Регенерация (гистология)	–	–	–	–	–	–
«Волна»	Прорезывание ткани, секвестры	–	–	–	–	–	+
	Некроз (гистология)	–	–	–	–	+	+
	Регенерация (гистология)	–	–	+	++	+	+
«Зигзаг»	Прорезывание ткани, секвестры	–	–	–	–	–	–
	Некроз (гистология)	–	–	–	–	–	–
	Регенерация (гистология)	+	+	++	+++	++	+
Контроль	Прорезывание ткани, секвестры	–	–				
	Некроз (гистология)	–	–				
	Регенерация (гистология)	–	–				

В группе здоровых крыс масса печени, подвергшаяся компрессии, была в среднем на 0,64 % больше, чем в контрольной группе, включавшей здоровых ложнопериоперированных животных. В группе крыс с циррозом печени масса печени, подвергшейся компрессии, была на 0,16 % больше, чем контрольной группе, включавшей ложнопериоперированных крыс с циррозом.

Однако у ложнопериоперированной крысы в группе крыс с циррозом масса печени была в среднем на 1,04 % больше, чем у ложнопериоперированной в здоровой группе.

Это объясняется процессами физиологической регенерации печени в ответ на токсическое воздействие тетрахлорметана.

При анализе гистологических препаратов было выявлено, что в группе здоровых крыс при использовании клипс с большим удельным давлением на бранши имелись признаки некроза гепатоцитов в области компрессии, фиброз. Признаков регенерации не наблюдалось. При использовании клипсы с большей эластичностью были обнаружены увеличенные в размерах гепатоциты, гепатоциты с увеличенным ядром, а также двуядерные гепатоциты. Данные клетки локализовались преимущественно в доле печени, подвергшейся компрессии. Очагов некроза не обнаружено.

В группе крыс с циррозом признаки регенерации определяются почти во всех препаратах. Однако более выражены они в долях печени, подвергшихся компрессионному воздействию клипсами с меандроподобными структурами. При этом при использовании клипсы с меньшим количеством волн имеются очаги некроза по линии компрессии, что является следствием большего удельного давления на ткань (табл. 1).

В процессе эксперимента установлено биоинертное состояние имплантатов из никелида титана и предполагаемое деформационное срабатывание. Благодаря сверхэластичному свойству деформации никелида титана, а также особенностям конструкции клипсы для пережатия

паренхиматозных органов [12] (с условным названием «Зигзаг»), компрессия при защемлении маргинального участка органа осуществляется мягко, без ранения и приводит к плавному снижению трофики и атрофии ткани этого участка (рис. 5).

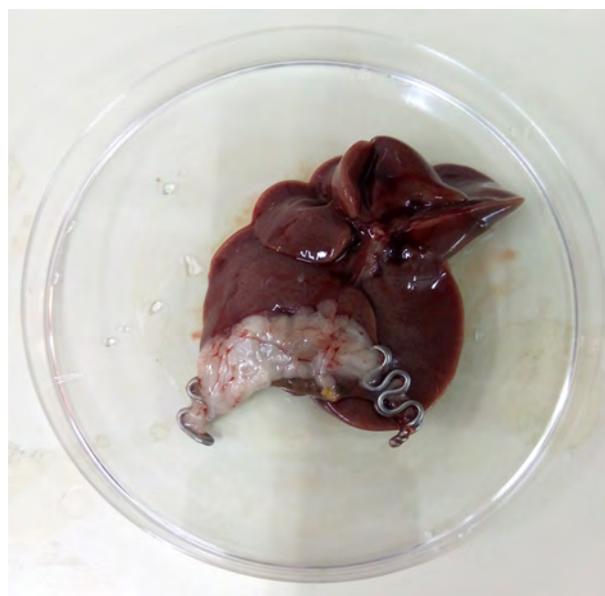


Рис. 5. Печень при выводе животного из эксперимента на 28-й день после операции. Зажатая клипсой часть печени атрофирована.

Fig. 5. Rat liver after withdrawal from the experiment on the 28th day after the operation. The part of the liver clamped by the clip is atrophied.

Волнообразно развитая структура браншей клипсы обеспечивает пониженное удельное давление на защемляемую ткань и, тем самым, её травмобезопасность. Чем больше участок, подвергшийся атрофии, тем более выражена регенерация в оставшемся объёме.

Критериями регенерации явились такие признаки, как гипертрофия гепатоцитов, полиплоидизация гепатоцитов, удвоение и увеличение ядер гепатоцитов, уменьшение доли соединительной ткани в срезах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, считаем возможным применение компрессирующих устройств из никелида титана с целью стимуляции репаративной регенерации печени при хронических диффузных заболеваниях печени и циррозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Потешкина Н.Г., Аджигайтканова С.К. *Современные принципы диагностики и лечения осложненной цирроза печени*. М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 2013.
2. Александров В.Н., Камилова Т.А., Калюжная Л.И., Кривенцов А.В., Фирсанов Д.В., Чирский В.С. и др. Клеточная терапия цирроза печени. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014; 1(45): 197-202.
3. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Цирроз печени: что нового в лечении. *Гастроэнтерология*. 2014; (43): 42-50.
4. Бурганова Г.Р., Абдулхаков С.Р., Гумерова А.А., Газизов И.М., Йылмаз Т.С., Титова М.А., и др. CD34, альфа-SMA и BCL-2 как маркеры эффективности трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток больным алкогольным циррозом печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012; (9): 16-22.
5. Пикиреня И.И., Земляник А.Н., Хомченко В.В. Возможность регенерации печени у экспериментальных животных с индуцированным циррозом при воздействии пространственно модулированного излучения эрбиевого лазера. *Новости хирургии*. 2015; 23(2): 131-137. doi: 10.18484/2305-0047.2015.2.131
6. Fujii H, Hirose T, Oe S, Yasuchika K, Azuma H, Fujikawa T, et al. Contribution of bone marrow cells to liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *J Hepatol*. 2002; 36(5): 653-659. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00043-0
7. Guettier C. Which stem cells for adult liver? *Ann Pathol*. 2005; 25(1): 33-44. doi: 10.1016/s0242-6498(05)80097-5
8. Карпова Р.В., Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Яковенко А.В. Действие криопресципитата на функцию печеночных клеток и признаки портальной гипертензии у больных циррозом печени. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2012; 7(4): 75-79.
9. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В. Регенерация печеночной ткани под воздействием криопресципитата и аллоплантата. *Хирургия*. 2015; 7: 27-33. doi: 10.17116/hirurgia2015727-33
10. Tang XP, Yang X, Tan H, Ding YL, Zhang M, Wang WL. Clinical and experimental study on therapeutic effect of umbilical cord blood transplantation on severe viral hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2003; 9(9): 1999-2003. doi: 10.3748/wjg.v9.i9.1999
11. Гюнтер В.Э. Направления создания уникальных технологий в медицине на основе нового поколения биосовместимых материалов и имплантатов с памятью формы. *Имплантаты с памятью формы*. 2017; (1-2): 5-10.

12. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Соловьев М.М., Проскурин А.В., Ханхараев Н.Х., Алтухов В.Г., Хитрихеев В.Е., Перинов А.П. Клипса для пережатия паренхиматозных органов: Пат. № 2286103 Рос. Федерация; МПК А61В 17/122 (2006.01); заявители и патентообладатели: Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Соловьев М.М., Проскурин А.В., Ханхараев Н.Х., Алтухов В.Г., Хитрихеев В.Е., Перинов А.П. № 2005115657/14; заявл. 23.05.2005; опубл. 27.10.2006. – Бюл. № 30.

REFERENCES

1. Poteshkina NG, Adzhigaytkanova SK. *Modern principles of diagnosis and treatment of complications of liver cirrhosis*. Moscow: GBOU VPO RNIMU im. N.I. Pirogova; 2013. (in Russ.)
2. Alexandrov VN, Kamilova TA, Kalyuzhnaya LI, Kriventsov AV, Firsanov DV, Chirsky VS, et al. Cell therapy in liver cirrhosis. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2014; 1(45): 197-202. (In Russ.)
3. Bakulin IG, Sandler YuG. Liver cirrhosis: what's new in treatment. *Gastroenterologiya*. 2014; 43: 42-50. (In Russ.)
4. Burganova GR, Abdulkhakov SR, Gumerova AA, Gazizov IM, Yilmaz TS, Titova MA, et al. CD34, alpha-SMA and BCL-2 as markers of the effectiveness of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with alcoholic cirrhosis of the liver. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2012; (9): 16-22. (In Russ.)
5. Pikirenya II, Zemlyanik AN, Khomchenko VV. The possibility of liver regeneration in experimental animals with induced cirrhosis when exposed to spatially modulated radiation from an erbium laser. *Novosti khirurgii*. 2015; 23(2): 131-137. doi: 10.18484/2305-0047.2015.2.131 (In Russ.)
6. Fujii H, Hirose T, Oe S, Yasuchika K, Azuma H, Fujikawa T, et al. Contribution of bone marrow cells to liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *J Hepatol*. 2002; 36(5): 653-659. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00043-0
7. Guettier C. Which stem cells for adult liver? *Ann Pathol*. 2005; 25(1): 33-44. doi: 10.1016/s0242-6498(05)80097-5
8. Karpova RV, Chernousov AF, Khorobrykh TV, Yakovenko AV. The effect of cryoprecipitate on the function of liver cells and signs of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*. 2012; 7(4): 75-79. (In Russ.)
9. Chernousov AF, Khorobrykh TV, Karpova RV. Regeneration of the liver tissue under the influence of cryoprecipitate and alloplant. *Khirurgiya*. 2015; 7: 27-33. doi: 10.17116/hirurgia2015727-33 (In Russ.)
10. Tang XP, Yang X, Tan H, Ding YL, Zhang M, Wang WL. Clinical and experimental study on therapeutic effect of umbilical cord blood transplantation on severe viral hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2003; 9(9): 1999-2003. doi: 10.3748/wjg.v9.i9.1999
11. Gunther VE. Tendencies in creating unique technologies in medicine based on a new generation of biocompatible materials and shape memory implants. *Implantaty s pamyatyu formy*. 2017; (1-2): 5-10. (In Russ.)
12. Dambaev GTs, Gyunter VE, Solov'ev MM, Proskurin AV, Khankharaev NKH, Altukhov VG, Khitrikheev VE, Perinov AP. A clip for parenchymal clamping: Patent N 2286103 of the Russian Federation; 2006. (In Russ.)

Сведения об авторах

Весир Илья Рахимович – аспирант, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vesir_ilya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9747-6675>

Дамбаев Георгий Цыренович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kaf.gosp.hirurg@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7741-4987>

Гюнтер Виктор Эдуардович – доктор технических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор, НИИ Медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института при Томском государственном университете, e-mail: 89138641814@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6803-5934>

Геренг Елена Андреевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры морфологии и общей патологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: e-gereng@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7226-0328>

Вусик Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vusikan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6573-4940>

Куртсеитов Нариман Энверович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: nariman.tomsk@gmail.com

Соловьев Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: sol.tomsk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2177-0541>

Фатюшина Осана Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: oksanafat.tomsk@gmail.com

Авдошина Елена Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mythelen0@gmail.com

Моминов Исломжон Махаммадмарипович – аспирант, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: islam_osh@mail.ru

Information about the authors

Ilya R. Vesir – Postgraduate, Siberian State Medical University, e-mail: vesir_ilya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9747-6675>

Georgiy Ts. Dambaev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding member of the RAS, Siberian State Medical University, e-mail: kaf.gosp.hirurg@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7741-4987>

Viktor E. Gunter – Dr. Sc. (Tech.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Director of the Research Institute of Medical Materials and Implants with Shape Memory Siberian Institute of Physics and Technology at Tomsk State University, e-mail: 89138641814@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6803-5934>

Elena A. Gereng – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University, e-mail: e-gereng@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7226-0328>

Aleksandr N. Vusik – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Clinical Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University, e-mail: vusikan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6573-4940>

Nariman E. Kurtseitov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Clinical Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University, e-mail: nariman.tomsk@gmail.com

Mikhail M. Soloviev – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Clinical Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University, e-mail: sol.tomsk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2177-0541>

Oksana A. Fatyushina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Clinical Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University, e-mail: oksanafat.tomsk@gmail.com

Elena A. Avdoshina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Clinical Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University, e-mail: mythelen0@gmail.com

Islomzhon M. Mominov – Postgraduate, Siberian State Medical University, e-mail: islam_osh@mail.ru

Вклад авторов

Весир Илья Рахимович – исполнитель научной работы.

Дамбаев Георгий Цыренович – руководитель научной работы.

Гюнтер Виктор Эдуардович – научный консультант, руководитель производства имплантов из никелида титана.

Геренг Елена Андреевна – помощь в проведении морфологических исследований.

Вусик Александр Николаевич – помощь в разработке дизайна исследования и эксперимента на печени.

Куртсеитов Нариман Энверович – помощь в написании и оформлении статьи.

Соловьев Михаил Михайлович – помощь в работе с научной литературой.

Фатюшина Осана Александровна – помощь в проведении эксперимента.

Авдошина Елена Александровна – помощь в проведении эксперимента.

Моминов Исломжон Махаммадмарипович – помощь в проведении эксперимента.

Статья получена: 30.04.2019. Статья принята: 16.01.2020. Статья опубликована: 26.02.2020.

Received: 30.04.2019. Accepted: 16.01.2020. Published: 26.02.2020.

ЛЕКЦИИ LECTURES

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.1.12

Основные принципы реализации оздоровительных тренировок (лекция)

Власова И.А.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
(664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Власова Ирина Андреевна, e-mail: irk_via@mail.ru

Резюме

Здоровье населения Российской Федерации является показателем национальной безопасности. Поэтому одним из приоритетных направлений государственной политики считается организация мероприятий, обеспечивающих сохранение и повышение уровня соматического здоровья граждан Российской Федерации. В данном контексте одним из мощных методов управления жизнедеятельностью человека является мышечная работа, долговременная адаптация к которой вызывает формирование целого ряда эффектов, обладающих оздоровительной и профилактической направленностью. В связи с чем, в последние годы возрастает внимание специалистов и пациентов к разнообразным системам оздоровительных тренировок, а потребность в них всех возрастных групп населения стимулирует активное развитие различных их форм, а также индустрию услуг фитнеса. Вместе с тем, достижение необходимого результата требует понимания как закономерностей формирования адаптационных реакций организма при использовании существующего арсенала физических нагрузок, упражнений, так и основных принципов их реализации с учётом выводов и рекомендаций доказательной медицины. Это организационные и методические особенности планирования тренировочных программ и стилей конкретных занятий, выбора и дозирования как классических форм двигательной активности, так и вариантов технологий фитнеса с учётом упражнений потенциально опасных для опорно-двигательного аппарата особенно у детей. В рамках вышеуказанных позиций составлен и представлен настоящий материал в формате лекционного изложения.

Ключевые слова: мышечная деятельность, физические упражнения, двигательная активность, оздоровительные тренировки, здоровье, адаптация

Для цитирования: Власова И.А. Основные принципы реализации оздоровительных тренировок (лекция). Acta biomedica scientifica. 2020; 5(1): 84-88. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.12

Basic Principles for the Implementation of Health Training (Lecture)

Vlasova I.A.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education (Yubileyniy 100, 664079 Irkutsk, Russian Federation)

Corresponding author: Irina A. Vlasova, e-mail: irk_via@mail.ru

Abstract

Health of the population of the Russian Federation is an indicator of national safety. Therefore, one of the priority directions of state policy organization of events, providing preservation and increase in level of somatic health of citizens of the Russian Federation is considered. In this context, one of powerful methods of management of activity of the person is muscular work, long-term adaptation to which causes formation of a number of the effects having improving and preventive orientation. In this connection in recent years, the attention of experts and patients to the various systems of improving trainings increases, and the need for them in all of age groups of the population stimulates active development of their various forms and the fitness services industry. At the same time, achievement of necessary result demands understanding of both regularities of formation of adaptation reactions of an organism when using of the existing arsenal of physical activities, exercises, and the basic principles of their realization taking into account conclusions and recommendations of evidential medicine. These are organizational and methodical features of planning of training programs and styles of concrete occupations, the choice and dispensing both classical forms of physical activity, and options of technologies of fitness taking into account exercises potentially dangerous to the musculoskeletal device especially at children. Within the above-stated positions, the real material in a format of lecture statement is made and presented.

Key words: muscular activity, physical exercises, physical activity, conditioning training, health, adaptation

For citation: Vlasova I.A. Basic Principles for the Implementation of Health Training (Lecture). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(1): 84-88. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.12

Сохранение и укрепление здоровья населения на основе формирования здорового образа жизни является одним из приоритетов государственной политики Российской Федерации. Главным звеном в повышении уровня здоровья служит оптимальная двигательная активность различных возрастных групп населения. Поэтому решение вопросов реализации оздоровительных тренировок является важным разделом профессиональной деятельности специалистов в области физической культуры и спорта (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 сентября 2013 г. № 677 «Об утверждении Информационно-коммуникационной стратегии по формированию здорового образа жизни, борьбе с потреблением алкоголя и табака, предупреждению и борьбе с немедицинским потреблением наркотических средств и психотропных веществ на период до 2020 года»).

Медикобиологические особенности долговременной адаптации к физическим нагрузкам играют важную роль в онтогенезе человека. Мышечная деятельность, вызывая морфофункциональную приспособительную перестройку в органах и тканях организма, обуславливает формирование как основных эффектов адаптации (экономизирующего, антигипоксического, антистрессорного, генорегуляторного, психоэнергетизирующего), так и перекрёстных, способствуя повышению устойчивости организма не только к физическим нагрузкам, но и различным повреждающим воздействиям, а также неблагоприятным факторам окружающей среды. Эти феномены и составляют основу использования адаптации к мышечной деятельности в качестве средства, повышающего уровень здоровья, профилактики заболеваний и их лечения [1–5].

В соответствии с Национальными рекомендациями «Кардиоваскулярная профилактика» (2017 г.) следует различать три уровня физической активности: низкую, умеренную и интенсивную. Низкая физическая активность соответствует состоянию покоя, когда энергетические затраты организма минимальны. Низкая физическая активность, наряду с курением, избыточной массой тела, повышенным содержанием холестерина в крови и артериальным давлением является независимым самостоятельным фактором риска развития заболеваний. Низкая физическая активность на 15–20 % увеличивает риск развития ишемической болезни сердца, сахарного диабета, переломов шейки бедра и онкологических процессов. При умеренной физической активности повышается уровень ЧСС, появляется ощущение тепла, лёгкой одышки, что наблюдается при ходьбе, плавании, езде на велосипеде по ровной поверхности, танцах. Если скорость упражнений позволяет участникам комфортно беседовать, то такая нагрузка является умеренной. Уровень физической активности, при которой значительно повышается ЧСС, потоотделение, появляется сильная одышка, трактуется как интенсивная нагрузка. Умеренная и интенсивная физическая деятельность используются в оздоровительных тренировках [1].

Оздоровительные тренировки – это специально организованная система физических упражнений и нагрузок, направленных на повышение физического состояния организма до безопасного уровня, гарантирующего

стабильное здоровье. В оздоровительных тренировках используются следующие виды физических нагрузок:

- циклические упражнения аэробной направленности, формирующие общую выносливость, являющиеся универсальным средством первичной и вторичной профилактики заболеваний;
- упражнения, развивающие скоростную и силовую выносливости;
- гимнастические упражнения, направленные на формирование гибкости, ловкости, координации движений, осанки [3, 6, 7, 8].

При долговременной адаптации к мышечной деятельности механизмы формирования новых морфофункциональных связей ориентированы на те звенья физиологических систем, которые более всего изменяются в силу различных факторов и причин. Процесс формирования долговременной адаптации основан на повышении скорости транскрипции РНК, что способствует увеличению клеточных структур, ответственных за интенсификацию синтеза нуклеиновых кислот и белков, следствием чего является мобилизация функциональных возможностей организма [3].

Основные принципы реализации оздоровительных тренировок регламентируются правилами двигательной активности, имеющими высокий уровень доказательности (I, A) [1, 4, 5]:

- Целесообразна умеренная физическая активность порядка 150 минут в неделю (2 часа и 30 минут) или 75 минут (1 час и 15 минут) интенсивной аэробной физической активности, или эквивалентной комбинацией умеренной и интенсивной физической активности. Аэробная умеренная двигательная активность в течение 150 минут в неделю снижает риск преждевременной смерти, развития ишемической болезни сердца и инсульта, артериальной гипертонии, сахарного диабета II типа, депрессии, остеопороза.

- Для формирования более высокого уровня здоровья аэробная физическая активность увеличивается до 300 минут в неделю (5 часов) умеренной или 150 минут в неделю интенсивной направленности. Занятия от 150 до 300 минут в неделю снижают риск развития онкологических процессов, избыточной массы тела.

Следовательно, исключается малоподвижный образ жизни, поскольку небольшая физическая активность лучше, чем её полное отсутствие. Частота занятий – не менее 3–5 раз в неделю; продолжительность – 20–60 минут (разминка – 5–10 минут, основная нагрузка – 15–40 минут, заключительная часть – 5–10 минут); типы физических упражнений – повторяющаяся ритмическая активность, вовлекающая большие группы мышц; интенсивность – умеренная мышечная деятельность (от 50 до 70 % МЧСС) или интенсивная (70 % МЧСС и более), при этом МЧСС = 220 – возраст (МЧСС – максимальная частота сердечных сокращений). У лиц старшего возраста начало зоны оптимального функционирования аппарата кровообращения характеризует величина пульса (220 – возраст) × 0,87 [1, 3].

При построении тренировочных оздоровительных программ учитываются особенности, определяющие функционирование биологических систем, а также факторы, обеспечивающие или лимитирующие их эффек-

тивность. Особого внимания при занятиях интенсивной физической активностью требуют лица, входящие в следующие группы риска: курящие, имеющие сердечно-сосудистые заболевания, два или более факторов риска развития ИБС, мужчины старше 40 лет, женщины старше 50 лет [1, 3].

Существуют различные варианты оздоровительных тренировок. В первую очередь это классические формы двигательной активности: дозированные ходьба, бег, вело, лыжи, коньки, плавание, гребля, спортивные игры, тренировки по лестнице, гимнастика. Наряду с этим активно развиваются фитнес-технологии [2, 3].

Наиболее популярной стала аэробика. Это ритмичные упражнения танцевального характера в достаточно высоком темпе. Танцевальные занятия с использованием специальной платформы различной высоты (20–40 см) с выполнением несложной работы за счёт естественных движений называется степом. Для изменения дозы нагрузки изменяется высота платформы.

В процессе многолетней реализации вышеуказанных упражнений при оздоровлении различных групп людей сложились следующие организационно-методические направления аэробики:

- *лечебно-реабилитационное*, для больных или ослабленных лиц;

- *адаптивное*, для лиц с ограниченными возможностями с целью развития компенсаций относительно отсутствующих или повреждённых функций организма;

- *рекреативное*, предусматривает восстановление психофизического состояния людей с активным использованием отдыха, развлечений, подвижного досуга на основе средств физической культуры. В данном направлении дополнительно выделяются его два подвида: спортивно-оздоровительный туризм и анимация (физкультурные развлечения «на природе», спорт «выходного дня», занятия и игры в домах отдыха и пансионатах, танцы);

- *кондиционно-профилактическое*, целью которого является поддержание оптимального уровня развития физических качеств и внешнего вида, повышение здоровья, профилактика заболеваний и возрастных изменений, что реализуется при использовании организованных занятий и целенаправленного подбора эффективных средств воздействия для достижения необходимого уровня адаптации физиологических систем организма, обеспечивающих мышечную деятельность [2].

В занятия аэробикой помимо основных вышеуказанных упражнений включаются дыхательные техники, используются подходы, развивающие концентрацию внимания, различные восточные гимнастики, элементы ЛФК, что позволяет добиваться более высокого и разнообразного оздоровительного эффекта. Специальными приёмами тренировочного процесса возможно управление вегетативными реакциями в организме, лежащими в основе психорегулирующей деятельности организма. Включение статодинамических движений способствует формированию выносливости в упражнениях локального, регионального и глобального характера.

Производной от аэробики оздоровительной техникой является аква-аэробика – гимнастика в воде. Данный вид физической деятельности отличается от занятий на суше тем, что в тренировочных упражнениях используются такие законы Ньютона как вязкость, плавучесть, фронтальное сопротивление, позиции рук для изменения

интенсивности в водных программах и т. д. Всё это обеспечивает специфику занятий и позволяет заниматься аква-фитнесом большому контингенту лиц, для которых занятия на суше представляют определённую трудность. В данном виде деятельности выделяют следующие направления: мелководная аква-аэробика, водные прогулки, упражнения на глубокой воде, аква-степ, индивидуальные тренировки, специальные спортивные тренировки, тренировки с использованием различного оборудования [2].

Основные цели занятий: тренировка сердечно-сосудистой и дыхательной систем, развитие силы мышц и их выносливости.

Следующая широко востребованная оздоровительная технология – шейпинг. Она представляет собой сочетание аэробных упражнений с атлетической гимнастикой и является эффективным методом совершенствования телосложения людей различного возраста. Существующие варианты шейпинга как системы мышечной деятельности строятся на процессе целевой коррекция фигуры. Это приёмы общеразвивающего характера, способы направленной тренировки относительно изменения телосложения, фигуры и состава тела. При этом акценты воздействия физическими упражнениями направлены на четыре области: бедро (сгибатели и разгибатели, приводящие и отводящие мышцы), тазовая область (ягодичные мышцы), туловище (мышцы живота, спины, плечевого пояса), голень (икроножные мышцы, берцовые, подошвенные). Упражнения выполняются в спокойном темпе, с большой амплитудой и достаточным количеством повторений. Используются различные исходные положения (стоя, сидя, лёжа, на коленях и т. д.), с их сменой после серии упражнений [2].

В настоящее время развитие шейпинг-технологий происходит не только в плане расширения возрастных границ (шейпинг для детей, подростков), но и конкретной целевой направленности. Считается, что современный шейпинг – оздоровительная система упражнений, объединяющая физическую культуру, медицину, искусство и даже моду, направленные на реализацию формирования своего эталона совершенства тела человека [2].

В качестве оздоровительной тренировки активно используется стретчинг – растягивающая гимнастика, способствующая повышению эластичности различных групп мышц. В данной технике выделяют два типа упражнений, при выполнении которых происходит растягивание (удлинение мышц) [2]:

- *баллистические* – маховые движения верхними и нижними конечностями, сгибания и разгибания туловища, что выполняется с большой амплитудой и скоростью. При этом последняя пропорциональна таковой у растягиваемых мышц;

- *статические* – медленные движения туловища и конечностей, когда принимается определённая поза и удерживается порядка 5–30 и более секунд.

Считается, что медленные и динамические движения, завершающиеся удержанием статистических положений в конечной точке амплитуды движения, более эффективны для развития гибкости, чем маховые и пружинящие. Физиологической основой таких упражнений является активизация мышечных волокон за счёт их сокращения в ответ на растяжение.

Растягивание мышц сочетается с их рефлекторным расслаблением при участии нервной системы в ответной

реакции, а также улучшением трофических процессов в коже и связочном аппарате. Мышечная релаксация помогает регулировать нервные процессы. Дифференцированное расслабление способствует лучшему снятию напряжения за счёт интенсивных восстановительных процессов в отдыхающих клетках. Расслабление помогает уменьшить расходование энергии, нейтрализует утомление, снимает нервное напряжение, даёт ощущение покоя и сосредоточенности, улучшает самочувствие. Чередование напряжения и расслабления мышц является своего рода гимнастикой для нервных центров.

Так же, как и аэробика, стретчинг используется не только в качестве самостоятельной системы упражнений, но и в составе различных оздоровительных тренировочных программ.

Выделяют несколько методов стретчинга: пассивный статический, когда мышцы растягиваются за счёт внешней силы (веса тела, партнёра и т. п.) до ощущения боли и остаются некоторое время в этом состоянии; активный статический, когда мышцы одной группы растягиваются за счёт произвольного напряжения мышц других групп; пассивный динамический, когда растянутая мышца подвергается дополнительным плавным растягиваниям небольшой амплитуды, что позволяет достигнуть большей глубины произвольного расслабления; активный динамический, когда мышца растягивается совместно с активностью мышц-антагонистов; антагонистический, когда после пассивного статического стретчинга выполняется напряжение мышц-антагонистов; агонистический, когда мышца пассивно растягивается и затем выполняется её произвольное напряжение.

Стретчинг считается эффективным методом профилактики гипокинезии, поскольку увеличение подвижности в суставах и силы мышц в результате тренировок ведут к активизации общей моторности личности, что способствует профилактики преждевременного «старения» [2].

Разнообразие всем оздоровительным тренировкам придают упражнения с мячами различных размеров (фитбол-гимнастика). Правильно подобранные упражнения на фитболах позволяют провести коррекцию мышечного дисбаланса, сформировать правильную осанку и создать хороший мышечный корсет. В то же время при реализации оздоровительных тренировок у детей рекомендуется не забывать об упражнениях, рискгенных для опорно-двигательного аппарата [2, 9].

Таким образом, формирование долговременной адаптации к мышечной деятельности, сопровождающееся важными относительно жизнедеятельности человека эффектами, является необходимым условием развития организма в онтогенезе и профилактики заболеваний. Поэтому реализация физических тренировок играет ведущую роль в повышении уровня здоровья населения. Исходя из современных потребностей общества в области оздоровительных технологий постоянно развиваются и совершенствуются различные системы тренировочных программ, предлагаемые фитнес-индустрией, наиболее распространённые из которых представлены в настоящей работе. Однако эффективная их реализация требует соблюдения определённых принципов относительно их выбора в соответствии с поставленной целью, характером используемых техник, дозирования физических нагрузок и выводов доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (6): 7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. *Организационно-методические рекомендации по использованию технологий, основанных на средствах и методах адаптивной физической культуры*. – М.; 2017. URL: https://www.minsport.gov.ru/2017/doc/Method-rekomendacii-reabilitacii-abilitacii-invalidov_detei.pdf
3. Миронов С.П. *Спортивная медицина: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
4. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011; 124(7): 789-795. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710
5. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, König J, Hoffmann G. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*. 2014; 57(9): 1789-1797. doi:10.1007/s00125-014-3303-z
6. Bressel E, Wing JE, Miller AI, Dolny DG. High-intensity interval training on an aquatic treadmill in adults with osteoarthritis: effect on pain, balance, function, and mobility. *J Strength Cond Res*. 2014; 28(8): 2088-2096. doi: 10.1519/JSC.0000000000000258
7. Derman W, Schwellnus M, Hope F, Jordaan E, Padayachee T. Description and implementation of U-Turn Medical, a comprehensive lifestyle intervention programme for chronic disease in the sport and exercise medicine setting: pre-post observations in 210 consecutive patients *Br J Sports Med*. 2014; 48(17): 1316-1321. doi: 10.1136/bjsports-2014-093814
8. Garrett S, Elley CR, Rose SB, O'Dea D, Lawton BA, Dowell AC. Are physical activity interventions in primary care and the community cost-effective? A systematic review of the evidence. *Br J Gen Pract*. 2011; 61(584): e125-33. doi: 10.3399/bjgp11X561249
9. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Храмов П.И., Березина Н.О., Рапопорт И.К. *Медицинская профилактика болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (класс VIII МКБ-10) обучающихся в образовательных организациях*. Рекомендации по оказанию медицинской помощи обучающимся. М.: РОШУМЗ; 2014.

REFERENCES

1. Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, Drapkina OM, Gavrilova NE, Eganyan RA, et al. Cardiovascular Prevention 2017. National Guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2018; (6): 7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 (In Russ.)
2. *Organizational and methodical recommendations on the use of the technologies, based on means and methods of adaptive physical culture*. Moscow; 2017. URL: https://www.minsport.gov.ru/2017/doc/Method-rekomendacii-reabilitacii-abilitacii-invalidov_detei.pdf (In Russ.)
3. Mironov SP. *Sports medicine: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-media; 2012. (In Russ.)
4. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011; 124(7): 789-795. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710

5. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, König J, Hoffmann G. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*. 2014; 57(9): 1789-1797. doi: 10.1007/s00125-014-3303-z

6. Bressel E, Wing JE, Miller AI, Dolny DG. High-intensity interval training on an aquatic treadmill in adults with osteoarthritis: effect on pain, balance, function, and mobility. *J Strength Cond Res*. 2014; 28(8): 2088-2096. doi: 10.1519/JSC.0000000000000258

7. Derman W, Schwellnus M, Hope F, Jordaan E, Padayachee T. Description and implementation of U-Turn Medical, a

comprehensive lifestyle intervention programme for chronic disease in the sport and exercise medicine setting: pre-post observations in 210 consecutive patients *Br J Sports Med*. 2014; 48(17): 1316-1321. doi: 10.1136/bjsports-2014-093814

8. Garrett S, Elley CR, Rose SB, O'Dea D, Lawton BA, Dowell AC. Are physical activity interventions in primary care and the community cost-effective? A systematic review of the evidence. *Br J Gen Pract*. 2011; 61(584): e125-33. doi: 10.3399/bjgp11X561249

9. Kuchma VR, Sukhareva LM, Khramtsov PI, Berezhina NO, Rapoport IK. *Medical prophylaxis of illnesses of a musculoskeletal system and connecting tissue (XIII class of ICD-10) in students*. Moscow: ROShUMZ; 2014. (In Russ.)

Сведения об авторе

Власова Ирина Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры медицинской реабилитации, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: irk_via@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0455-7581>

Information about the author

Irina A. Vlasova – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Medical Rehabilitation, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: irk_via@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0455-7581>

Статья получена: 14.06.2019. Статья принята: 09.12.2019. Статья опубликована: 26.02.2020.

Received: 14.06.2019. Accepted: 09.12.2019. Published: 26.02.2020.

Формат 60×84/8. Бумага офсетная. Сдано в набор 11.02.2020. Подписано в печать 25.02.2020.

Печ. л. 11.0. Усл. печ. л. 10,23. Уч. изд. л. 8,9. Зак. 012-20. Тир. 500.

Отпечатано в редакционно-издательском отделе ИНЦХТ.
Адрес типографии: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел. 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com