

# КУРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК "ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"

Ежеквартальный рецензируемый журнал

Основан в 1998 году

## № 2

## 2018

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

В.А. Лазаренко, <i>д.м.н., профессор</i>	– главный редактор	П.В. Калуцкий, <i>д.м.н., профессор</i>	д.м.н., профессор
П.В. Ткаченко <i>д.м.н., доцент</i>	– зам. главного редактора	Т.Л. Киселева, <i>д.ф.н., профессор</i>	д.ф.н., профессор
И.И. Бобынцев, <i>д.м.н., профессор</i>	– ответственный секретарь	В.Б. Ласков, <i>д.м.н., профессор</i>	д.м.н., профессор
А.И. Бежин, <i>д.м.н., профессор</i>		Н.Н. Маслова, <i>д.м.н., профессор</i>	д.м.н., профессор
М.М. Гурова, <i>д.м.н., доцент</i>		В.П. Михин, <i>д.м.н., профессор</i>	д.м.н., профессор
А.А. Должиков, <i>д.м.н., профессор</i>		С.В. Поветкин, <i>д.м.н., профессор</i>	д.м.н., профессор
И.Л. Дроздова, <i>д.ф.н., доцент</i>		А.В. Полоников, <i>д.м.н., профессор</i>	д.м.н., профессор
А.В. Иванов, <i>д.м.н., профессор</i>		А.А. Савин, <i>д.м.н., профессор</i>	д.м.н., профессор
В.П. Иванов, <i>д.м.н., профессор</i>		Б.С. Суковатых, <i>д.м.н., профессор</i>	д.м.н., профессор
		И.Г. Хмелевская, <i>д.м.н., профессор</i>	д.м.н., профессор
		О.Л. Чугунова, <i>д.м.н., профессор</i>	д.м.н., профессор
		В.К. Шорманов, <i>д.ф.н., профессор</i>	д.ф.н., профессор

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

И.В. Гайворонский, <i>профессор (Санкт-Петербург)</i>	профессор (Санкт-Петербург)	А.В. Караулов, <i>академик РАН (Москва)</i>	академик РАН (Москва)
В.К. Гостищев, <i>академик РАН (Москва)</i>	академик РАН (Москва)	В.Г. Кукес, <i>академик РАН (Москва)</i>	академик РАН (Москва)
К.Г. Гуревич, <i>профессор РАН (Москва)</i>	профессор РАН (Москва)	М.З. Нариманян, <i>профессор (Ереван)</i>	профессор (Ереван)
И.И. Долгушин, <i>академик РАН (Челябинск)</i>	академик РАН (Челябинск)	Г.В. Порядин, <i>член-корр. РАН (Москва)</i>	член-корр. РАН (Москва)

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Свидетельство о регистрации:  
ПИ № 77-3066 от 10.04.2000 г.

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



### Адрес редакции:

305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, редакция журнала «Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»  
Тел. (4712) 58-81-48  
Факс (4712) 58-81-37  
E-mail: [kursk-vestnik@mail.ru](mailto:kursk-vestnik@mail.ru)  
[www.kursk-vestnik.ru](http://www.kursk-vestnik.ru)

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» 48473.

© Редколлегия Курского научно-практического вестника «Человек и его здоровье» (составитель), 2018 г.

---

# KURSK SCIENTIFIC AND PRACTICAL BULLETIN

## “MAN AND HIS HEALTH”

A quarterly reviewed journal

Established in 1998

---

# № 2

# 2018

---

### EDITORIAL BOARD:

V.A. Lazarenko, <i>PhD, MD, Full Professor</i>	– Editor-in-chief	V.P. Ivanov, PhD, MD, Full Professor	PhD, MD, Full Professor
P.V. Tkachenko, <i>PhD, MD, Associate Professor</i>	– Deputy Chief editor	P.V. Kalutsky, PhD, MD, Full Professor	PhD, MD, Full Professor
I.I. Bobyntsev, <i>PhD, MD, Full Professor</i>	– Executive secretary	T.L. Kiseleva, PhD, Doctor of Pharmacy, Full Professor	PhD, Doctor of Pharmacy, Full Professor
A.I. Bezhin, M.M. Gurova	PhD, MD, Full Professor PhD, MD, Associate Professor	V.B. Laskov, N.N. Maslova, V.P. Mikhin, S.V. Poveikin, A.V. Polonikov, A.A. Savin, B.S. Sukovatykh, I.G. Khmelevskaya, O.L. Chugunova, V.K. Shormanov,	PhD, MD, Full Professor PhD, Doctor of Pharmacy, Full Professor
A.A. Dolzhikov, I.L. Drozdova, A.V. Ivanov,	PhD, MD, Full Professor PhD, MD, Full Professor PhD, Doctor of Pharmacy, Associate Professor PhD, MD, Full Professor		

### STYLE COMMITTEE:

I.V. Gayvoronsky, V.K. Gostishchev, K.G. Gurevich, I.I. Dolgushin,	Professor (St. Petersburg) Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow) Professor of the Russian Academy of Sciences (Moscow) Academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)	A.V. Karaulov, V.G. Kukes, M.Z. Narimanyan, G.V. Poryadin,	Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow) Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow) Professor (Yerevan) Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
---	--	---	---

---

The journal is included in the list of publications, recommended for Doctoral and Phd theses by the Higher Attestation Commission of Russian Federation

Registration certificate  
ПИ № 77-3066 от 10.04.2000 г.



### Editorial office address:

305041, K. Marx, 3, Kursk, Russia  
Editorial office of the journal "Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and his health»  
Tel. (4712) 58-81-48  
Fax (4712) 58-81-37  
E-mail: [kursk-vestnik@mail.ru](mailto:kursk-vestnik@mail.ru)  
[www.kursk-vestnik.ru](http://www.kursk-vestnik.ru)

Subscription index in «Russian Press» catalogue 48473.

© Editorial board of Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and his health» (drafter), 2018

---

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## ЮБИЛЕЙ

*К 65-летию со дня рождения  
Александра Викторовича Караулова* ..... 5

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

*Михин В.П., Коробова В.Н., Харченко А.В.,  
Черныatina М.А., Громнацкий Н.И., Спасский А.А.,  
Каюшников А.Б., Ледовский С.М., Маркина Т.Н.*

Особенности функционального состояния пациентов с  
острой коронарной патологией, связанные с достижением  
целевых значений ЧСС ..... 7

*Донцова Е.В.*

Особенности композиции тела и уровня лептина крови у  
больных псориазом с метаболическим синдромом ..... 13

*Горшунова Н.К., Медведев Н.В., Рахманова О.В.*

Роль изменений окислительно-восстановительных реак-  
ций в патогенезе эндотелиальной дисфункции разной  
степени тяжести при артериальной гипертензии ..... 20

*Котив Б.Н., Дзиджава И.И., Онницеv И.Е., Хохлов А.В.,  
Зубарев П.Н., Солдатов С.А., Шевцов С.В.,  
Парфенов А.О.*

Хирургическое лечение кровотечений из варикозных вен  
пищевода и желудка у больных декомпенсированным  
циррозом печени ..... 27

*Иорданишвили А.К., Гусейнов Р.З.*

Одонтогенная подкожная гранулема лица: частота встре-  
чаемости и эффективность диагностики ..... 34

*Юдина С.М., Тарабрина О.В., Иванова И.А.,  
Макеева И.Ю.*

Особенности местных и системных механизмов аллерги-  
ческого воспаления при сезонном аллергическом рините ..... 38

*Емельянова Т.А., Хмелевская И.Г., Миненкова Т.А.,  
Разинькова Н.С., Яковлева А.В.*

Врожденный дискератоз: клиническое наблюдение ..... 44

*Дягилев А.И., Иорданишвили А.К.*

Применение нестероидных противовоспалительных пре-  
паратов для купирования болевого синдрома в стоматоло-  
гической практике ..... 49

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

*Гайворонская Ю.В., Лузин В.И., Морозов В.Н.,  
Морозова Е.Н.*

Динамика показателей углеводного обмена у белых крыс  
различного возраста при внутрижелудочном введении  
экстракта гарцинии камбоджийской на фоне избыточного  
употребления пальмового масла ..... 54

*Солгалова А.С., Солдатов В.О., Першина М.А.,  
Покровская Т.Г.*

Пирацетам и бетагистин: возможные механизмы эндоте-  
лиопротекции ..... 61

*Гайворонский И.В., Котив Б.Н., Коваленко Н.А.,  
Лазаренко В.А.*

Вариантная анатомия магистральных сосудов системы  
воротной вены и ее прикладное значение ..... 70

*Бонь Е.И., Максимович Н.Е.*

Неврологические нарушения при экспериментальной це-  
ребральной ишемии ..... 76

## ANNIVERSARY

*To the 65<sup>th</sup> of Aleksandr Karaulov's  
anniversary* ..... 5

## CLINICAL MEDICINE

*Mikhin V.P., Korobova V.N., Kharchenko A.V.,  
Chernyatina M.A., Gromnatskiy N.I., Spasskiy A.A.,  
Kayushnikov A.B., Ledovski S.M., Markina T.N.*

Features of functional state associated with the achievement of  
target values of heart rate in patients with acute coronary pa-  
thology ..... 7

*Dontsova E.V.*

Peculiarities of body composition and leptin level in patients  
with psoriasis with metabolic syndrome ..... 13

*Gorshunova N.K., Medvedev N.V., Rakhmanova O.V.*

Role of oxidative reactions changes in the pathogenesis of  
endothelial dysfunction of different severity in arterial hyper-  
tension ..... 20

*Kotiv B.N., Dzijdzava I.I., Onnicev I.E., Khokhlov A.V.,  
Zubarev P.N., Soldatov A.S., Shevtsov S.V.,  
Parfenov A.O.*

Comparative assessment of psycho-emotional and functional  
state of patients with acute coronary syndrome according to its  
outcome ..... 27

*Iordanishvili A.K., Guseynov R.Z.*

Odontogenic subcutaneous granuloma faciale: frequency and  
efficiency of diagnostics ..... 34

*Yudina S.M., Tarabrina O.V., Ivanova I.A.,  
Makeeva I.Yu.*

Features of local and systemic mechanisms of allergic inflam-  
mation in allergic rhinitis ..... 38

*Emelianova T.A., Khmelevskaya I.G., Minenkova T.A.,  
Razyinkova N.S., Yakovleva A.V.*

Congenital dyskeratosis: clinical observation ..... 44

*Diaghilev A.I., Iordanishvili A.K.*

Use of non-steroidal anti-inflammatory  
drugs for pain relief in dental  
practice ..... 49

## MEDICOBIOLOGICAL SCIENCES

*Gaivoronskaya Yu.V., Luzin V.I., Morozov V.N.,  
Morozova E.N.*

Dynamics of carbohydrate metabolism parameters in white rats  
of different ages in intragastric administration  
of Garcinia Cambogia under excessive consumption of palm  
oil ..... 54

*Solgalova A.S., Soldatov V.O., Pershina M.A.,  
Pokrovskaya T.G.*

Piracetam and betahistine: possible mechanisms of endothelio-  
protection ..... 61

*Gajvoronskiy I.V., Kotiv B.N., Kovalenko N.A.,  
Lazarenko V.A.*

Variant anatomy of main vessels of the portal system and its  
practical implication ..... 70

*Bon E.I., Maksimovich N.E.*

Characteristics of sensomotor and behavioral disorders in ex-  
perimental cerebral ischemia ..... 76

**Яшина И.Н., Иванов А.В., Иванов М.А., Львовский А.А., Самаха А.А.**  
К вопросу о системной организации плечевой кости пред-  
ставителей тетраподов..... 81

**Гайворонский И.В., Ниаури Д.А., Бессонов Н.Ю.,  
Ничипорук Н.Г., Шкарупа Д.Д., Ковалев Г.В.**  
Морфологические особенности строения малого таза как  
предпосылки к развитию пролапса гениталий ..... 86

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

**Баранов Ю.Н., Шорманов В.К., Сухомлинов Ю.А.,  
Кучер М.М., Коваленко Е.А.**  
Особенности определения 2-диметиламино-1,3-бис-  
(фенилсульфонилтио)пропана (бенсультана) в лекарствен-  
ном растительном сырье ..... 94

**Дроздова И.Л., Минакова Е.И.**  
Морфолого-анатомическое изучение листьев дрока кра-  
сильного (*Genista tinctoria* L.)..... 100

**Yashina I.N., Ivanov A.V., Ivanov M.A., Lvovsky A.A.,  
Samakha A.A.**  
On the issue of the system organization of tetrapod  
humerus..... 81

**Gaivoronsky I.V., Niauri D.A., Bessonov N.Yu.,  
Nichiporuk N.G., Shkarupa D.D., Kovalev G.V.**  
Morphological features of the small pelvis structure, as prereq-  
uisites for developing genital prolapse ..... 86

#### PHARMACEUTICAL SCIENCES

**Baranov Yu.N., Shormanov V.K., Sukhomlinov Yu.A.,  
Kucher M.M., Kovalenko E.A.**  
Peculiarities of determining 2-dimethylamine-1.3-bis-  
(phenylsulphonylthio) propane (bensultap) in vegetable raw  
materials..... 94

**Drozдова I.L., Minakova E.I.**  
Morphological and anatomical study of *Genista tinctoria*  
leaves ..... 100

## К 65-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АЛЕКСАНДРА ВИКТОРОВИЧА КАРАУЛОВА



**11 мая 2018 года исполнилось 65 лет со дня рождения академика РАН,  
члена редакционного совета журнала  
«Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"»  
Караулова Александра Викторовича.**

Вся научная деятельность А.В. Караулова связана с иммунологией. Он получил классическое иммунологическое образование, работал в ведущих иммунологических центрах, принимал деятельное участие в организации иммунологического сообщества в нашей стране.

После окончания аспирантуры Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР в 1979 году работал младшим, старшим научным сотрудником, с 1983 года – заведующим лабораторией иммунологии и руководителем исследовательского управления в системе Минмедпрома СССР, а с 1986 года – заведующим отделением клинической иммунологии Института прикладной молекулярной биологии МЗ СССР. Одновременно с 1983 года – научный руководитель по иммунологии ЦКБ IV ГУ при МЗ РСФСР. В 1988 году был назначен заместителем директора Института иммунологии по научной работе, в котором проводил исследования в области клинической иммунологии и иммунологии ВИЧ-инфекции. Одновременно руководил популяционными исследованиями в рамках Всесоюзного научного центра молекулярной диагностики и лечения, являясь главным научным сотрудником,

а позднее и директором одного из институтов. В 1990 году он организовал кафедру клинической иммунологии и аллергологии в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова, которой заведует до настоящего времени, а в 2018 году дополнительно и лабораторию иммунопатологии в рамках Проекта по повышению конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров «5-100».

Уже первые научные исследования А.В. Караулова выявили биологические характеристики различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, что позволило создать и внедрить оригинальную методологию оценки состояния иммунной системы человека и животных. В дальнейшем им получены новые данные о регуляции иммунных реакций в норме и при патологии человека и установлены новые клеточные и молекулярные механизмы вторичных иммунодефицитов. Работы последнего десятилетия посвящены исследованию механизмов мукозального иммунитета респираторного и урогенитального тракта, изучению иммунорегуляторной роли растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы человека в норме и при патологии, им-

муномониторингу при применении лекарственных препаратов и клеточной терапии, созданию инновационных технологий диагностики и лечения иммунозависимых и аллергических заболеваний.

А.В. Караулов активно участвовал в реализации научно-технического сотрудничества с ведущими биомедицинскими центрами, работал в Институте Пастера в Париже в рамках программы ЮНЕСКО «Человек против вируса», в Тропическом центре, учился и успешно закончил Гарвардские курсы по менеджменту биомедицинских исследований, курсы ВОЗ по клиническим исследованиям, являлся активным участником и приглашенным лектором на международных форумах, школах и семинарах по иммунологии, редактировал международные журналы «Медикал Маркет» и «Практикующий врач». В настоящее время является заместителем главного редактора «Российского биотерапевтического журнала», членом редсовета журнала «Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"», «Российского иммунологического журнала», «Иммунология», International Archives of Allergy and Immunology, Molecular Medicine Reports, Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, «Цитокины и Воспаление», «Молекулярная медицина», «Иммунопатология, инфектология, аллергология» и других отечественных журналов.

А.В. Караулов проявил себя как активный ученый и педагог: он автор первых в России учебников, атласов и учебных пособий по клинической иммунологии и аллергологии, двадцати монографий и книг, 10 патентов и двух открытий. Под его руководством защищено 17 докторских и 27 кандидатских диссертаций. Он является победителем открытого конкурса Совета ректоров медицинских вузов страны – «Лучший преподаватель медицинского вуза» в номинации – «За подготовку научно-педагогических кадров». Является также членом Президиума общества иммунологов России, отмечен золотой медалью Российского научного общества иммунологов «За выдающиеся достижения в области иммунологии» и ежегодной премией в сфере медицинского и фармацевтического образования в номинации «За лучшее учебное издание в 2015 году».

А.В. Караулов – заместитель председателя специализированного диссертационного совета,

председатель Экспертного совета по медико-профилактическим наукам ВАК, руководитель научной школы по клинической иммунологии и онкоиммунологии, отмеченной Советом по грантам Президента РФ и грантами РФФИ. В 2016 году избран заместителем руководителя секции медико-биологических наук Медицинского отделения РАН, является экспертом РАН, РФФИ, Минобрнауки, членом профильной комиссии по аллергологии и иммунологии Минздрава России, членом рабочей комиссии Минздрава России по подготовке научной платформы по иммунологии, членом секции по присуждению Премий Правительства в области науки и техники и главным внештатным консультантом по иммунологии ГМУ УД Президента РФ.

Караулов А.В. – председатель комиссии здравоохранения Российской ассоциации содействия ООН, в качестве советника и эксперта – член российских делегаций на исполкомах, генассамблеях, комитетах ВОЗ, активный участник международных форумов и съездов, являлся представителем стран Восточной Европы в комитете ВОЗ/ЮНФПА/ЮНИСЕФ. Является почетным профессором Курского государственного медицинского университета, Государственного Университета «Дубна» и Южно-Уральского государственного медицинского университета. Отмечен высшим знаком Сеченовского университета «За заслуги перед Первым МГМУ».

Наиболее значимые результаты работы А.В. Караулова были отмечены на государственном уровне рядом правительственных наград, в числе которых звание «Заслуженного деятеля науки РФ», медаль ордена «За заслуги перед Отечеством 2 степени», орден Почета, а также медали и ведомственные награды. А.В. Караулов – лауреат премии Москвы в области медицины за 2009 год, премии Правительства Российской Федерации в области образования за 2012 год, премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за 2017 год.

Редакция журнала «Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"» поздравляет Александра Викторовича с юбилеем и желает ему здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов!

## ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, СВЯЗАННЫЕ С ДОСТИЖЕНИЕМ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ ЧСС

© Михин В.П.<sup>1</sup>, Коробова В.Н.<sup>1</sup>, Харченко А.В.<sup>1</sup>, Черныatina М.А.<sup>1</sup>, Громнацкий Н.И.<sup>1</sup>, Спасский А.А.<sup>2</sup>, Каюшников А.Б.<sup>2</sup>, Ледовский С.М.<sup>2</sup>, Маркина Т.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, Курск;

<sup>2</sup>Национальное агентство клинической фармакологии и фармации, Москва

E-mail: [viktoria.korobova@mail.ru](mailto:viktoria.korobova@mail.ru)

Снижение летальности пациентов с острой коронарной патологией продолжает оставаться ведущей задачей кардиологии. ЧСС является одним из важных критериев адекватности проводимого лечения и реабилитации пациентов, поскольку достижение целевых значений сопровождается снижением относительного риска сердечной смерти и риска внезапной смерти. Проведенное исследование включало 86 пациентов с нестабильной стенокардией и 111 пациентов с острым инфарктом миокарда в возрасте 40-65 лет, которым проводилась оценка функционального состояния по интегральным показателям программно-аппаратного комплекса «Омега-М» на 3-и, 8-е и 14-е сут. Была установлена взаимосвязь ЧСС с параметром вегетативной регуляции, который может использоваться в качестве прогностического критерия достижения целевых значений ЧСС у пациентов с острой коронарной патологией на этапах госпитальной реабилитации.

**Ключевые слова:** частота сердечных сокращений, функциональное состояние, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, программно-аппаратный комплекс «Омега-М».

## FEATURES OF FUNCTIONAL STATE ASSOCIATED WITH THE ACHIEVEMENT OF TARGET VALUES OF HEART RATE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY PATHOLOGY

Mikhin V.P.<sup>1</sup>, Korobova V.N.<sup>1</sup>, Kharchenko A.V.<sup>1</sup>, Chernyatina M.A.<sup>1</sup>, Gromnatskiy N.I.<sup>1</sup>, Spasskiy A.A.<sup>2</sup>, Kayushnikov A.B.<sup>2</sup>, Ledovskiy S.M.<sup>2</sup>, Markina T.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine N 2 of Kursk State Medical University, Kursk;

<sup>2</sup>National Agency of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Moscow

Reduction of mortality in patients with acute coronary pathology continues to be the leading task of cardiology. Heart rate is one of the important criteria for the adequacy of ongoing treatment and rehabilitation of patients, since the achievement of target values is accompanied by a decrease in the relative risk of cardiac death and the risk of sudden death. The study included 86 patients with unstable angina and 111 patients with acute myocardial infarction at the age of 40-65 years, whose functional state was evaluated by the Omega-M software-hardware complex according to the integrated parameters on the 3rd, 8th and 14th days. The correlation of heart rate with the parameter of vegetative regulation was discovered, that can be used as a prognostic criterion for achievement of target heart rate in patients with acute coronary pathology at stages of hospital rehabilitation.

**Keywords:** heart rate, functional state, unstable angina, acute myocardial infarction, software and hardware complex "Omega-M".

По прогнозам ВОЗ, к 2020 г. ишемическая болезнь сердца (ИБС) займет первое место среди всех причин инвалидизации и смертности в мире (WHO, 2003). Наиболее жизнеугрожающими нозологиями в структуре ИБС являются нестабильная стенокардия (НС) и острый инфаркт миокарда (ОИМ), которые ассоциируются с высоким риском нарушений ритма, сердечной недостаточностью и внезапной смертью [1, 2, 3]. Одним из факторов, способствующих снижению фатальных рисков у пациентов с острой коронарной патологией (ОКП), считается достижение целевых значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) до 55-60 уд/мин. Установлено, что независимо от механизма, благодаря которому уменьшается ЧСС в покое, при ее уменьшении на 10 уд/мин относительный риск сердечной смерти сокращается на 30%, риск внезапной смерти на 39%, от-

носительный риск смерти от всех причин — на 20% [9, 10]. Однако в реальной клинической практике далеко не у всех пациентов удается достичь рекомендованного уровня ЧСС, поскольку регулярность сердечного ритма находится под влиянием разнообразных факторов, таких как пол, возраст, характер нарушения вегетативной регуляции, эмоциональное состояние, температура окружающей среды и многие другие [7]. В этой связи представляется важным в дебюте госпитальной реабилитации выделить пациентов, достижение целевых значений ЧСС у которых потребует дополнительных усилий, связанных с подбором пульсурежающей терапии; такие пациенты нуждаются в особом внимании при самоконтроле и со стороны врача-кардиолога и реабилитолога. Особо перспективным представляется поиск параметров, ассоциирующихся с «недо-

стижением» целевых уровней ЧСС на фоне традиционной терапии в период реабилитации больных ОКП, что позволит разработать ранние прогностические критерии достижения целевых значений ЧСС на госпитальных этапах у таких больных. Современные программно-аппаратные комплексы (ПАК) для оценки функционального состояния (ФС) организма позволяют на основе математического анализа ритма сердца получать информацию о регуляции сердечного ритма с четырех уровней его управления: периферического, вегетативного, гипоталамо-гипофизарного и центрального [6]. Учитывая, что значение ЧСС является результатом интеграции множества факторов, включающих адаптационные механизмы, вегетативную и центральную регуляцию, психоэмоциональный статус, важным для поиска прогностических критериев достижения целевых значений ЧСС является использование достаточно информативного метода комплексной оценки функционального состояния организма, учитывающего указанные факторы.

В этой связи целью настоящей работы стало исследование параметров функционального состояния пациентов с острой коронарной патологией в зависимости от достижения целевых значений ЧСС и определение показателей, взаимосвязанных со значением ЧСС на этапах госпитальной реабилитации.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Открытое рандомизированное исследование включало 197 пациентов (137 мужчин и 60 женщин), поступивших в отделение неотложной кардиологии с диагнозом «острый коронарный синдром» в возрасте 40-65 лет ( $56,9 \pm 6,2$ ). Ретроспективно с учетом окончательного диагноза пациенты были распределены на две группы: I – пациенты с НС (86 человек), II – пациенты с ОИМ (111 человек). В зависимости от величины ЧСС больные НС и ОИМ на каждом из этапов исследования распределялись на две подгруппы: а – пациенты с ЧСС 60 и менее уд/мин, б – пациенты с ЧСС 61 и более уд/мин. Вариационный размах ЧСС во время исследования был от 45 до 95 уд/мин.

Исследование было одобрено региональным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 9 от 09.11.15 г.).

Критерии включения в исследование: возраст, наличие ОКП, регулярный синусовый ритм во время исследований, информированное согласие. Критерии исключения: кардиогенный шок на момент включения, отказ от участия. Критерии рандомизации: пол, возраст.

Диагноз «инфаркт миокарда» и «нестабильная стенокардия» устанавливался согласно общепринятым критериям с учетом маркеров некроза миокарда (тропонин Т или I, МВ-фракция креатинфосфокиназы), наличия типичной клинической картины и характерных изменений на ЭКГ [11].

Медикаментозная терапия соответствовала рекомендованным стандартам и включала: наркотические и ненаркотические анальгетики, антиагреганты и антикоагулянты, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ или сартаны, статины, нитраты и диуретики при необходимости. Тромболитическая терапия была проведена 3 больным (1,5% пациентов) с положительным эффектом, ангиопластика не проводилась в связи с наличием противопоказаний.

Клинико-anamnestическая характеристика исследуемых больных представлена в таблице 1.

Всем пациентам проводилось исследование ФС организма с помощью ПАК «Омега-М» научно-производственной фирмы «Динамика» (г. Санкт Петербург, регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09117 от 01.11.2010 г.) на 3-и, 8-е и 14-е сутки пребывания в стационаре.

В ПАК «Омега-М» присутствует алгоритмический блок цифрового анализа кардиоритмов. Специализированная компьютерная программа переводит ритмограмму в двоичную систему исчисления. Далее, анализируя двоичный код, выявляются уникальные последовательности (нейродинамические коды), соответствующие периодам колебаний регуляторных систем (вегетативной, нейрогуморальной, центральной). По свойствам нейродинамических кодов делалось заключение о характере и степени нарушений на каждом вышестоящем уровне регуляции сердечного ритма [8]. Подобный программный комплекс был апробирован для скрининг-диагностики внутренних заболеваний и оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий, доказав свою высокую диагностическую и экономическую эффективность в клинической практике [5].

В ходе работы оценивалась ЧСС и следующие интегральные показатели ФС организма пациентов НС и ОИМ:

**А** – показатель адаптации сердечно-сосудистой системы,

**В** – показатель вегетативной регуляции,

**С** – показатель центральной регуляции,

**Д** – показатель психоэмоционального состояния [4, 5, 6, 8].

Оценка вышеуказанных параметров ФС представляется в %, норма у здоровых лиц составляет 60-100%, а референсные значения для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящий момент не разработаны [4, 5, 6, 8].

Таблица 1

## Клинико-anamnestическая характеристика исследуемых пациентов (M±m)

Показатель	НС (n=86)	ОИМ (n=111)	Значение p
Пол, муж/жен	70,9/29,1 (61/25)	68,5/31,5 (76/35)	0,710
Возраст	56,6±0,7	57,2±0,6	0,492
Постинфарктный кардиосклероз	60,47%(52)	21,62%(24)	p < 0,001
Отек легких	1,16%(1)	8,11%(9)	0,013
Сердечная астма	3,49%(3)	1,80%(2)	0,459
Кардиогенный шок	0%(0)	2,70%(3)	0,023
Гипертонический криз	2,33%(2)	1,80%(2)	0,795
Эпистенокардитический перикардит	0%(0)	0,90%(1)	0,188
Последствия ОНМК	9,30%(8)	10,81%(12)	0,727
Цереброваскулярная болезнь	3,49%(3)	11,71%(13)	0,026
Сахарный диабет 2 типа	17,44%(15)	27,03%(30)	0,108
Креатинин, ммоль/л	103,77±3,50	102,01±2,18	0,669
Мочевина, ммоль/л	6,23±0,24	6,27±0,24	0,899
Общий белок, г/л	70,32±0,77	69,28±1,04	0,421
Общий холестерин, ммоль/л	4,95±0,15	5,02±0,14	0,745
Триглицериды, ммоль/л	1,72±0,17	1,69±0,12	0,890
ЛПВП, ммоль/л	1,02±0,07	0,95±0,06	0,423
ЛПНП, ммоль/л	3,12±0,39	3,32±0,32	0,689
Глюкоза, ммоль/л	5,26±0,23	4,52±0,21	0,435
Общий билирубин, мкмоль/л	12,86±0,52	13,90±0,80	0,280

Примечание: ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ «Омега-М» (ООО «Динамика», г. Санкт-Петербург) и пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute, Cary, NC, USA). Результаты представлены в виде средних арифметических значений и их стандартной ошибки (M±m). Межгрупповое сравнение проводили с помощью критерия Стьюдента. Связь между показателями рассчитывалась по линейной корреляции Пирсона (r) и ранговой корреляции Спирмена (R), которые оценивались следующим образом: 0-0,25 – слабая, 0,25-0,5 – средняя, 0,5-0,75 – сильная, 0,75-1 – очень сильная. Достоверными считались результаты при уровне p<0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе Ia, на всех этапах исследования уровень адаптации сердечно-сосудистой системы (А), центральной регуляции (С) и психоэмоционального состояния (D) колебался в пределах 32-36% и не был подвержен динамическим изменениям на этапах госпитальной реабилитации, уровень вегетативной регуляции (В) на 3-и и 8-е сут составил 54%, а на 14-е сут составил – 59%. Значения интегральных показателей ФС пациентов группы Ib находились в диапазоне

≈20-30%, причем так же как и в группе Ia, наиболее высокие значения были у показателя В на всех этапах исследования, динамические изменения регистрировались в отношении показателя С, величина которого снизилась на 5% к 8-м и 14-м сут. Различия между пациентами Ia и Ib группами на 3-и сут проявлялись в отношении значений показателя А и В, а на 8-е и 14-е сут – в отношении показателей А, В, С и D (табл. 2).

В группе IIa на всех этапах исследования уровень показателей А, С и D колебался в пределах 27-34%, а показатель В – 52-53%; обращает внимание снижение значений показателя А с 3-х сут к 14-м сут на 5%. Исследуемые показатели ФС в группе больных IIb на этапах госпитальной реабилитации имели следующие значения: показатель А – 12-15%, В – 22-27%, С – 14-18% и D – 16-20%, обращает внимание, что именно в группе IIb, по сравнению с группами Ia, Ib и IIa, значения параметров ФС были минимальными. На фоне госпитальной реабилитации в группе IIb было отмечено изменение показателя В, значения которого от 3-х к 14-м сут повысились на 5%. На всех этапах исследования были установлены различия между группами пациентов IIa и IIb по показателям А, В, С и D (табл. 3).

Таблица 2

Показатели функционального состояния организма больных нестабильной стенокардией (M±m)

Дата	Группа	ЧСС	А	В	С	Д
3 сут	Ia (n=34)	54,6±0,7	35,3±3,8	54,4±4,3	33,3±3,8	36,1±3,8
	Iб (n=52)	70,9±1,1	20,6±3,2	31,8±3,5	26,1±3,0	27,7±3,1
Значение р		< 0,001	0,004	< 0,001	0,136	0,091
8 сут	Ia (n=44)	55,3±0,6	32,8±2,9	54,0±3,6	32,4±2,9	34,9±2,8
	Iб (n=42)	71,0±1,1	19,6±4,1	29,2±4,3	21,6±3,7	23,5±4,0
Значение р		< 0,001	0,010	< 0,001	0,023	0,022
14 сут	Ia (n=38)	55,1±0,7	36,0±2,6	59,3±3,8	34,7±2,9	35,5±2,7
	Iб (n=48)	67,9±0,9	20,3±4,3	32,0±4,3	21,3±3,6	24,2±3,9
Значение р		< 0,001	0,003	< 0,001	0,005	0,019

Примечание: Ia – группа пациентов НС с ЧСС 60 и менее ударов в минуту, Ib – группа пациентов НС с ЧСС 61 и более ударов в минуту.

Таблица 3

Показатели функционального состояния организма больных острым инфарктом миокарда (M±m)

Дата	Группа	ЧСС	А	В	С	Д
3 сут	IIa (n=41)	55,7±0,5	31,8±2,8	53,4±3,9	32,4±2,9	33,7±3,0
	IIб (n=70)	71,9±1,0	11,6±1,6	22,2±2,1	14,0±1,5	15,9±1,6
Значение р		< 0,001	0,004	< 0,001	< 0,001	< 0,001
8 сут	IIa (n=41)	54,9±0,6	28,7±3,0	53,0±4,0	30,2±3,4	33,8±3,4
	IIб (n=70)	70,5±0,8	12,3±1,8	23,3±2,5	16,9±2,1	16,9±2,0
Значение р		< 0,001	0,010	< 0,001	< 0,001	0,001
14 сут	IIa (n=40)	55,0±0,6	26,6±2,9	52,4±3,6	28,8±3,0	31,4±3,1
	IIб (n=71)	68,3±0,7	14,8±1,9	26,8±2,6	17,7±2,1	20,1±2,2
Значение р		< 0,001	0,003	0,001	< 0,001	0,003

Примечание: IIa – группа пациентов ОИМ с ЧСС 60 и менее ударов в минуту, IIб – группа пациентов ОИМ с ЧСС 61 и более ударов в минуту.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что значения интегральных параметров ФС пациентов ОКП на всех этапах госпитальной реабилитации находились ниже нормы, однако в случае достижения целевых значений ЧСС как в группе больных НС, так в группе больных ОИМ значения показателей А, В, С и D были более высокими, особенно, уровень вегетативной регуляции (В).

При корреляционном анализе значений ЧСС и интегральных показателей ФС организма пациентов НС и ОИМ было установлено наличие обратной связи средней и сильной степени между ними (табл. 4).

Из таблицы 4 следует, что у пациентов с НС значения ЧСС на 3-и сут имели обратную корреляционную связь с показателями ФС на 3-и сут – А (-0,30) и В (-0,52), а также на 8-е сут В (-0,35) и D (-0,25). Между ЧСС на 8-е сут была установлена обратная связь средней силы с показателями А (-0,29), В (-0,47), С (-0,26) и D (-0,27) на 8-е сут и показателем В на 3-и сут (-0,33). Наличие корреляционной связи средней силы установлено между ЧСС на 14-е сут и следующими показателями: на 3-и сут – В, на 8-е сут – А, В, С и D, на 14-е сут –

А, С и D, а сильная корреляционная связь была зарегистрирована между ЧСС на 14-е сут и показателем В на 14-е сут (-0,54). Таким образом, у пациентов НС с 3-х сут значения ЧСС взаимосвязаны с уровнем адаптации сердечно-сосудистой системы и уровнем вегетативной регуляции, а с 8-х еще и с уровнем центральной регуляции и психоэмоциональным состоянием, но стоит отметить, что с уровнем вегетативной регуляции связь наиболее сильная.

В группе ОИМ на протяжении всего периода наблюдения было установлено наличие корреляционной связи ЧСС с показателями ФС, однако, ее сила на этапах исследования была не одинакова. Примечательно, что сильная связь ЧСС на 3-и сут была с показателем В на 3-и (-0,58) и 14-е (-0,51) сут и показателем С на 3-и сут (-0,51), в то время как на 8-е сут ЧСС имела сильную связь с показателями 8-х сут А (-0,52), В (-0,63) и D (-0,50) и 14-х сут В (-0,53), а на 14-е сут сильная связь ЧСС сохранялась только с показателем В 14-х сут.

Таблица 4

Корреляционная связь (r) между ЧСС и интегральными показателями функционального состояния больных нестабильной стенокардией (n=86) и острым инфарктом миокарда (n=111)

Показатели	Дата	ЧСС в группе НС			ЧСС в группе ОИМ		
		3 сут	8 сут	14 сут	3 сут	8 сут	14 сут
А	3 сут	-0,30 p=0,005	н/д	-0,23 p=0,033	-0,48 p<0,001	-0,42 p<0,001	-0,28 P=0,003
	8 сут	-0,21 p=0,048	-0,29 p=0,006	-0,28 p=0,008	-0,44 p<0,001	-0,52 p<0,001	-0,30 p<0,001
	14 сут	н/д	н/д	-0,38 p<0,001	-0,32 p=0,003	-0,33 p=0,002	-0,39 p<0,001
В	3 сут	-0,52 p<0,001	-0,33 p=0,002	-0,39 p<0,001	-0,58 p<0,001	-0,46 p<0,001	-0,33 p<0,001
	8 сут	-0,35 p<0,001	-0,47 p<0,001	-0,45 p<0,001	-0,49 p<0,001	-0,63 p<0,001	-0,40 p<0,001
	14 сут	н/д	н/д	-0,54 p<0,001	-0,51 p<0,001	-0,53 p<0,001	-0,56 p<0,001
С	3 сут	н/д	н/д	н/д	-0,51 p<0,001	-0,41 p<0,001	-0,23 p=0,014
	8 сут	н/д	-0,26 p=0,014	-0,29 p=0,007	-0,42 p<0,001	-0,44 p<0,001	-0,23 p=0,013
	14 сут	н/д	н/д	-0,38 p<0,001	-0,35 p<0,001	-0,35 p<0,001	-0,32 p<0,001
D	3 сут	-0,21 p=0,045	н/д	н/д	-0,47 p<0,001	-0,36 p<0,001	-0,23 p=0,013
	8 сут	-0,25 p=0,021	-0,27 p=0,013	-0,34 p=0,002	-0,44 p<0,001	-0,50 p<0,001	-0,26 p=0,005
	14 сут	н/д	н/д	-0,35 p=0,001	-0,35 p<0,001	-0,38 p<0,001	-0,33 p<0,001

Примечание: н/д – не достоверная связь, p>0,05.

Таким образом, наличие взаимосвязи ЧСС на каждом из этапов исследования с показателями А, В, С и D на 3-и, 8-е и 14-е сут подтверждает влияние исследуемых составляющих ФС организма на формирование уровня ЧСС. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее тесная взаимосвязь имеет место между ЧСС и показателем В, что в дальнейшем может позволить использовать его в качестве прогностического критерия, определяющего уровень ЧСС на этапах госпитальной реабилитации.

Проведенное исследование позволило установить, что у пациентов с ОКП функциональное состояние организма на всех этапах госпитальной реабилитации находится ниже нормы, а уровень вегетативной регуляции выше, чем уровень адаптации сердечно-сосудистой системы, центральной регуляции и психоэмоционального состояния на протяжении всего госпитального периода.

Использование ПАК «Омега-М» позволяет проводить динамический контроль ФС пациентов ОКП по параметрам, отражающим различные уровни регуляции сердечного ритма, что может помочь врачу в выборе пульсурежающей терапии, выборе средств, направленных на улучшение

психоэмоционального состояния и процессов центральной регуляции у таких пациентов.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. У больных ОКП в период госпитальной реабилитации значения параметров ФС, характеризующие адаптацию сердечно-сосудистой системы (А), вегетативную и центральную регуляции (В и С), психоэмоциональное состояние (D), при их оценке ПАК «Омега-М» находятся в корреляционной связи с величиной ЧСС, степень которой зависит от срока госпитальной реабилитации.

2. У больных как НС, так и ОИМ величина показателя вегетативной регуляции (В), оцененная на 3-и сут с момента развития заболевания, имеет корреляционную связь средней силы со значением ЧСС на 8-е и 14-е сут болезни, что позволяет использовать указанный параметр при прогностической оценке возможности достижения целевого уровня ЧСС в период госпитальной реабилитации.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Болезни системы кровообращения и сердечно-сосудистая хирургия в Российской Федерации. Состояние и проблемы // Аналитический вестник Совета Федерации Федерального Собрания РФ. – 2015. – № 597 (44) – С. 9-18. [Bokeriya L.A., Gudkova R.G. Diseases of the circulatory system and cardiovascular surgery in the Russian Federation. Status and problems. Analiticheskiy vestnik Soveta Federatsii Federal'nogo Sobraniya RF. 2015; 597 (44): 9-18 (in Russ.)].
2. Елисеева М.А., Курочкина О.Н. Течение острого инфаркта миокарда по данным ретроспективного исследования // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 5. – С. 30-32. [Eliseeva M.A., Kurochkina O.N. The Course of Acute Myocardial Infarction According to Date of a Retrospective Study. Kardiologiya. 2017; 57(5): 30-32 (in Russ.)].
3. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Загребальный А.В., Балашов И.С., Гарькина Л.Г. Динамика догоспитальной терапии больных с острым коронарным синдромом с 2005 по 2014 гг. по данным регистра ЛИС // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 6. – С. 631-633. [Marceevich S.Ju., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., Zagrebel'nyj A.V., Balashov I.S., Gar'kina L.G. Dynamics of prehospital pharmacotherapy in patients with acute coronary syndrome in 2005–2014 according to the LIS register. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2014; 10 (6): 631-633 (in Russ.)].
4. Михин В.П., Коробова В.Н., Харченко А.В., Спасский А.А., Каюшиников А.Б., Ледовский С.М., Маркина Т.Н., Черныatina М.А. Сравнительная оценка психоэмоционального и функционального состояния пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от его исхода // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2018. – № 1. – С. 25-29. – DOI: 10.21626/vestnik/2018-1/04. [Mikhin V.P., Korobova V.N., Kharchenko A.V., Spasskiy A.A., Kayushnikov A.B., Ledovskiy S.M., Markina T.N., Chernyatina M.A. Comparative assessment of psycho-emotional and functional state of patients with acute coronary syndrome according to its outcome. Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye". – Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2018; (1): 25-29 (in Russ.)].
5. Обоснование аппаратно-программных методов, предназначенных для скрининг-диагностики внутренних заболеваний и для оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий в системе диспансеризации военнослужащих и пенсионеров МО: отчёт о научно-исслед. работе. – СПб : Изд-во ВМА, 2002. – 77 с. [Substantiation of the hardware and software methods intended for screening and diagnosis of internal diseases and for assessing the effectiveness of therapeutic and prophylactic measures in the system of medical examination of servicemen and retirees of the Ministry of Defense: a report on the scientific-research work.. – SPb : Izd-vo VMA; 2002: 77 (in Russ.)].
6. Смирнов К.Ю., Смирнов Ю.А. Разработка и исследование методов математического моделирования и анализа биоэлектрических сигналов. – СПб., 2001. – 43 с. [Smirnov K.Yu., Smirnov Yu.A. Development and research of methods of mathematical modeling and analysis of bioelectric signals. – SPb.; 2001: 43 (in Russ.)].
7. Умбрасиене Е., Венцловиене Й., Бабарскиене Р.М. Влияние частоты сердечных сокращений на смертность в течение одного года у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 10. – С. 15-20. [Umbrasiene J., Vencloviene J., Bavarskiene R.M. Resting Heart Rate and One Year Mortality Association in Patients With Coronary Heart Disease. Kardiologiya. 2011; 51(10): 15-20 (in Russ.)].
8. Ярилов С.В. Физиологические аспекты новой информационной технологии анализа биоэлектрических сигналов и принципы технической реализации. – СПб, 2001. – 48 с. [Yarilov S.V. Physiological aspects of the new information technology for the analysis of bioelectric signals and the principles of technical implementation. – SPb; 2001: 48 (in Russ.)].
9. Cooney M.T., Vartiainen E., Laatikainen T., Juolevi A., Dudina A., Graham I.M. Elevated Resting Heart Rate is an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease in Healthy Men and Women // Am Heart J. – 2010. – Vol. 159, N 4. – P. 612-619. – DOI: 10.1016/j.ahj.2009.12.029.
10. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28, N 24. – P. 3012-3019. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehm489
11. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H., Caso P., Dudek D., Gielen S., Huber K., Ohman M., Petrie M.C., Sonntag F., Uva M.S., Storey R.F., Wijns W., Zahger D.; European Society of Cardiology. [ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)] // G Ital Cardiol (Rome). – 2012. – Vol. 13, N 3. – P. 171-228. – DOI: 10.1714/1038.11322.

## ОСОБЕННОСТИ КОМПОЗИЦИИ ТЕЛА И УРОВНЯ ЛЕПТИНА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© Донцова Е.В.

Кафедра дерматовенерологии  
Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко, Воронеж  
E-mail: [ledn89@mail.ru](mailto:ledn89@mail.ru)

Обследованы 432 больных вульгарным псориазом, мужчин – 213 (49.3%), женщин – 219 (50.7%). В зависимости от величины индекса PASI больные были разделены на две группы: с ограниченной формой (PASI –  $9.6 \pm 0.01$  балла,  $n=60$ ) и с распространенной формой заболевания (PASI –  $49.53 \pm 0.46$  балла,  $n=372$ ). 312 больных с распространенной формой псориаза имели признаки метаболического синдрома (МС) и составили основную группу, другая часть пациентов с распространенной формой заболевания, не имеющих признаков МС, – группу сравнения ( $n=60$ ). У обследованных пациентов проведено антропометрическое исследование и определение уровня лептина в крови. Показана статистически значимая связь между распространенностью кожного процесса, уровнем лептина крови и присутствием МС, что свидетельствует о патогенетической роли метаболических нарушений при псориазе.

**Ключевые слова:** псориаз, метаболический синдром, индекс массы тела, абдоминальное ожирение, лептин крови.

### PECULIARITIES OF BODY COMPOSITION AND LEPTIN LEVEL IN PATIENTS WITH PSORIASIS WITH METABOLIC SYNDROME

*Dontsova E. V.*

**Department of Dermatovenereology of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh**

432 patients (213 men (49.3%) and 219 women (50.7%)) with vulgar psoriasis were examined. Depending on the size of the PASI index, the patients were divided into two groups: with a limited form (PASI –  $9.6 \pm 0.01$ ,  $n = 60$ ) and with a common form of the disease (PASI –  $49.53 \pm 0.46$ ,  $n = 372$ ). 312 patients with a common form of psoriasis had signs of metabolic syndrome (MS) and made up the main group, another part of patients ( $n = 60$ ) with a common form of the disease, without signs of MS -comparison group. Anthropometric examination and determination of leptin level in blood were carried out in the examined patients. A statistically significant relationship between the prevalence of the skin process, the level of blood leptin and the presence of MS is shown, which indicates the pathogenetic role of metabolic disturbances in psoriasis.

**Keywords:** psoriasis, metabolic syndrome, body mass index, abdominal obesity, blood leptin.

В многочисленных научных работах представлены данные о связи псориаза и различных соматических заболеваний [7, 17]. Одним из частых коморбидных состояний псориаза является метаболический синдром (МС) [8, 14, 16, 18, 22].

На основании данных систематического обзора, проведенного S. Singh et al. (2016) [20] по базам данных MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register, SCOPUS (1946-2016) и включавшего 28 939 участников, было установлено, что псориаз встречается у пациентов с метаболическим синдромом в 1.39 – 4.49 раза чаще, чем в популяции в целом. В то же время у пациентов с псориазом достоверно более часто встречаются отдельные компоненты метаболического синдрома: артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, снижение уровня ХС ЛПВП, нарушенная толерантность к глюкозе [23].

Как указывают A. Chiricozzi et al. (2016) [9] в обзоре по базам данных PubMed Medline, патогенетическая связь псориаза и метаболического синдрома во многом не ясна и представляет предмет многочисленных исследований. Возник-

новение псориаза и ожирения чаще ассоциировано с наследственностью, а наличие ожирения у родственников может являться неблагоприятным прогностическим фактором по псориазу [1, 10, 11, 12, 21].

Полученные в последние годы сведения об участии лептина в регуляции углеводного, липидного обменов и ряда нейроэндокринных и иммунных функций организма [6, 13, 19] вызывают большой интерес к изучению его роли при псориазе и сопутствующем метаболическом синдроме.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование основано на результатах наблюдения 432 больных вульгарным псориазом, мужчин – 213 (49,3%), женщин – 219 (50,7%). Контрольную группу составили 50 здоровых лиц аналогичных по полу и возрасту.

Критерии включения больных в исследование: установленный верифицированный диагноз

псориаза, обострение заболевания на момент обследования, наличие сопутствующего метаболического синдрома, добровольное согласие больного на участие в исследованиях (подписанное информированное согласие).

Критерии исключения: лица моложе 18 лет, наличие сопутствующих тяжелых соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации, заболевания нервной системы с нарушенной возбудимостью, заболевания кроветворной системы, гипертиреоз, беременность на всех сроках, психические заболевания в стадии обострения, онкологические заболевания.

Диагноз псориаза устанавливали на основании клинического обследования (анализ анамнеза, оценка клинической картины, определение тяжести кожных проявлений на момент обследования) при наличии характерных признаков заболевания в соответствии с X Международной статистической классификацией болезней: псориаз по МКБ 10 – L40.0. Для оценки распространенности и степени выраженности кожных проявлений в программу исследования была включена балльная оценка тяжести течения псориаза с применением индекса симптомов PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [2], что позволило достичь согласованности в оценке тяжести течения заболевания. Данная система комплексно учитывает объективные (интенсивность и распространенность кожных поражений) показатели пациентов.

Диагноз метаболического синдрома определяли по критериям, разработанным на основе «Рекомендаций по ведению больных с метаболическим синдромом» Министерства здравоохранения РФ (2013) [3].

При постановке диагноза метаболического синдрома проводили сбор анамнеза, уделяя особое внимание наследственной отягощенности (наличие сахарного диабета, ожирения и артериальной гипертензии у родственников первой линии), вредным привычкам (курение и употребление алкоголя), образу жизни (физическая активность и стресс), пищевым привычкам (количество и частота приема пищи, употребление соли, животных жиров и легкоусвояемых углеводов), наличие сопутствующих заболеваний; измеряли артериальное давление.

У больных изучались антропометрические показатели: определение окружности талии (ОТ) в см, объема бедер (ОБ) в см, отношение ОТ к ОБ (ОТ/ОБ), роста (в м), массы тела (в кг), производили расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (в кг) / рост (в м<sup>2</sup>).

Определение уровня лептина в крови проводили иммуноферментным методом с использованием планшетного ридера «Унилпан» («Пикон»,

Россия) и наборов реагентов ЗАО «Вектор Бест» (Россия).

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ STATISTICA 7.0. Количественные данные представлены как медиана (Me) и верхняя, и нижняя квартили (25%;75%). Качественные переменные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Fisher. Сравнение количественных переменных при нормальном распределении признака проводили с помощью t-критерия Стьюдента, а в случае отличия распределения от нормального – с помощью критерия рангов Wilcoxon для зависимых переменных и U-теста Mann-Whitney для независимых групп. Для сравнения нескольких независимых групп использовали тест Kruskal-Wallis. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинически до начала лечения у больных на коже наблюдались яркая окраска высыпаний, выраженная инфильтрация, шелушение. Распространенная форма заболевания (площадь поражения кожи  $>10\%$ ) диагностирована у 372 пациентов (средний возраст  $54.8 \pm 6.32$  года; мужчин – 187, женщин – 185), ограниченная форма (площадь поражения кожи  $<10\%$ ) или группа сравнения 1 (Гс1) – у 60 больных (средний возраст  $55.2 \pm 6.13$  года; мужчин – 30, женщин – 30). Больные с распространенной формой псориаза, имеющие признаки метаболического синдрома ( $n=312$ ), составили в исследовании основную группу больных (Го) (средний возраст  $54.5 \pm 6.77$  года; мужчин – 157, женщин – 155), а другая часть пациентов с распространенной формой заболевания, но без признаков МС ( $n=60$ ) – группу сравнения 2 (Гс2) (средний возраст  $55.9 \pm 6.96$  года; мужчин – 30, женщин – 30).

Обобщающая оценка состояния кожного процесса по PASI, отражающего степень тяжести псориаза, у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом составила в среднем  $49.53 \pm 0.46$  балла, без метаболического синдрома –  $28.82 \pm 0.3$  балла, что в обоих случаях соответствует среднетяжелой форме течения заболевания. Значение PASI у больных с ограниченным псориазом равнялось  $9.60 \pm 0.01$  балла, что указывает на легкое течение заболевания.

На рисунке 1 показаны средние значения индекса массы тела у пациентов сравниваемых групп.

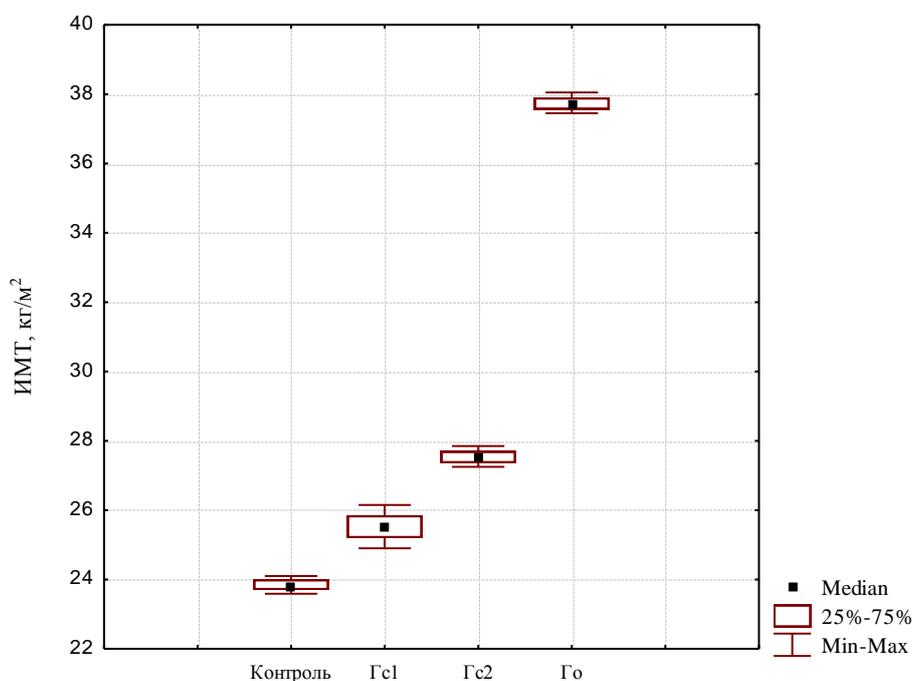


Рис. 1. Значение индекса массы тела у лиц сравниваемых групп.

Примечание: здесь и далее: контроль – здоровые лица, группа сравнения 1 (Gc1) – больные с ограниченным псориазом, группа сравнения 2 (Gc2) – больные с распространенной формой псориаза без МС, основная группа (Go) – больные с распространенной формой псориаза и МС.

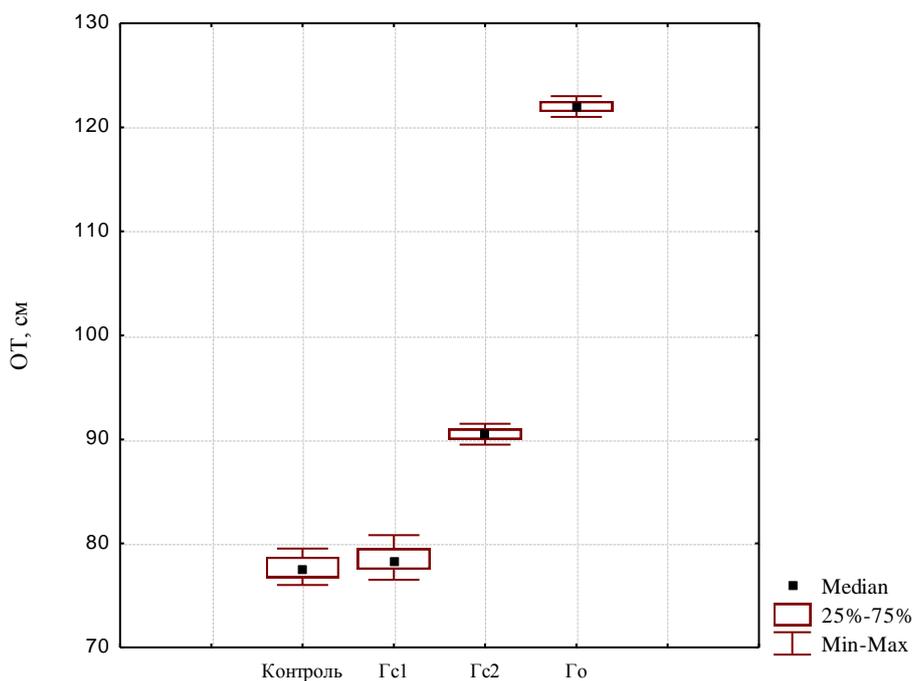


Рис. 2. Окружность талии у лиц сравниваемых групп.

Как видно из рисунка 1, в контрольной группе ИМТ у обследованных лиц находился в пределах нормальных значений –  $23.8 \pm 0.97$  кг/м<sup>2</sup>. У пациентов с ограниченной формой псориаза и у лиц с распространенным псориазом без признаков метаболического синдрома ИМТ соответствовал избыточной массе тела –  $25.5 \pm 2.09$  кг/м<sup>2</sup> и  $27.5 \pm 1.03$  кг/м<sup>2</sup>, а у больных с распространенным псориазом и признаками МС он был наибольшим

и достигал II степени ожирения –  $37.7 \pm 2.37$  кг/м<sup>2</sup> (все межгрупповые различия значимы при  $p < 0.001$ ).

Значения показателя «окружность талии» в сравниваемых группах отражены на рисунке 2.

В группе пациентов с ограниченным псориазом величина ОТ в сравнении с группой контроля не имела статистически значимых отличий –  $78.3 \pm 3.1$  см и  $77.5 \pm 3.2$  см соответственно

( $p > 0.05$ ). У больных с распространенным псориазом без признаков МС данный показатель был выше, чем в контрольной группе –  $90.5 \pm 4.3$  см ( $p < 0.001$ ), а наибольшее значение он имел у пациентов с псориазом и признаками МС –  $122.0 \pm 9.9$  см ( $p < 0.001$  в сравнении с другими группами).

На рисунке 3 отражена частота выявления абдоминального ожирения (АО) в сравниваемых группах больных псориазом.

Как видно из рисунка 3, абдоминальное ожирение определялось у всех пациентов (100%) с распространенным псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом, у 12% лиц с ограниченной формой псориаза и у 21% больных с распространенной формой псориаза, не имеющих диагностических критериев МС.

Значения окружности бедер и отношения ОТ/ОБ представлены на рисунках 4-5. По данным параметрам между пациентами с ограниченным псориазом и здоровыми лицами статистически значимых различий выявлено не было: ОБ –  $96,7 \pm 4,1$  см vs.  $95,1 \pm 3,9$  см ( $p > 0,05$ ), ОТ/ОБ –  $0,83 \pm 0,08$  vs.  $0,82 \pm 0,08$  ( $p > 0,05$ ). У больных с распространенным псориазом без МС данные характеристики превышали показатели здоровых лиц: ОБ –  $101,2 \pm 3,3$  см ( $p < 0,001$ ), ОТ/ОБ –  $0,9 \pm 0,07$  ( $p < 0,001$ ), а в группе больных с распространенным псориазом и признаками МС они имели наибольшие значения, достоверно превышая показатели других групп: ОБ –  $113,3 \pm 8,9$  см ( $p < 0,001$ ), ОТ/ОБ –  $1,08 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ).

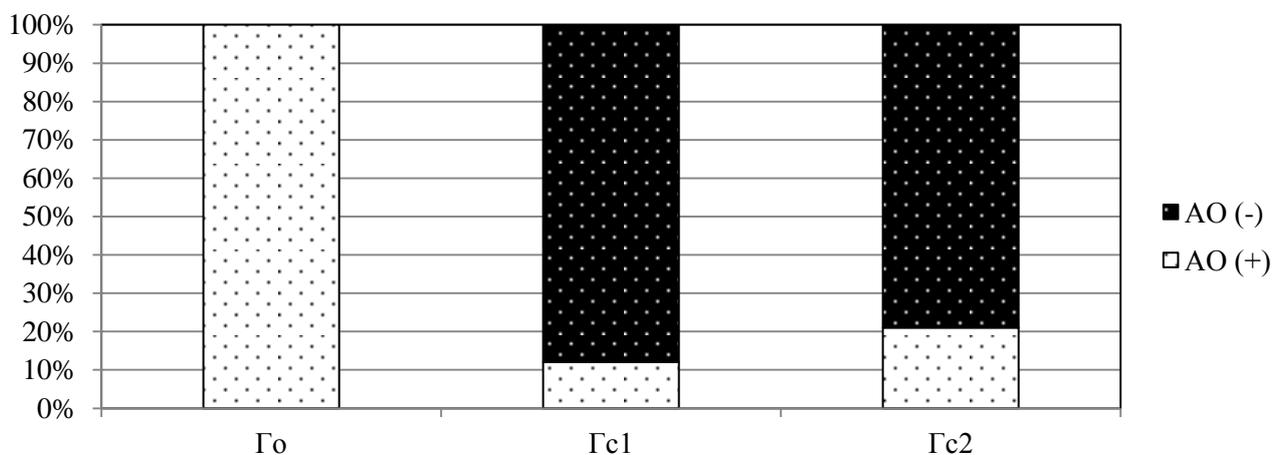


Рис. 3. Доля пациентов с абдоминальным ожирением среди больных псориазом.

Примечание: АО (+) – абдоминальное ожирение присутствует; АО (-) – абдоминальное ожирение отсутствует.

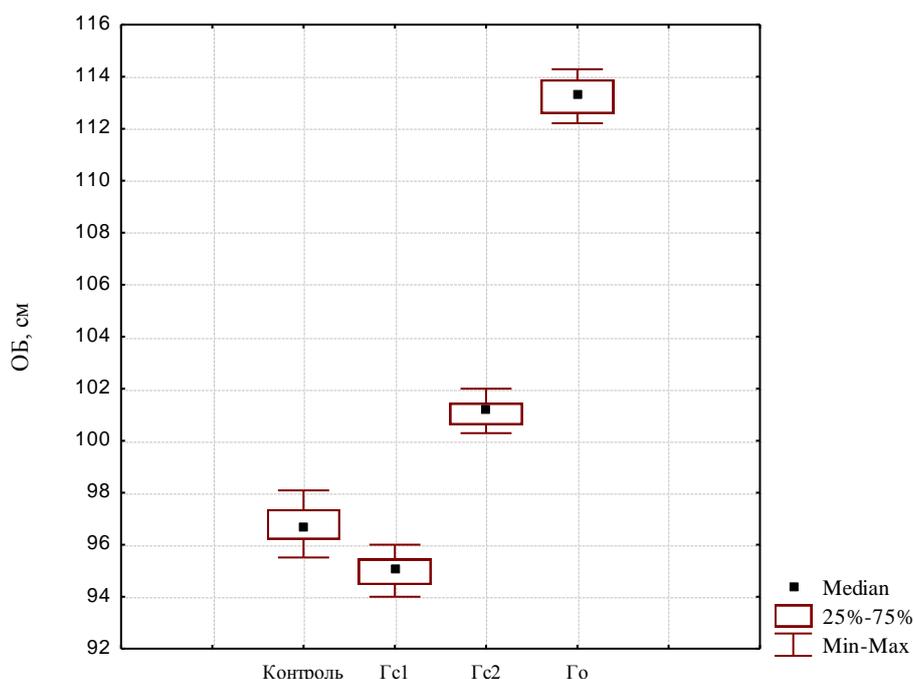


Рис. 4. Значения показателя «окружность бедер» у лиц сравниваемых групп.

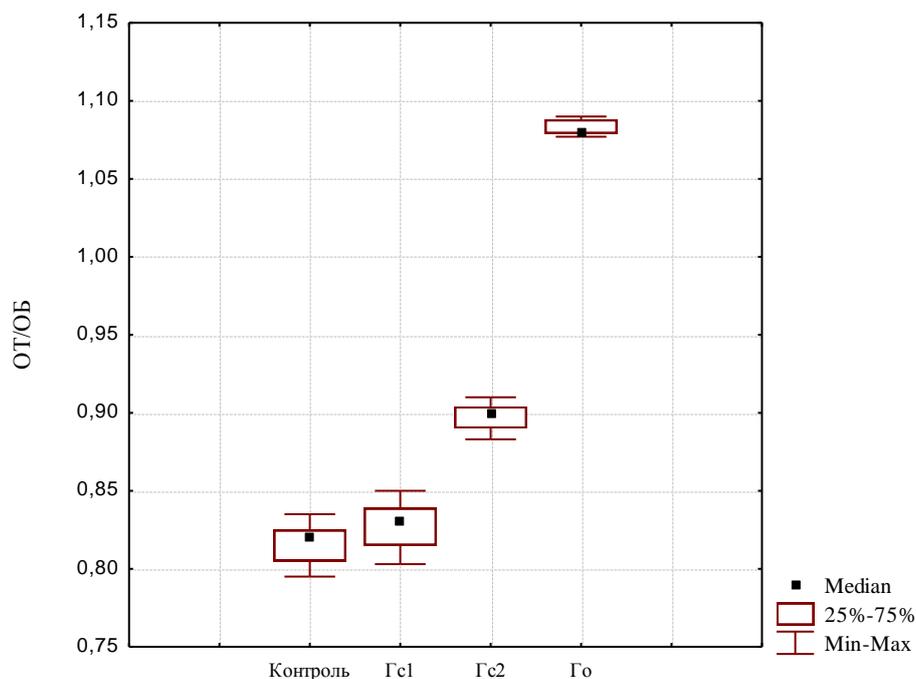


Рис. 5. Значения отношения ОТ/ОБ у лиц сравниваемых групп.

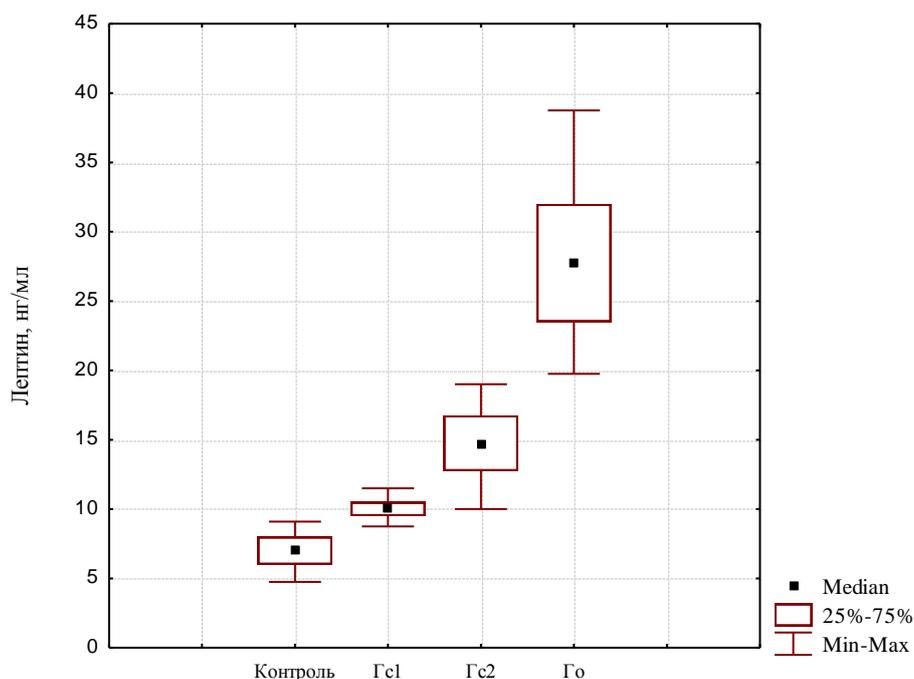


Рис. 6. Уровень лептина крови у лиц сравниваемых групп.

Поскольку состояние ожирения имеет связь с уровнем лептина, было проанализировано содержание его в крови у пациентов сравниваемых групп. Оказалось, что концентрация лептина в крови у здоровых лиц была самой низкой –  $7.01 \pm 0.79$  нг/мл (рис. 6).

У пациентов с ограниченной формой псориаза уровень лептина в крови был выше в 1,4 раза, а с распространенной формой заболевания без МС – в 2,1 раза, составляя соответственно  $10,1 \pm 0,92$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) и  $14,6 \pm 1,67$  нг/мл ( $p < 0,001$ ). При наличии признаков МС уровень

лептина в крови оказался наивысшим –  $27,7 \pm 3,06$  нг/мл, превышая показатель контрольной группы в 4 раза ( $p < 0,001$ ).

Общие патогенетические черты псориаза как хронического воспалительного заболевания и метаболического синдрома как состояния, обусловленного абдоминальным ожирением, при котором жировая ткань продуцирует большое количество провоспалительных цитокинов, подчеркивают многие исследователи [5, 11, 21].

По данным некоторых авторов [15, 23], увеличение числа компонентов метаболического

синдрома ассоциируется с нарастанием тяжести кожных проявлений псориаза, а у пациентов с псориазом обнаруживается повышенная частота выявления артериальной гипертензии, абдоминального ожирения и сахарного диабета.

В этом отношении внимание исследователей привлекает роль метаболических нарушений, а также значение лептина в развитии абдоминального ожирения. Известно, что в отличие от физиологических условий, при ожирении лептин перестает играть функцию «регулятора насыщения пищей», вследствие чего развивается гиперлептинемия и лептинорезистентность [4]. Гиперлептинемия ассоциируется с дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе, артериальной гипертензией. Кроме того, избыток лептина в циркулирующей крови сопровождается эндотелиальной дисфункцией, усилением перекисного окисления липидов, повышением продукции провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 $\beta$ , -6, -8, ФНО $\alpha$  [6, 13, 19].

В результате проведенного исследования нами установлено наличие абдоминального ожирения у всех пациентов с распространенным псориазом и сопутствующим метаболическим синдромом, у 12% лиц с ограниченной формой псориаза и у 21% больных с распространенной формой псориаза, не имеющих диагностических критериев МС. Показано, что содержание лептина в крови у больных псориазом при распространенной форме заболевания отличается от контрольных значений в зависимости от коморбидности: при сопутствующем метаболическом синдроме наблюдается более выраженная повышенная продукция лептина, нежели у пациентов с псориазом без признаков метаболического синдрома и у пациентов с ограниченной формой заболевания. Полученные данные демонстрируют значение метаболических нарушений в патогенезе псориаза.

Таким образом, при анализе композиции тела пациентов, включенных в исследование, обращает на себя внимание тот факт, что больные с распространенной формой псориаза и диагностическими признаками метаболического синдрома в отличие от пациентов, страдающих распространенной формой заболевания без признаков МС, и особенно ограниченной формой заболевания, характеризуются большей частотой абдоминального ожирения. Кроме того, для пациентов с распространенной формой псориаза и сопутствующим метаболическим синдромом было характерно не только абдоминальное ожирение, но и более высокий по сравнению с другими группами уровень лептина в крови. Выявленная закономерность обнаружения абдоминального ожирения и интенсивности продукции лептина может ока-

заться новым фактором в современных представлениях о роли метаболических нарушений в развитии и течении псориаза.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Микрюков А.В. Особенности течения псориаза у больных с избыточной массой тела и ожирением // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – Т. 11, № 6. – С. 52-56. [Mikriukov A.V. The specific features of psoriasis in overweight and obese patients. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2013; 11 (6): 52-56 (in Russ.)].
2. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориатический артрит. – М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. – 300 с. [Molochkov V.A., Badokin V.V., Al'banova V.I., Volnuhin V.A. Psoriasis and psoriatic arthritis. М.: Т-во nauchnyih izdaniy KMK; Avtorskaya akademiya; 2007: 300 (in Russ.)].
3. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинические рекомендации. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2013. – 42 с. [Recommendations for management of patients with metabolic syndrome: clinical recommendations. – М.: Ministerstvo zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2013: 42 (in Russ.)].
4. Чубенко Е.А., Баранова Е.И., Шлякто Е.В. Ожирение и метаболический синдром. Роль гиперлептинемии в развитии абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и артериальной гипертензии, подходы к терапии. – LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. – 184 с. [Chubenko E.A., Baranova E.I., Shlyakhto E.V. Obesity and metabolic syndrome. The role of hyperleptinemia in the development of abdominal obesity, insulin resistance and arterial hypertension, approaches to therapy. – LAP LAMBERT Academic Publishing; 2011: 184 (in Russ.)].
5. Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Dermatol.* – 2013. – Vol. 149, N 1. – P. 84-91. – DOI: 10.1001/2013.jamadermatol.406.
6. Bliher S., Mantzoros C.S. Leptin in humans: lessons from translational research // *Am J Clin Nutr.* – 2009. – Vol. 89, N 3. – P. 991S-997S. – DOI: 10.3945/ajcn.2008.26788E.
7. Boehncke W.H., Boehncke S. Managing comorbidities in psoriasis // *Actas Dermosifiliogr.* – 2009. – Vol. 100, Suppl 2. – P. 22-27.
8. Bostoen J., Van Praet L., Brochez L., Mielants H., Lambert J. A cross-sectional study on the prevalence of metabolic syndrome in psoriasis compared to psoriatic arthritis // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2014. – Vol. 28, N 4. – P. 507-511.
9. Chiricozzi A., Raimondo A., Lembo S., Fausti F., Dini V., Costanzo A., Monfrecola G., Balato N., Ayala F., Romanelli M., Balato A. Crosstalk between skin inflammation and adipose tissue-derived products: pathogenic evidence linking psoriasis to increased adiposity // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 12,

- N 12. – P. 1299-1308. – DOI: 10.1080/1744666X.2016.1201423.
10. *Cohen A.D., Sherf M., Vidavsky L., Vardy D.A., Shapiro J., Meyerovitch J.* Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study // *Dermatology*. – 2008. – Vol. 216, N 2. – P. 152-155. – DOI: 10.1159/000111512.
  11. *Coimbra S., Catarino C., Santos-Silva A.* The triad psoriasis-obesity-adipokine profile // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2016. – Vol. 30, N 11. – P. 1876-1885. – DOI: 10.1111/jdv.13701.
  12. *Correia B., Torres T.* Obesity: a key component of psoriasis // *Acta Biomed*. – 2015. – Vol. 86, N 2. – P. 121-129.
  13. *Fantuzzi G., Faggioni R.* Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis // *J. Leukoc Biol*. – 2000. – Vol. 68, N 4. – P. 437-446.
  14. *Gottlieb A.B., Dann F., Menter A.* Psoriasis and metabolic syndrome // *J Drugs Dermatol*. – 2008. – Vol. 7, N 6. – P. 563-572.
  15. *Kothiwala S.K., Khanna N., Tandon N., Naik N., Sharma V.K., Sharma S., Sreenivas V.* Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular changes in patients with chronic plaque psoriasis and their correlation with disease severity: A hospital-based cross-sectional study // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. – 2016. – Vol. 82, N 5. – P. 510-518. – DOI: 10.4103/0378-6323.183638.
  16. *Love T.J., Qureshi A.A., Karlson E.W., Gelfand J.M., Choi H.K.* Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis // *Arch Dermatol*. – 2011. – Vol. 147, N 4. – P. 419-424. – DOI: 10.1001/archdermatol.2010.370.
  17. *Machado-Pinto J., Diniz Mdos S., Bavoso N.C.* Psoriasis: new comorbidities // *An Bras Dermatol*. – 2016. – Vol. 91, N 1. – P. 8-14. – DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164169.
  18. *Malkic Salihbegovic E., Hadzigrabic N., Cickusic A.J.* Psoriasis and metabolic syndrome // *Med Arch*. – 2015. – Vol. 69, N 2. – P. 85-87. – DOI: 10.5455/medarh.2015.69.85-87.
  19. *Mantzoros C.S.* The role of leptin and hypothalamic neuropeptides in energy homeostasis: update on leptin in obesity // *Growth Horm IGF Res*. – 2001. – Vol. 11, Suppl A. – S85-89.
  20. *Singh S.M., Narang T., Dogra S., Verma A.K., Gupta S., Handa S.* Psychiatric morbidity in patients with psoriasis // *Cutis*. – 2016. – Vol. 97, N 2. – P. 107-112.
  21. *Sommer D.M., Jenisch S., Suchan M., Christophers E., Weichenthal M.* Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis // *Arch Dermatol Res*. – 2006. – Vol. 298, N 7. – P. 321-328. – DOI: 10.1007/s00403-006-0703-z.
  22. *Takahashi H., Iizuka H.* Psoriasis and metabolic syndrome // *J Dermatol*. – 2012. – Vol. 39, N 3. – P. 212-218. – DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01408.x.
  23. *Uczniak S., Gerlicz Z.A., Kozłowska M., Kaszuba A.* Presence of selected metabolic syndrome components in patients with psoriasis vulgaris // *Postepy Dermatol Alergol*. – 2016. – Vol. 33, N 2. – P. 114-119. – DOI: 10.5114/ada.2016.59153.

## РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

© *Горшунова Н.К., Медведев Н.В., Рахманова О.В.*

**Кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики  
Курского государственного медицинского университета, Курск**

E-mail: [gorsh@kursknet.ru](mailto:gorsh@kursknet.ru)

С целью определения роли продуктов окислительного метаболизма липидов, пептидов и нитросоединений в повреждении сосудистого эндотелия на фоне артериальной гипертензии (АГ) обследованы 58 больных АГ 40-74 лет методами оценки эндотелийзависимой вазодилатации, иммуноферментного анализа, спектрофотометрии, определения активности оксида азота в сыворотке крови с помощью реактива Грисса. Установлено, что тяжесть эндотелиальной дисфункции на фоне АГ зависит от интенсивности окислительных реакций: на ранней стадии происходит интенсивное окисление липидов; позднее присоединяются фазовые изменения содержания уровня нитритов и нитротирозина. Прогрессирование эндотелиальных поражений в начальных стадиях ассоциировано с уровнем общей окислительной активности, а на более поздних – с концентрацией продуктов окисления пептидов, что имеет важное диагностическое и прогностическое значение для оценки выраженности повреждения эндотелия как органа-мишени при АГ.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, продукты окисления, нитриты.

### ROLE OF OXIDATIVE REACTIONS CHANGES IN THE PATHOGENESIS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION OF DIFFERENT SEVERITY IN ARTERIAL HYPERTENSION

*Gorshunova N.K., Medvedev N.V., Rakhmanova O.V.*

**Department of Polyclinic Therapy and General Practice of Kursk State Medical University, Kursk**

In order to determine the role of products of lipid, peptides and nitro compounds oxidative metabolism in damages of vascular endothelium due to arterial hypertension (AH), 58 patients with AH aged 40-74 were examined by methods of endothelium dependent vasodilatation, enzyme immunoassay, spectrophotometry, determination of serum nitric oxide activity with Griss reagent. It was established that the severity of endothelial dysfunction against the background of hypertension depends on the intensity of oxidative reactions: at an early stage, intense oxidation of lipids takes place; Later, phase changes in the content of the nitrites and nitrotyrosine level are added. The progression of endothelial lesions in the initial stages is associated with the level of total oxidative activity, and at later stages with the concentration of oxidation products of peptides, which is of great diagnostic and prognostic value for evaluating the severity of endothelial damage as a target organ in hypertension.

**Keywords:** endothelial dysfunction, arterial hypertension, oxidation products, nitrites.

По современным представлениям артериальная гипертензия (АГ) остается широко распространенным заболеванием, которым страдает более 40% населения РФ [1]. Она относится к окислительной патологии, в патогенезе которой иницирующей и ключевой ролью считается интенсификация окислительно-восстановительных реакций. В период становления хронической гипертензии кроме нейрогуморальных регуляторных нарушений уже на ранних стадиях происходит формирование поражения сосудистого эндотелия, как одного из главных компонентов сердечно-сосудистого континуума [10]. Изначально поражения сосудистого эндотелия носят функциональный характер, в первую очередь это касается синтеза и секреции оксида азота – важнейшего биоэфлятора вазотонического состояния артериальной сосудистой системы. Последующее прогрессирование эндотелиальных нарушений носит фазовый характер и изменяется от компенсаторного повышения содержания оксида азота и его

дериватов – нитратов и нитритов в сыворотке крови – до истощения их продукции в период развития структурных повреждений эндотелия и появления участков деэндотелизации в интима сосудистой стенки.

Окислительные метаболические изменения как обязательный компонент регуляторного сосудистого стресса и последующих гипоксических влияний приводят к повышению продукции активных форм кислорода (АФК), интенсификации свободно-радикального окисления [2, 10]. Процесс карбонилирования пептидов наиболее ярко проявляется при патологических состояниях, ассоциированных с АГ, таких как хроническая почечная недостаточность (ХПН), ХСН, сахарный диабет и др. [3].

Степень выраженности оксидативных изменений и снижения активности антиоксидантной защиты неодинаковы при АГ 2 стадии и имеют существенное значение в формировании эндотелиальных повреждений разной тяжести. Роль вы-

раженности процессов перекисидации нитросоединений, пептидов, липидов, их взаимодействия и влияния образующихся продуктов перекисидации на эндотелиоциты мало изучена, особенно в отношении их значимости в развитии эндотелиальной дисфункции разной степени тяжести, что важно для диагностики, прогнозирования течения гипертензивных поражений органов-мишеней и назначения адекватных корригирующих мероприятий.

Цель настоящего исследования – определение роли нарушений окислительно-восстановительных реакций и продуктов окислительного метаболизма липидов, пептидов и нитросоединений в повреждении сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией.

Для достижения указанной цели решались задачи оценки перекисления липидов, общей окислительной активности сыворотки крови, продуктов нитрозилирования (нитритов, пероксинитрита), активности дополнительных продуктов окисления пептидов и ключевого фермента антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД-3) при разных степенях выраженности эндотелиальной дисфункции у больных АГ 2 стадии с уровнем артериальной гипертензии 1-3 степени.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выборка проводилась случайным образом. В простое, открытое, рандомизированное (по степени выраженности эндотелиальной дисфункции) исследование включены 58 пациентов от 40 до 74 лет, страдающих АГ II стадии АГ 1, 2 степени (40 женщин и 18 мужчин), вошедших в основную группу. За 2 недели до начала исследования всем пациентам проведена отмена антигипертензивной терапии за исключением препаратов, применяемых в случае развития гипертензивного криза (капотен, амлодипин).

В соответствии с правилами GCP (Good Clinical Practice), в исследование включались лица, давшие письменное согласие на участие в исследовании и не относящиеся к «уязвимым» социальным группам, таким как беременные женщины, студенты, военнослужащие, больные с тяжелыми неизлечимыми заболеваниями и лица с выраженными нарушениями психики и органов чувств.

Диагноз артериальной гипертензии верифицирован на основании анамнеза, данных объективного, лабораторных и инструментальных методов обследования в соответствии с критериями ВОЗ/МОАГ и рекомендациями Всероссийского медицинского общества по артериальной гипертензии (2016 г.) по диагностике и лечению артери-

альной гипертензии [4]. Было учтено наличие сопутствующих заболеваний, отсутствие антигипертензивной терапии или нерегулярный ее характер.

Критерии исключения: вторичные формы АГ, гипертензивный криз на момент обследования, острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в анамнезе, гемодинамически значимые пороки сердца, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональных классов в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, системные заболевания соединительной ткани, анемии, злокачественные новообразования, патология органов дыхания, мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, острые воспалительные заболевания в течение месяца до начала исследования.

Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое и лабораторное обследование, физикальные и антропометрические методы. В биохимический комплекс входило определение уровня общего холестерина (ОХС) и липидных фракций крови: липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ). В работе исследовались следующие параметры окислительного метаболизма: общая окислительная активность (ООА), которую оценивали с помощью колориметрического метода определения перекисей в образцах с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) сыворотки крови набором PerOx, (Германия); уровень малонового диальдегида – показателя выраженности карбонильного стресса измеряли спектрофотометрически с помощью набора «ТБК-Агат» (Россия), продукты окисления белков – методом спектрального анализа модифицированных белков при длине волны 340 нм с помощью набора AOPP Kit Immundiagnostik (Германия), содержание продуктов деградации оксида азота в сыворотке крови – с помощью реактива Грисса.

Степень эндотелиальной дисфункции (ЭД) устанавливали во время доплерографии плечевой артерии с манжеточной пробой для создания реактивной гиперемии с помощью линейного датчика 7,5 МГц ультразвукового аппарата «LOGIQ 7» (Япония). Измерения проводили линейным методом, предложенным D.S. Celermajer и соавт., 1992. Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. Степень дисфункции эндотелия определяли по степени вазодилатации, определяемой по уровню изменения диаметра сосуда в пробе с реактивной гиперемией. Нормальной признавали

степень дилатации плечевой артерии более чем на 10% от исходного диаметра, значение показателя от 9-7,5% расценивали как I степень ЭД, 7,5-3% – как вторую; 3-2% – как третью; меньше 2% или выявление вазоконстрикции – как четвертую степень.

Статистический анализ полученных результатов выполнен на персональном IBM-совместимом компьютере с использованием программ Statistica 10.0, BIOSTAT, Microsoft Excel. Для проверки формы распределения изучаемых переменных использован тест Шапиро-Уилка. При распределении, отличном от нормального, они выражались Me (медианой) и интерквартильным интервалом (25 и 75 процентиля). Качественные переменные выражались абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Статистическая обработка выборок с ненормальным распределением осуществлена с использованием непараметрического теста – U-критерия Манна-Уитни. Для пе-

ременных с ненормальным распределением проведена многофакторная корреляция Пирсона (r). Различия между сравниваемыми группами признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Допплерографически с использованием пробы с реактивной гиперемией изучена эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии у 58 больных АГ. Анализ ЭЗВД был дополнен оценкой состояния свободнорадикальных окислительных и антиокислительных реакций и их влияния на степень выраженности ЭД.

При исследовании ЭЗВД у 7% больных АГ 2 стадии степень вазодилатации плечевой артерии составила  $12,5 \pm 0,5\%$ , что соответствовало 0 степени ЭД.

Таблица 1

Показатели общеклинического, лабораторного обследования больных АГ при разных степенях тяжести ЭД (Me [25 и 75 процентиля])

Степень ЭД	0 степень (n=4)	1 степень (n=2)	2 степень (n=12)	3 степень (n=14)	4 степень (n=26)
Показатель	1	2	3	4	5
Возраст	57 [49; 68]	65 [61; 69]	72,5 [59; 78]	70 [60; 77]	72 [60; 79]
Рост	161,5 [160; 173]	172 [160; 184]	160 [157; 170]	164,5 [162; 170]	165 [160; 170]
Вес	77,5 [69; 90,5]	88,5 [65; 112]	85,5 [68,5; 90,5]	72,5 [62; 84]	76,5 [70; 88]
ИМТ	28,85 [26,4; 30,7]	29,2 [25,4; 33]	29,2 [26,8; 34,3]	25,8 [23; 29,7]	27,75 [25,4; 33]
САД	167,5 [135; 195]	165 [140; 190]	155 [140; 167,5]	147,5 [140; 155]	150 [140; 160]
ДАД	95 [85; 100]	97,5 [85; 110]	92,5 [85; 95]	90 [85; 95]	90 [90; 95]
ПАД	77,5 [50; 95]	67,5 [55; 80]	62,5 [55; 72,5]	60 [50; 70]	60 [50; 65]
ЧСС	74 [66; 79]	69 [58; 80]	66 [60; 68]	70 [66; 72]	70 [68; 76]
% прироста ПА	12,5 [11,4; 13]	8,75 [8; 9,5]	5 [4; 5,5] $p^{2-3}=0,035$	3 [2; 3] $p^{3-4}=0,0001$	0 $p^{4-5}=0,0001$
Длительность АГ	10 [7; 16]	17,5 [10; 25]	12,5 [1; 20]	13 [8; 20]	18,4 [12; 25]
Общий бел, г/л	64,5 [62; 70]	63,5 [60; 67]	72 [68; 79]	71,5 [65; 77]	72 [63; 77]
Альб., г/л	39 [38,5; 40]	38 [36; 40]	38,1 [36,6; 39,25]	37,3 [34,6; 39]	37,4 [36; 40]
Глобулины, г/л	22,95 [20,95; 25,45]	24,35 [22,8; 25,9]	28,45 [25,65; 32,05]	25,5 [24,6; 29,6]	27,65 [24,6; 34,2]
Холестерин общий, ммоль/л	4,9 [4,8; 5,36]	6,06 [4,82; 7,3]	6,005 [5,01; 6,255]	5,11 [4,96; 6,24]	5,96 [5,4; 6,8] $p^{4-5}=0,041$
ЛПВП, ммоль/л	0,85 [0,755; 1]	0,885 [0,81; 0,96]	0,74 [0,59; 0,89]	0,71 [0,57; 0,82]	0,68 [0,59; 0,76]
ЛПНП, ммоль/л	2,055 [1,63; 2,66]	2,57 [1,42; 3,72]	2,45 [1,86; 2,79]	3,02 [2,3; 3,575]	2,87 [2,11; 3,28]
ТГ, ммоль/л	2,175 [1,355; 2,96]	2,62 [1,92; 3,32]	2,16 [1,94; 2,96]	1,845 [1,68; 2,48]	2,625 [1,78; 3,16] $p^{4-5}=0,047$
Креатинин, мкмоль/л	79 [68; 86]	77 [63; 91]	106 [93,5; 127]	91,5 [81; 106]	94,5 [79; 110]
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,9; 6,35]	4,95 [4,2; 5,7]	5,11 [4,48; 6,22]	5,16 [4,68; 5,8]	5 [4,8; 6,02]

Таблица 2

## Показатели окислительной и антиокислительной активности больных АГ при разных степенях тяжести ЭД (Ме [25 и 75 перцентилей])

Степень ЭД	0 степень (n=4)	1 степень (n=2)	2 степень (n=12)	3 степень (n=14)	4 степень (n=26)
Показатель	1	2	3	4	5
Нитриты, мкмоль/л	3,04 [1,85; 4,17]	3,875 [2,64; 5,11]	3,27 [2,18; 4,3]	2,69 [2,16; 3,72]	3,41 [2,39; 4,22]
АОРР, мкмоль/л	22,9 [17,4; 23,9]	18,59 [14,5; 22,6]	14,77 [14; 15,43]	14,17 [13,7; 15,2]	13,675 [13,1; 15,8]
Нитротирозин, нМ	5,2 [4,62; 7,26]	4,2 [2,11; 6,3]	5,6 [4,56; 6,65]	5,11 [4,6; 5,38]	5,36 [4,81; 7,61]
PerOx, мкмоль/л	179,9 [71,15; 283,4]	237,35 [53,71; 421]	318 [196,5; 415]	211 [153; 275]	278 [202; 321]
СОД, нг/мл	51,16 [41; 59,85]	71,67 [57; 86,3]	69,5 [66; 74,5]	78 [62; 12]	73,13 [62; 92]
МДА, ммоль/л	3,26 [2,54; 4,61]	5,07 [4,62; 5,52]	4,26 [3,9; 4,595]	4,19 [3,88; 4,69]	4,26 [3,88; 4,99]

У больных АГ с сохраненной регуляцией артериального тонуса по сравнению с соответствующими характеристиками при более выраженных нарушениях эндотелиальной функции регистрировались минимальные значения показателей окислительной и антиокислительной активности (табл. 2).

В проведенном исследовании ЭД 1 степени определена у небольшого числа обследованных больных АГ 2 стадии – всего у 3,5% со средними значениями ЭЗВД –  $8,75 \pm 0,75\%$ . Среди показателей их окислительного метаболизма отмечены резкая интенсификация общей оксидантной активности по показателю PerOx и уровню МДА. Одной из причин развития и прогрессирования ЭД у больных АГ признается субклиническое воспаление, в активации которого важную роль играют реакции свободнорадикального окисления [7, 9]. Одновременно при ЭД 1 степени наблюдалось повышение активности фермента, позволяющего интегрально оценивать состояние антиоксидантной системы защиты – СОД-3, что сдерживало развитие окислительного стресса, главным критерием которого считается функциональный дисбаланс между оксидантным и антиоксидантным звеньями системы свободнорадикального окисления.

Среди факторов, вызывающих вазодилатацию, ведущая роль принадлежит оксиду азота, окислительные превращения которого регулируют важнейшие функции сосудистой стенки, приводя, в зависимости от выраженности окислительного процесса, к структурным и функциональным повреждениям органов-мишеней, при АГ, в первую очередь сосудов артериального русла [8]. Изменения уровня нитритов ассоциированы с разной степенью выраженности эндоте-

лиальной дисфункции [2, 6].

При ЭД 1 степени наблюдалось повышение содержания продуктов окисления оксида азота – нитритов до 3,875 мкмоль/л, что подтверждает компенсаторное значение изменений синтеза и секреции NO уже на ранних этапах формирования ЭД.

Дальнейшее окисление метаболитов NO завершается образованием нескольких нитросоединений, одно из которых – пероксинитрит, определяемый в крови по уровню нитротирозина, относится к высокотоксичным клеточным ядам. Концентрация нитротирозина у больных АГ с ЭД I степени была максимальной по сравнению с ее значениями при 2, 3 и даже 4 степенях ЭД, что, по-видимому, связано с разными уровнями синтезируемого NO и неодинаковыми фазами его метаболических модификаций.

При ЭД 2 степени, диагностированной у 11,5% больных АГ с ЭЗВД, равной 5,0%, отмечена максимальная активность свободнорадикальных процессов: самая высокая среди больных АГ с другими степенями ЭД общая окислительная активность и повышенный уровень МДА, довольно высокий уровень СОД 3, а также начинающееся снижение концентрации нитритов, связанное с их расходом на поддержание вазотонического гомеостаза. Соответственно понижался и уровень нитротирозина, отражая количественные соотношения субстратов нитрозилирования.

У 25% больных АГ 2 стадии диагностирована ЭД 3 степени с ЭЗВД – 3,0%. Среди их метаболических окислительных превращений центральное место принадлежало снижению нитритов до  $2,9 \pm 0,25$  мкмоль/л (минимальный показатель среди групп с другими степенями ЭД) и соответ-

ственно наиболее низкому уровню нитрозилирования по показателю нитротирозина. Отмеченные изменения происходили на фоне повышенной общей окислительной и МДА активности по сравнению с аналогичными параметрами у больных с 0 степенью ЭД. Однако показатели нитроокисления свидетельствовали об истощении вышеотмеченных процессов метаболизма NO у больных с 3 степенью ЭД, демонстрируя фазовый характер развития нарушений эндотелиальной функции.

Вместе с тем у обследованной когорты больных АГ с ЭД 3 степени уровень антиоксидантной защиты, определенный по показателю активности супероксиддисмутазы 3, оставался самым высоким по сравнению с концентрацией указанного фермента при других степенях ЭД.

Наиболее выраженные нарушения эндотелиальной функции 4 степени при АГ 2 стадии отмечены у 53% обследованных больных с крайне низким уровнем ЭЗВД –  $0,11 \pm 0,06\%$  или патоло-

гической вазоконстрикцией. Редокс – состояние этих больных характеризовалось умеренно повышенными показателями общей окислительной и МДА активности, начинающимся незначительным увеличением содержания нитритов в крови, которое по данным литературы может быть связано с их выходом из локальных депо, сопряженностью с активизацией процесса нитроокисления с образованием нитротирозина. Как правило, включенные в исследование больные имели длительный гипертензивный анамнез в среднем  $14,5 \pm 1,2$  года, выраженные нарушения липидного обмена в виде гиперхолестеринемии, снижения уровня ЛПВП, дислиппротеинемии за счет повышения ЛПНП, а у части из них и триглицеридов.

На рисунках 1 и 2 представлены изменения показателей окислительно-восстановительного метаболизма в зависимости от степени эндотелиальной дисфункции.

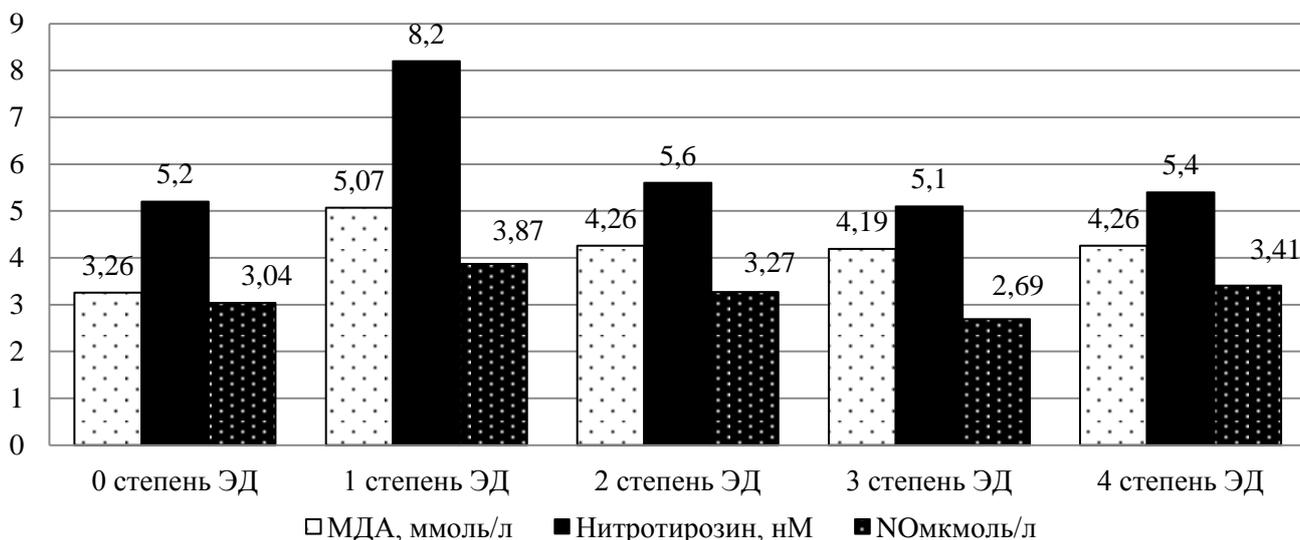


Рис. 1. Показатели продуктов окисления азота и липидов при различной тяжести ЭД.

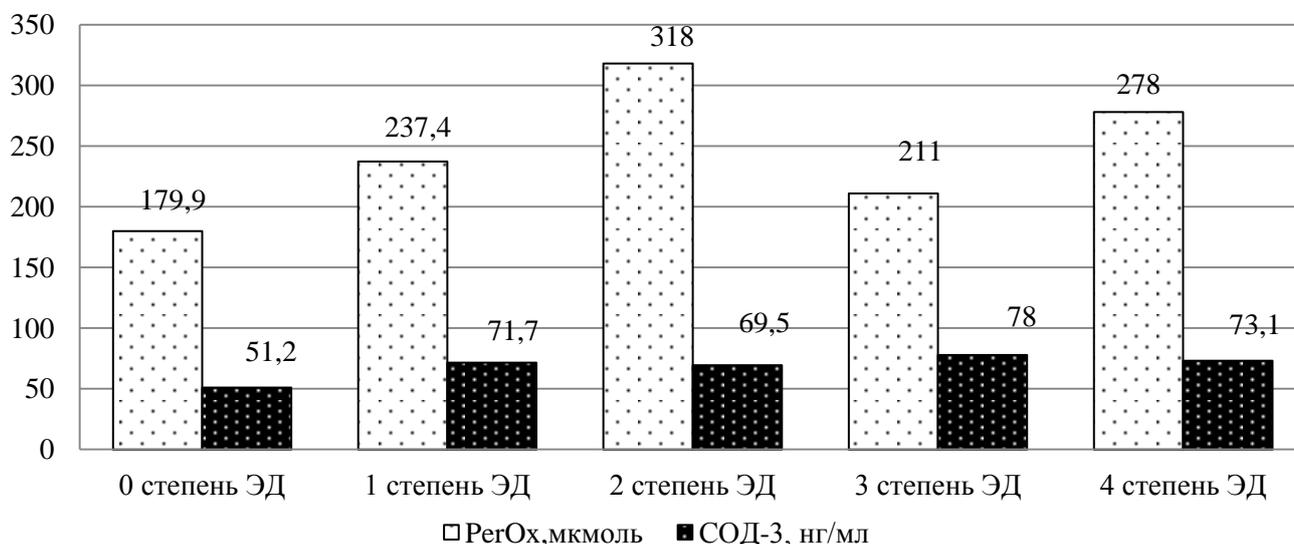


Рис. 2. Уровни окислительной и антиокислительной активности при разных степенях ЭД.

Отсутствие сведений о значимости окислительных изменений при различной степени нарушения эндотелийзависимой вазодилатации у больных АГ определило следующий этап настоящего исследования. В результате было отмечено повышение активности окислительного процесса у больных АГ 2 стадии при ЭД любой выраженности с пиком ее максимальной активности по тестам PerOx и МДА при ЭД 2 степени. Колебания одного из ведущих регуляторных вазотонических биоэффекторов – оксида азота, определяемого по уровню нитритов, носили фазовый характер: его компенсаторное повышение при ЭД 1 степени, нормальный уровень при ЭД 2 степени, свидетельствующее об истощении NO-синтеза снижение при 3 степени ЭД и небольшое его повышение вследствие выхода из депо при 4 степени ЭД. Концентрации продукта окисления нитритов – нитротирозина прямо зависела от уровня оксида азота, повышаясь при его максимальных значениях.

При ЭД отсутствуют сведения о роли окисления пептидов в развитии и прогрессировании эндотелиальных повреждений. Определение концентрации дополнительных (передовых) продуктов окисления пептидов показали, что их содержание в плазме крови падает по мере увеличения степени повреждения эндотелия и нарушения вазодилатации.

Состояние антиоксидантной защиты с помощью СОД 3 от повреждающего воздействия продуктов окисления, в том числе и нитротирозина (пероксинитрита), по мере прогрессирования ЭД оставалось на одинаковом, слегка повышенном по отношению к больным без эндотелиальных нарушений уровне. Максимальное защитное значение СОД 3 установлено у больных с 2 степенью ЭД, имеющих самую высокую активность окислительных реакций.

У больных АГ при ЭД 1-2 степени прирост вазодилатации на фоне манжеточной пробы прямо коррелировал с уровнем PerOx ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ). В группе больных с ЭД 3-4 степени следует отметить положительную корреляцию сосудистой реакции на фоне манжеточной пробы с концентрацией АОРР ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ). Отмеченные корреляционные связи отражают вклад различных компонентов окислительных реакций в прогрессирование эндотелиальных поражений гипертензивного генеза.

Заключение. Таким образом, тяжесть ЭД на фоне АГ зависела от интенсивности окислительных реакций. При ЭД 1 степени вследствие высокой чувствительности липидов к окислению регистрировался максимальный уровень МДА; изменения содержания нитритов и нитротирозина происходили фазово: наиболее выраженное сни-

жение синтеза и секреции NO при ЭД 3 степени было обусловлено высокой концентрацией эндотелий-токсичного нитротирозина на более ранней стадии сосудистого поражения. Максимальной антиоксидантной защитой, оцененной по уровню СОД 3, обладали больные АГ с ЭД 2 степени, несмотря на высокую активность окислительных реакций.

Прогрессирование эндотелиальных поражений в начальных стадиях ассоциировано с уровнем общей окислительной активности, а на более поздних – с концентрацией продуктов окисления пептидов, что имеет важное диагностическое и прогностическое значение для оценки выраженности повреждения эндотелия как органа-мишени при АГ.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Карпов Р.С., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., Баранова Е.И., Назарова О.А., Шутемова Е.А., Бабенко Н.И., Фурменко Г.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Черкасс Н.В., Максимов С.А., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Шалаев С.В., Медведева И.В., Шава В.П., Сторозжок М.А., Толпаров Г.В., Астахова З.Т., Тогузова З.А. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4-14. [Boytsov S.A., Balanova Yu. A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A. Yu., Zhernakova Yu.V., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov A.V., Nedogoda S.V., Oshchepkova E.V., Romanchuk S.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Chazova I.E., Shlyakhto E.V., Karpov R.S., Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Konstantinov V.V., Oganov R.G., Mamedov M.N., Nazarova O.A., Shutemova E.A. *Написать письмо автору*, Babenko N.I., Furmenko G.I., Bondartsov L.V., Ledyeva A.A., Chumachek E.V., Isaeva E.N., Basyrova I.R., Lopina E.A., Safonova D.V., Skripchenko A.E., Indukaeva E.V., Cherkass N.V., Maksimov S.A., Danilchenko Ya.V., Mulerova T.A., Shalaev S.V., Medvedeva I.V., Shava V.P., Storozhok M.A., Tolparov G.V., Astakhova Z.T., Toguzova Z.A. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence,

- awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13(4): 4-14 (in Russ.).
2. *Горшунова Н.К., Мауер С.С.* Взаимодействие вазотонических биоэффекторов в патогенезе эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии на фоне старения // *Успехи геронтологии*. – 2012. – Т. 25, № 3. – С. 461-467. [Gorshunova N.K., Mauer S.S. Interaction of vasotonic bioeffectors in endothelial dysfunction pathogenesis due to arterial hypertension on aging. *Uspekhi gerontologii*. 2012; 25(3):461-467 (in Russ.)].
  3. *Давыдов В.В., Божков А.И.* Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований) // *Журнал НАМН Украины*. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 25-34. [Davydov V.V., Bozhkov A.I. Carbonyl stress is a nonspecific factor of pathogenesis (review of literature and own data). *Zhurnal NAMN Ukrainy*. 2014; 20(1): 25-34. (in Russ.)].
  4. Клинические рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [Электронный ресурс] // *Мирврача.ру*. – Режим доступа: [https://mirvracha.ru/article/\\_arterialnaya\\_gipertoniya\\_u\\_vzroslykh\\_klinicheskie\\_rekomendatsii\\_rossiyskogo\\_meditsinskogo\\_obshchestva\\_po\\_arterialnoy\\_gipertonii\\_2016\\_sokrashchennyy\\_variant/](https://mirvracha.ru/article/_arterialnaya_gipertoniya_u_vzroslykh_klinicheskie_rekomendatsii_rossiyskogo_meditsinskogo_obshchestva_po_arterialnoy_gipertonii_2016_sokrashchennyy_variant/), свободный (14.09.2017). [Clinical recommendations of the Russian medical society on arterial hypertension [Electronic resource]. *Mirvracha.ru*. Access mode: [https://mirvracha.ru/article/\\_arterialnaya\\_gipertoniya\\_u\\_vzroslykh\\_klinicheskie\\_rekomendatsii\\_rossiyskogo\\_meditsinskogo\\_obshchestva\\_po\\_arterialnoy\\_gipertonii\\_2016\\_sokrashchennyy\\_variant/](https://mirvracha.ru/article/_arterialnaya_gipertoniya_u_vzroslykh_klinicheskie_rekomendatsii_rossiyskogo_meditsinskogo_obshchestva_po_arterialnoy_gipertonii_2016_sokrashchennyy_variant/), free (14/09/2017) (in Russ.)].
  5. *Ланкин В.З., Тихазе А.К.* Важная роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета // *Кардиология*. – 2016. – Т. 56, № 12. – С. 97-105. [Lankin V.Z., Tikhaze A.K. Free Radical Processes Play an Important Role in the Etiology and Pathogenesis of Atherosclerosis and Diabetes. *Kardiologiya*. 2016; 56(12): 97-105 (in Russ.)].
  6. *Шишкин А.Н., Лындина М.Л.* Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // *Артериальная гипертензия*. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 315-319. [Shishkin A.N., Lyndina M.L. Endothelial dysfunction and hypertension. *Arterial'naya gipertenziya*. 2008; 14(4): 315-319 (in Russ.)].
  7. Franzoni F., Ghiadoni L., Galetta F., Plantinga Y., Lubrano V., Huang Y., Salvetti G., Regoli F., Taddei S., Santoro G., Salvetti A. Physical activity, plasma antioxidant capacity, and endothelium-dependent vasodilation in young and older men // *Am J Hypertens*. – 2005. – Vol. 18, N 4, Pt 1. – P. 510-516. – DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.11.006.
  8. *Gong X, Ma Y, Ruan Y, Fu G, Wu S.* Long-term atorvastatin improves age-related endothelial dysfunction by ameliorating oxidative stress and normalizing eNOS/iNOS imbalance in rat aorta // *Exp Gerontol*. – 2014. – Vol. 52. – P. 9-17. – DOI: 10.1016/j.exger.2014.01.015.
  9. *Hamilton C.A., Brosnan M.J., McIntyre M., Graham D., Dominiczak A.F.* Superoxide excess in hypertension and aging: a common cause of endothelial dysfunction // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37, N 2, Pt. 2. – P. 529-534.
  10. *Welch W.J.* Angiotensin II-dependent superoxide: effects on hypertension and vascular dysfunction // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52, N 1. – P. 51-56. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090472.

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

© *Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Онницев И.Е., Хохлов А.В., Зубарев П.Н., Солдатов С.А., Шевцов С.В., Парфенов А.О.*

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург  
E-mail: [ionnicev@mail.ru](mailto:ionnicev@mail.ru)

В статье представлены результаты хирургического лечения кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка у больных декомпенсированным циррозом печени. В исследование включены 55 пациентов. Средний возраст составил  $50,5 \pm 12,7$  года. Подавляющее большинство пациентов имели клинические признаки тяжелой печеночной недостаточности в соответствии с критериями Child-Turcotte-Pugh (класс В – 7, класс С – 48 больных). Среди больных было выделено две группы. В первой группе больным выполнено только эндоскопическое лигирование. Во второй применялось комбинированное лечение: лапароскопическая деваскуляризация желудка и пищевода с до- или интраоперационным эндоскопическим лигированием вен пищевода. Полученные результаты указали на повышение выживаемости пациентов во второй группе.

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода и желудка, лапароскопическая деваскуляризация вен пищевода.

### SURGICAL TREATMENT OF BLEEDING FROM ESOPHAGEAL AND GASTRIC VARICES IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED CIRRHOSIS

*Kotiv B.N., Dzidzava I.I., Onnicev I.E., Khokhlov A.V., Zubarev P.N., Soldatov A.S., Shevtsov S.V., Parfenov A.O.*  
S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

The article presents the results of surgical treatment of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach in patients with decompensated liver cirrhosis. The study included 55 patients. The median age was  $50.5 \pm 12.7$  years. The vast majority of patients had clinical signs of severe liver failure in accordance with the criteria Child-Turcotte-Pugh (class B – 7, class C – 48 patients). Two groups were distinguished among the patients. In the first group, patients underwent only endoscopic ligation. The second used a combination treatment: laparoscopic gastric and esophageal devascularization with pre- or intraoperative endoscopic ligation of esophageal veins. The obtained results indicated an increase in the survival rate of patients in the second group.

**Keywords:** liver cirrhosis, portal hypertension, varicose veins of the esophagus and stomach, laparoscopic devascularization of esophageal veins.

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) – грозное осложнение синдрома портальной гипертензии, являющееся одной из основных причин смерти у больных циррозом печени (ЦП) [1, 3, 5]. Летальность от первого кровотечения составляет 20-50%, а при рецидиве геморрагии достигает 70% [6, 12]. В 40% наблюдений происходит рецидив кровотечения в последующие 6 недель наблюдения [5, 9]. Общая летальность при ЦП, осложненном кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПиЖ), колеблется от 39% до 100% [4, 5, 16].

Лечение и профилактика пищеводно-желудочных кровотечений портального генеза продолжает оставаться одной из трудных областей хирургической гепатологии. Для хирургической коррекции портальной гипертензии предложено более 200 способов оперативных вмешательств, что объясняется чрезвычайной сложностью проблемы, многообразием клинических проявлений синдрома и отсутствием абсолютно

надежных методов хирургического лечения [3]. Сложность лечения больных данной категории обусловлена прежде всего тяжелой печеночной дисфункцией как лимитирующим фактором, определяющим результаты лечения [3, 17]. Особую актуальность представляет проблема лечения осложнений портальной гипертензии у больных декомпенсированным ЦП, когда возможности оперативного лечения ограничены в силу низкого функционального резерва печени [1, 4, 12].

Методом «золотого стандарта» лечения кровотечений из ВРВПиЖ является эндоскопическое лигирование (ЭЛ). Эффективность данного способа эндоскопического гемостаза при остром кровотечении составляет 86-95%. Частота рецидивов в раннем послеоперационном периоде составляет 15-30%. Летальность колеблется от 3,6% до 10,2%. Рецидив варикозного расширения вен пищевода в отдаленном периоде диагностируется в 57,1-60% случаев, а кровотечения развиваются у 10-20% больных. Прогрессирование варикозной трансформации вен желудка с риском развития

кровотечения из них наблюдается у 18% пациентов, что требует выполнения оперативного вмешательства [1, 2, 6, 12, 17].

Одним из наиболее эффективных средств предупреждения кровотечений из ВРВПиЖ является выполнение селективных и парциальных портокавальных анастомозов (ПКА). В ряде случаев выполнение ПКА возможно для лечения кровотечений после достижения временного гемостаза. Однако выполнение ПКА считается возможным у пациентов с компенсированной и субкомпенсированной функцией печени. Декомпрессионные вентральные анастомозы невозможны у больных с декомпенсированной функцией печени и при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний. В данном случае рекомендуется рассматривать возможность выполнения трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPS) [3, 5, 14, 18].

При неэффективности эндоскопических методов обеспечения гемостаза и невозможности TIPS у больных с тяжелой печеночной недостаточностью возможно выполнение операции азигопортального разобщения (АПР): операции Таннера-Пациора, Sugiura-Futagawa и др. [7, 11, 13]. Преимущество данных операций заключается в сохранении обедненного портального притока к печени и разобщении анатомических связей портального бассейна с венами пищевода и желудка [11, 14, 18]. Частота рецидива пищеводно-желудочного кровотечения после ЭЛ и азигопортального разобщения в отдаленном периоде сопоставима и составляет 20-21% [9, 16].

В течение последних 10-15 лет в литературе появляется все большее число работ, оценивающих возможность и эффективность операции АПР лапароскопическим доступом. Впервые лапароскопическая деваскуляризация пищевода и желудка (ЛДПЖ) была выполнена в 1994 г. S. Kitano. В 2003 г. A. Helmy et al. выполнили лапароскопическую деваскуляризацию пищевода и желудка у 18 пациентов с хорошими результатами. Автор указывает на преимущество этих операций перед открытыми: они менее травматичны, переносятся больными легко, кровопотеря составляет 150-650 мл, что значительно снижает отрицательное влияние на функциональную активность печени. В 2004 г. J. Danis et al. сообщили о новом лапароскопическом вмешательстве (процедура Danis) [9]. Она состояла в выполнении деваскуляризации желудка и пищевода с использованием сосудистого коагулятора LigaSure и линейного сшивающего аппарата Endo-GIA для пересечения коротких вен желудка, ветвей коронарной вены желудка.

M. Tomikawa et al. в 2000 г. сообщили о хороших результатах после выполнения ЛДПЖ со спленэктомией у 10 больных с ВРВП, резистент-

ными к ЭЛ, и гиперспленизмом [16]. У всех пациентов получены хорошие результаты: отсутствие рецидивов кровотечения, высокое качество жизни без энцефалопатии. Азигопортальное разобщение по Sugiura-Futagawa, выполняемое лапароскопическим доступом, стало популярным. Послеоперационная летальность в группе больных С по Child-Pugh не превышает 5% [7, 10, 14].

Цель исследования: оценить результаты хирургического лечения и профилактики пищеводно-желудочных кровотечений у больных декомпенсированным циррозом печени.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ результатов лечения 55 больных циррозом печени. Мужчин было 30 (54,5%), женщин 25 (45,5%). Средний возраст составил  $50,5 \pm 12,7$  года. Подавляющее большинство пациентов имели клинические признаки тяжелой печеночной недостаточности в соответствии с критериями Child-Turcotte-Pugh (класс В – 7, класс С – 48 больных). С продолжающимся пищеводно-желудочным кровотечением (ПЖК) поступило 20 (36,4%) больных. В 35 (63,6%) случаях на момент госпитализации в стационар имело место состоявшееся гастроэзофагеальное кровотечение. Для купирования кровотечения и обеспечения устойчивого гемостаза выполнялось ЭЛ. При его неэффективности формировались показания к лапароскопической деваскуляризации пищевода и желудка.

Эндоскопическое лигирование выполняли в ходе эзофагоскопии при помощи волоконного эндоскопа GIF Q 10 фирмы “Olympus” (Япония) с помощью набора для эндоскопического лигирования фирмы “Wilson-Cook”.

Из 20 пациентов с продолжающимся ПЖК у 16 устойчивый гемостаз удалось достигнуть эндоскопическим лигированием. Источником кровотечения, как правило, были вены пищевода. Первую лигатуру накладывали либо непосредственно на место разрыва стенки вены, либо лигировали поврежденный венозный ствол ниже и выше уровня дефекта. Последующие лигатурные кольца накладывали на соседние варикозные узлы, размещая их выше и ниже в шахматном порядке. Особенность эндоскопического лигирования при кровотечении из варикозно расширенных вен кардиального отдела и свода желудка заключалась в том, что выявление кровотечения и лигирование кровоточащей вены выполняется при ретрофлексии гастроскопа. Вследствие обширной площади распространения ВРВЖ, сетчатого вида архитектоники этих сосудов, полностью произвести ЭЛ всех варикозных вен желудка не представлялось возможным. Поэтому для остановки

кровотечения из ВРВЖ и предотвращения рецидивов кровотечений было крайне важно прицельно лигировать участок с дефектом венозной стенки. После остановки кровотечения из ВРВЖ устанавливался желудочный зонд с целью промывания желудка, его опорожнения и контроля гемостаза.

У 4 больных применить ЭЛ в качестве экстренного вмешательства для остановки кровотечения не представлялось возможным, так как обильное поступление крови в просвет пищевода не позволяло локализовать источник геморрагии. В этих наблюдениях ограничивались диагностической фиброэзофагогастроскопией с последующей постановкой зонда Блэкмора. Эндоскопическое лигирование в таких случаях выполняли в срочном порядке через 6-12 часов после достижения временного гемостаза.

В 35 (62,3%) наблюдениях при эндоскопической картине состоявшегося кровотечения выполнено ЭЛ варикозно расширенных вен пищевода и желудка с целью профилактики рецидива.

Операция лапароскопической деваскуляризации пищевода и желудка (ЛДПиЖ) симультанно с эндоскопическим лигированием ВРВП выполнена для лечения 20 пациентов. В 15 случаях операция дополнена лигированием селезеночной артерии в связи с наличием у пациентов тромбоцитопении средней и тяжелой степени.

Показанием к ЛДПиЖ в комбинации с ЭЛ ВРВП являлась профилактика рецидива пищеводных кровотечений при неэффективности двух сеансов ЭЛ. У четырех пациентов показанием к ЛДПиЖ явился ранний рецидив геморрагии из ВРВЖ после ЭЛ. Для временной остановки кровотечения во всех случаях применялся зонд-обтуратор.

Согласно консенсуса Vaveno V (2010) и «Клиническим рекомендациям по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка» (2013) тактическими принципами лечения пациентов с варикозным пищеводно-желудочным кровотечением в клинике являлись:

- Одномоментное начало медикаментозных мероприятий, включающих: назначение вазоконстрикторов (терлипрессина в/в дозе 2 мг, затем по 1 мг каждые 6 часов, не превышая суточную дозу более 120 мкг/кг веса тела); аналогов соматостатина (октреотид в дозировке 20 мг 4 раза в

сутки); ингибиторов протонной помпы (омепразола) по 80 мг, а затем по 40 мг 2 раза в сутки в/в, с гемостатической целью назначение транексамовой кислоты (транексам) по 500-750 мг в/в капельно 2-4 раза в сутки;

- Компонентом гемостатической терапии было введение 300-600 мл одноклассовой свежемороженой плазмы; гемотрансфузию проводили больным при снижении уровня гемоглобина ниже 80 г/л и снижении гематокритного числа менее 24%.

- Пациентам назначали гепатопротекторы и антибиотики (гептрал, гепа-мерц и цефтактам 2 г).

У всех пациентов проводился мониторинг центрального венозного давления (ЦВД). Инфузионная терапия для устранения дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК) за счет коллоидных сред и реологических свойств крови, в сочетании с солевыми и глюкозированными растворами воздействовала на транскапиллярный обмен и миграцию в ткани активных компонентов коллоидных сред. Эффективность восполнения ОЦК оценивали по динамике ЦВД (целевые значения 8-12 мм рт. ст.) и почасовому диурезу (не менее 60 мл/час).

Для сравнения эффективности лечения проводили статистическую обработку полученных данных при помощи таблиц сопряженности 2x2 с помощью критерия хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки результатов лечения кровотечений из ВРВПиЖ все пациенты разделены на 2 группы. В первой группе больным выполнено только эндоскопическое лигирование (n=35). Во второй применялось комбинированное лечение: лапароскопическая деваскуляризация желудка и пищевода с до- или интраоперационным ЭЛ вен пищевода (n=20).

Пациенты групп сравнения сопоставимы по степени печеночной недостаточности. В обеих группах при фиброгастроскопии определялось ВРВП III-IV степени по К.-J. Raquet. По степени ВРВПиЖ группы были сопоставимы (Таблица 1).

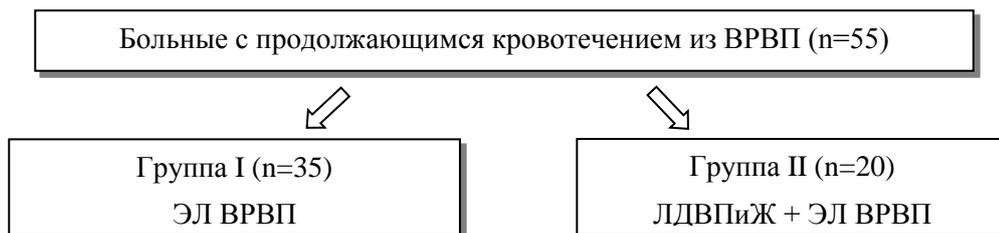


Рис. 1. Алгоритм формирования групп.

Распределение больных по степени ВРВП по К.-J. Raquet

Число больных	III степень	IV степень
Первая группа (n=35)	24 (68,5%)	11 (31,5%)
Вторая группа (n=20)	12 (60%)	8 (40%)

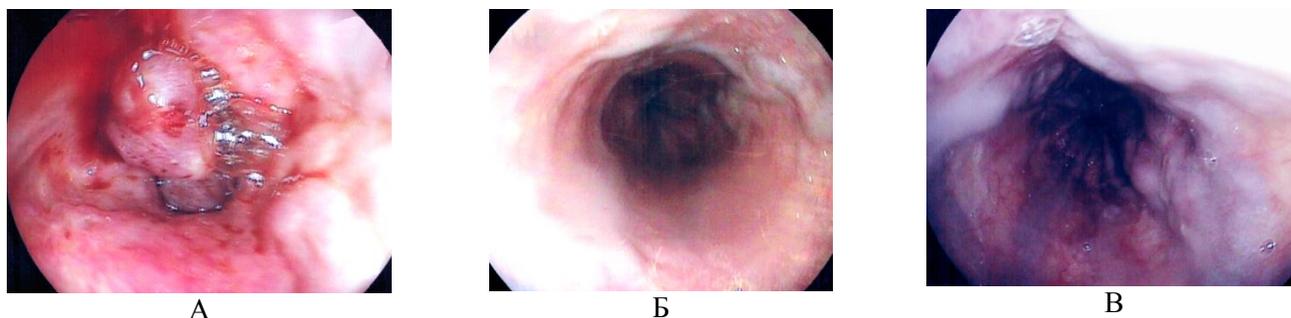


Рис. 2. Эндоскопическая фотография. Пациент Б.

А – ЭЛ варикозно расширенных вен пищевода латексными кольцами. Б – ВРВП II ст. (через 1 месяц после ЭЛ). В – ВРВП III ст. (через 3 месяца после ЭЛ).

Оценивали эффективность гемостаза, а также частоту рецидива пищеводно-желудочных кровотечений в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Контрольную ФГДС осуществляли через 10-14 дней после купирования кровотечения и в отдаленном периоде наблюдения (через 1 месяц и далее 1 раз в 3 месяца в течение года).

Эффективность лигирования варикозно расширенных вен пищевода в лечении острого кровотечения составила 92,3%. В четырех наблюдениях кровотечение возобновилось спустя 2 и 4 часа от момента ЭЛ. В данных случаях временный гемостаз достигнут при помощи зонда Блэкмора. После стабилизации состояния пациенты были оперированы. Выполнена ЛДЖП с интраоперационным ЭЛ. При кровотечении из вен кардиального отдела желудка эффективность ЭЛ достигала только 57,1%.

В раннем послеоперационном периоде после ЭЛ пациентам с состоявшимся кровотечением рецидивы геморрагий развились у 5 (14,3%) больных. В данных случаях причиной рецидива пищеводных геморрагий явилось раннее отторжение лигатуры. Окончательный гемостаз достигнут повторным эндоскопическим лигированием.

Летальность в раннем послеоперационном периоде составила 11,4% (n=4), все пациенты из группы поступивших с продолжающимся кровотечением. В трех случаях причиной смерти было прогрессирование печеночно-клеточной недостаточности и декомпенсация сопутствующей патологии. Развитие рецидива кровотечения из ВРВП явилось причиной летального исхода у одного больного.

При обследовании в отдаленном периоде (от 3 до 6 месяцев) у 19 (65,5%) пациентов наблюдался рецидив ВРВП, а у 6 (20,6%) больных диагности-

ровано развитие варикозной трансформации вен свода желудка.

В отдаленном периоде наблюдения рецидивы пищеводно-желудочных кровотечений развились у девяти (25,7%) больных циррозом печени. В двух наблюдениях источником кровотечений были эрозии желудка на фоне прогрессирования портальной гипертензивной гастропатии. У семи пациентов причиной кровотечения являлись варикозно расширенные вены пищевода и желудка. Рецидив геморрагий развивался у семи пациентов с однократным сеансом ЭЛ и у двух пациентов после двукратной процедуры. Большая часть пищеводных кровотечений развивалась через 3 и 6 месяца после предыдущего эндоскопического вмешательства и купированы повторным сеансом ЭЛ. Гастроэзофагеальное кровотечение явилось причиной летального исхода в периоде (3-6 месяцев) у 5 (41,6%) больных I группы. В 58,4% случаев причиной смерти больных I группы в отдаленные сроки было прогрессирование печеночной недостаточности (таблица 2).

Во второй группе больных полноценная деваскуляризация венозной системы желудка и пищевода приводила к регрессу ВРВПиЖ с III-IV до I-II степени. В раннем послеоперационном периоде отмечено 3 рецидива кровотечения. У одного больного на 10-е сутки после операции рецидив кровотечения из ВРВП остановлен эндоскопическим лигированием. В двух случаях причиной геморрагии явилось тотальное эрозивное поражение желудка с диффузной кровоточивостью. Летальный исход в раннем послеоперационном периоде имел место в одном случае (5%). Причина смерти – прогрессирующая печеночно-клеточная недостаточность.

Таблица 2

Частота рецидивов пищевого кровотечения, рецидив ВРВП и летальность у больных I и II группы

Сроки наблюдения, мес.	Число больных, n		Рецидивы кровотечения, n (%)		Рецидив ВРВП (высокий риск кровотечения), n (%)		Летальность общая / летальность от кровотечения, n	
	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.
1	35	20	7(20)	3(16,7)	–	–	4/1	1/1
3	31	19	4(12,9)	2(11,1)	19(61,2)	9(50)	5/2	1/1
6	26	18	5(19,2)	2(11,7)	14(53,8)	5(29,4)	7/2	2/–
12	19	16	5(26,3)	2(13,3)	11(57,8)	4(26,6)	4/2	2/1
24	15	14	3(20)	2(15,3)	6(40)	7(53,8)	3/1	3/–
36	12	11	4(33,3)	3(30)	6(50)	4(40)	4/2	4/1

Метод Е. Карпан – Р. Меер

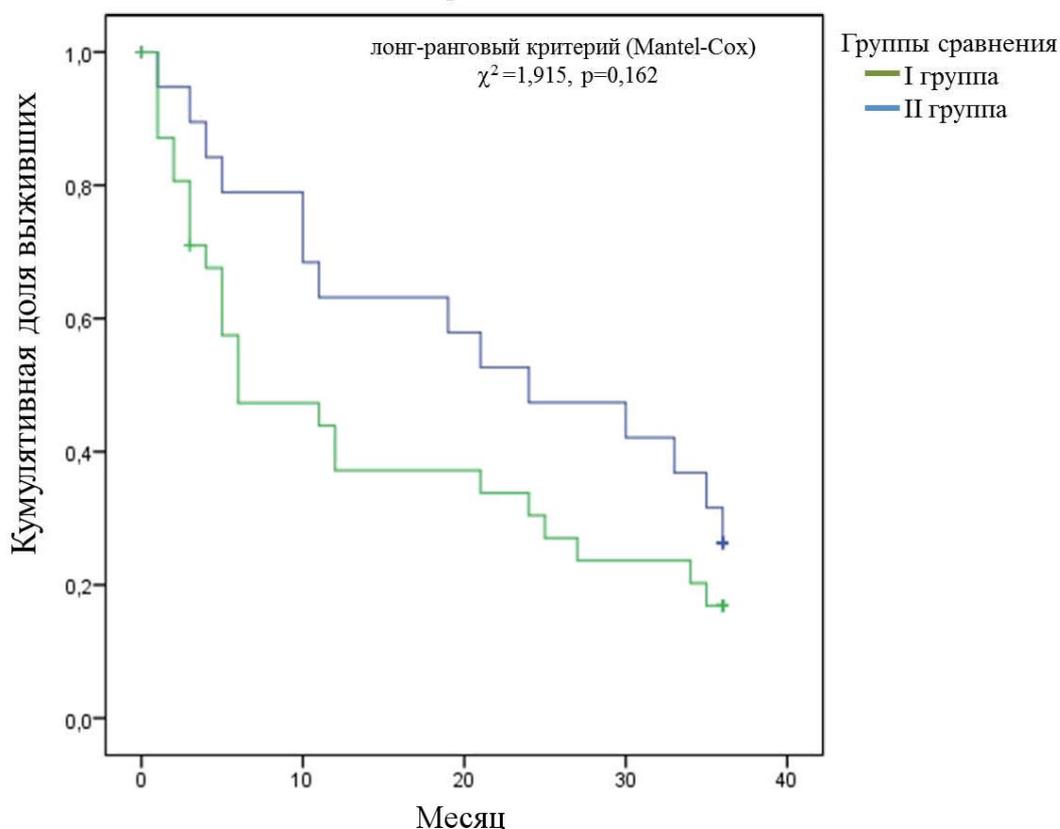


Рис. 3. Динамика выживаемости пациентов в группах сравнения (нижняя линия – I группа сравнения, верхняя – II группа).

Частота рецидивов кровотечения в раннем послеоперационном периоде во второй группе 15%. Частота портальной гастропатии через 6 месяцев после операции снизилась с 65,8% до 15,8%, через год – до 3,7%.

У четырех пациентов отмечены рецидивы кровотечений через 3 и 6 месяцев после операции. Во всех случаях кровотечение было успешно остановлено ЭЛ.

Для сравнения эффективности лечения в двух группах больных провели статистическую обработку полученных данных при помощи таблиц сопряженности 2x2 с помощью критерия хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность.

Операция ЛДЖП с ЭЛ снижает летальность от пищеводадно-желудочного кровотечения, по сравнению с проведением только ЭЛ, в течение шести месяцев после операции на 21,8% ( $\chi^2=2,61$ ;  $p=0,106$ ); в течение года на 25,5% ( $\chi^2=2,75$ ;  $p=0,091$ ); в течение двух лет после операции на 25,4% ( $\chi^2=1,47$ ;  $p=0,225$ ); в течение трех лет на 25,5% ( $\chi^2=0,43$ ;  $p=0,051$ ).

При этом важно отметить, что в течение года после проведения ЛДЖП с ЭЛ снижается летальность от развития печеночной недостаточности на 18,1% ( $\chi^2=2,05$ ;  $p=0,152$ ) по сравнению с I первой группой, где ЭЛ являлся самостоятельным методом лечения.

Частота пищеводно-желудочного кровотечения и рецидив ВРВПиЖ по эндоскопическим признакам в период наблюдения до 6 месяцев в обеих группах были сопоставимы. Через полгода после операции риск гастроэзофагеальных геморагий портального генеза существенно ниже во второй группе больных, которым была выполнена лапароскопическая деваскуляризация с ЭЛ. Важно отметить, что ЛДЖП с ЭЛ снижает риск развития рецидива ВРВП в первый год после операции на 20% ( $\chi^2=2,61$ ;  $p=0,106$ ) по сравнению с проведением только эндоскопического лигирования. Через 2 и 3 года результаты свидетельствуют о преимуществах сочетания лапароскопической деваскуляризации желудка и пищевода с ЭЛ по сравнению с эндоскопическим лигированием как изолированного метода лечения.

Рецидив пищеводно-желудочного кровотечения портального генеза в сроки 3-6 месяцев после операции ЛДВПиЖ явился причиной гибели больных в одном случае.

Выживаемость пациентов в группе II оказалась выше аналогичных показателей в группе I на всех этапах наблюдения, хотя статистически достоверных отличий между группами не отмечено ( $p=0,162$ ) (рисунок 3).

Таким образом, больные циррозом печени с декомпенсированной печеночной недостаточностью удовлетворительно переносят эндовидеохирургические вмешательства. Лапароскопическая деваскуляризация желудка с пересечением основных притоков к варикозным венам пищевода является малотравматичным и эффективным методом лечения пищеводножелудочных кровотечений при неэффективности ЭЛ и невозможности выполнения ПКА.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Абдураханов Б.А.* Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка при циррозе печени // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2006. – Т. 11, № 3. – С. 157. [*Abdurakhanov B.A.* Treatment of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach with cirrhosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2006; 11(3): 157 (in Russ.)].
2. *Габриэль С.А., Дурлештер В.М., Гучетль А.Я., Дынько В.Ю., Мурашко Д.С., Крушельницкий В.С.* Эффективность эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2016. – № 5(160). – С. 19-25. [*Gabriel S.A., Durlshter V.M., Guchetl A.Y., Dynko V.Y., Murashko D.S., Krushelnitsky V.S.* Efficacy of esophageal varices endoscopic ligation. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2016; 160(5): 19-25 (in Russ.)].
3. *Назыров Ф.Г., Деятов А.В., Бабаджанов А.Х., Джуманиязов Д.А., Байбеков Р.Р.* Эффективность

эндоскопических вмешательств у больных циррозом печени // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 45-53. [*Nazyrov F.G., Devyatov A.V., Babadzhanov A.Kh., Dzhumaniyazov D.A., Baybekov R.R.* The Effectiveness of Endoscopic Interventions in Liver Cirrhosis Patients. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2017; 22(2): 45-53 (in Russ.)].

4. *Зубарев П.Н.* Развитие идеи хирургического лечения больных портальной гипертензией в Военно-медицинской академии. – СПб. : Изд-во ВМедА, 2000. – 24 с. [*Zubarev P.N.* Development of the idea of surgical treatment of patients with portal hypertension in the Military Medical Academy. – SPb. : Izd-vo VMedA; 2000: 24 (in Russ.)].
5. *Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Солдатов С.А., Кашкин Д.П., Алентьев С.А., Смородский А.В., Слободяник А.В., Онинцев И.Е.* Результаты селективного и парциального портокавального шунтирования и прогностические факторы долгосрочной выживаемости больных циррозом печени // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 46-58. [*Kotiv B.N., Dzidzava I.I., Soldatov S.A., Kashkin D.P., Alentiev S.A., Smorodskiy A.V., Slobodyanik A.V., Onincev I.E.* Results of the Selective and Partial Portacaval Bypass and Prognostic Factors of Long-term Survival in Patients with Liver Cirrhosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2015; 20(2): 46-58 (in Russ.)].
6. *Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б., Семенова Т.С., Мартиросян Р.А.* Роль эндоскопии в выборе лечения больных портальной гипертензией // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 20-30. [*Shertsinger A.G., Zhigalova S.B., Semenova T.S., Martirosyan R.A.* Role of Endoscopy in the Treatment of Portal Hypertension Patients. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2015; 20(2): 20-30 (in Russ.)].
7. *Akahoshi T., Uehara H., Tomikawa M., Kawanaka H., Hashizume M., Maehara Y.* Comparison of open, laparoscopic, and hand-assisted laparoscopic devascularization of the upper stomach and splenectomy for treatment of esophageal and gastric varices: a single-center experience // *Asian J Endosc Surg.* – 2014. – Vol. 7, N 2. – P. 138-144. – DOI: 10.1111/ases.12096.
8. *Costa Lacet C.M., Neto J.B., Ribeiro L.T., Oliveira F.S., Wyszomirska R.F., Strauss E.* Schistosomal portal hypertension: Randomized trial comparing endoscopic therapy alone or preceded by esophagogastric devascularization and splenectomy // *Ann Hepatol.* – 2016. – Vol. 15, N 5. – P. 738-744. – DOI: 10.5604/16652681.1212528.
9. *Danis J., Hubmann R., Pichler P., Shamiyeh A., Wayand W.U.* Novel technique of laparoscopic azygoportal disconnection for treatment of esophageal varicosis: preliminary experience with five patients // *Surg Endosc.* – 2004. – Vol. 18, N 4. – P.702-705. – DOI: 10.1007/s00464-003-9096-7.
10. *Hashizume M., Tanoue K., Morita M., Ohta M., Tomikawa M., Sugimachi K.* Laparoscopic gastric devascularization and splenectomy for sclerotherapy-

- resistant esophagogastric varices with hypersplenism // *J Am Coll Surg.* – 1998. – Vol. 187, N 3 – P. 263-270.
11. *Helmy A., Abdelkader Salama I., Schwaitzberg S.D.* Laparoscopic esophagogastric devascularization in bleeding varices // *Surg Endosc.* – 2003. – Vol. 17, N 10. – P. 1614-1619. – DOI: 10.1007/s00464-002-8928-1.
  12. *Jiang M., Liu F., Xiong W.J., Zhong L., Xu W., Xu F., Liu Y.B.* Combined MELD and blood lipid level in evaluating the prognosis of decompensated cirrhosis // *World J Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, N 11. – P. 1397-1401.
  13. *Kitano S., Tomikawa M., Iso Y., Hashizume M., Moriyama M., Sugimachi K.* Laparoscopy-assisted devascularization of the lower esophagus and upper stomach in the management of gastric varices // *Endoscopy.* – 1994. – Vol. 26, N 5 – P. 486-487. – DOI: 10.1055/s-2007-1009006.
  14. *Kobayashi T., Miura K., Ishikawa H., Soma D., Zhang Z., Ando T., Yuza K., Hirose Y., Katada T., Takizawa K., Nagahashi M., Sakata J., Kameyama H., Wakai T.* Hand-assisted laparoscopic Hassab's procedure for esophagogastric varices with portal hypertension // *Surg Case Rep.* – 2017. – Vol. 3, N 1. – P. 111. – DOI: 10.1186/s40792-017-0387-y.
  15. *Salama I.A., Helmy A., Connolly R., Schwaitzberg S.D.* Laparoscopic devascularization of the lower esophagus and upper stomach: experimental study in the pig // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* – 2003. – Vol. 13, N 1. – P. 59-63. – DOI: 10.1089/109264203321235502.
  16. *Tomikawa M., Hashizume M., Saku M., Tanoue K., Ohta M., Sugimachi K.* Effectiveness of gastric devascularization and splenectomy for patients with gastric varices // *J Am Coll. Surg.* – 2000. – Vol. 191, N 5. – P. 498-500.
  17. *Yoshida H., Mamada Y., Taniai N., Tajiri T.* New methods for the management of esophageal varices // *World J Gastroenterol* – 2007. – Vol. 13, N 11. – P. 1641-1645.
  18. *Zilberstein B., Sallet J.A., Ramos A., Eshkenazy R.* Video laparoscopy for the treatment of bleeding esophageal varices // *Surg Laparosc Endosc.* – 1997. – Vol. 7, N 3. – P. 185-191.

## ОДОНТОГЕННАЯ ПОДКОЖНАЯ ГРАНУЛЕМА ЛИЦА: ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ

© *Иорданишвили А.К.<sup>1</sup>, Гусейнов Р.З.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург  
E-mail: [radik\\_guseinov@mail.ru](mailto:radik_guseinov@mail.ru)

По результатам анализа 28925 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделениях челюстно-лицевой хирургии и стоматологии многопрофильных лечебно-профилактических учреждений г. Санкт-Петербурга, Екатеринбурга и Ростова-на-Дону, установлено, что больные, страдающие одонтогенной подкожной гранулемой лица (ОПГЛ), составляют 0,07-0,42%. Отмечено, что пациенты с ОПГЛ часто впервые обращаются за медицинской помощью не только к стоматологам, но и к врачам смежных специальностей (врачи общей практики, терапевты, дерматологи, общие хирурги). Показано, что дефекты диагностики ОПГЛ в поликлиническом звене встречаются в 87,04% случаев и первоначально это заболевание трактуют как обострение хронического одонтогенного остеомиелита челюстей, нагноившаяся атерома, абсцедирующий фурункул.

**Ключевые слова:** одонтогенная подкожная гранулема лица, остеомиелит, фурункул, атерома, пиогенная гранулема.

### ODONTOGENIC SUBCUTANEOUS GRANULOMA FACIALE: FREQUENCY AND EFFICIENCY OF DIAGNOSTICS

*Iordanishvili A.K.<sup>1</sup>, Guseynov R.Z.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov North-Western Medical State University, St. Petersburg;  
<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

The analysis of 28,925 medical cases in the maxillofacial surgery and dentistry inpatient departments of medical-prophylactic institutions of St-Petersburg, Yekaterinburg and Rostov-on-Don revealed that patients suffering from odontogenic subcutaneous granuloma faciale (OSGF) amounts to 0.07-0.42%. It has been noted that patients with OSGF often first seek not only dental help but also consult physicians of related specialties (general practitioners, internists, dermatologists, general surgeons). It is shown that the defects of detecting OSGF in polyclinics occur in 87.04% of cases and the disease is initially treated as acute exacerbation of chronic odontogenic osteomyelitis of jaws, festering atheroma, or abscess forming the boil.

**Keywords:** odontogenic subcutaneous granuloma person, osteomyelitis, boil, sebaceous cyst, and pyogenic granuloma.

Вопрос об одонтогенной подкожной гранулеме лица (так часто называемой врачами-специалистами мигрирующей подкожной гранулеме лица) мало освещен в современной отечественной и иностранной литературе. Учитывая, что в настоящее время по-прежнему не редко встречаются ошибки при диагностике вяло протекающих хронических воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области одонтогенного происхождения [5, 9, 16], а в доступной специальной литературе практически отсутствуют сведения о встречаемости одонтогенной подкожной гранулемы лица (ОПГЛ), а также данных по эффективности диагностики этого заболевания на этапе амбулаторно-поликлинической помощи, было проведено настоящее клиническое исследование.

Цель исследования – изучить удельный вес лиц, страдающих ОПГЛ, среди пациентов, находящихся на стационарном лечении в специализированных отделениях челюстно-лицевой хирургии и стоматологии многопрофильных лечебно-профилактических учреждений, а также оценить

эффективность диагностики этого заболевания на догоспитальном этапе.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены первичные медицинских документы (истории болезни) 28725 (17358 (60,43%) мужчин и 11340 (39,57%) женщин) взрослых пациентов, которые в разное время прошли стационарное лечение в отделениях челюстно-лицевой хирургии и стоматологии многопрофильных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) гг. Санкт-Петербурга (ЛПУ № 1), Екатеринбурга (ЛПУ № 2) и Ростова-на-Дону (ЛПУ № 3), относящихся к системе Министерства здравоохранения РФ и Министерства обороны РФ (рис. 1). Анализ проведен по медицинской документации учреждений за 6 лет (2011-2016 гг.). При анализе историй болезни, выявляли ту первичную медицинскую документацию, в которой окончательный диагноз звучал: «Одонтогенная подкожная гранулема лица». Уточняли частоту встречаемости таких паци-

ентов в специализированных отделениях стационарных многопрофильных лечебно-профилактических учреждений, а также анализировали диагноз поступления, который выставлялся врачами амбулаторно-поликлинических учреждений, выявляя дефекты диагностики.

Полученный в результате исследования цифровой материал обработан на ПК с использованием специализированного пакета для статистического анализа – «Statistica for Windows v. 6.0». Достоверность различий средних величин независимых выборок подвергали оценке при помощи параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна-Уитни при отличии от нормального распределения показателей. Проверку на нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро-Уилкса. Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при  $p \leq 0,05$ . Случаи, когда значения вероятности показателя «р» находились в диапазоне от 0,05 до 0,10 – расценивали как «наличие тенденции».

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа полученного цифрового материала было установлено, что независимо от ведомственной принадлежности стационара (МЗ РФ или МО РФ) пациенты, страдающие ОПГЛ, поступали относительно редко ( $p \leq 0,001$ ) и составляли среди всех госпитализированных в отделения челюстно-лицевой хирургии 0,07% – 0,42% случаев (1-5 пациентов в год на специализированное отделение многопрофильного стациона-

ра). Всего в трех ЛПУ было выявлено 54 (0,19%) человека, которые лечились в отделениях челюстно-лицевой хирургии и стоматологии по поводу ОПГЛ, среди которых было 32 (59,26%) мужчины и 22 (40,74%) женщины. На рисунке 2 представлена частота встречаемости пациентов, страдающих ОПГЛ в разные годы и прошедших лечение в обследованных ЛПУ Санкт-Петербурга, Екатеринбурга и Ростова-на-Дону.

Анализ «причинных» зубов, которые послужили источником поступления инфекции при развитии ОПГЛ, чаще были зубы нижней челюсти (46 зубов, 85,19%), чем верхней челюсти (8 зубов, 14,81%). Характеристика «причинных» зубов представлена на рисунке 3.

Наиболее часто «причинными» зубами были первый и второй моляры нижней челюсти ( $p \leq 0,01$ ), несколько реже – зубы мудрости нижней челюсти ( $p \leq 0,05$ ), а также первые моляры верхней челюсти. Наиболее часто ( $p \leq 0,005$ ) ОПГЛ располагалась (рис. 4) в подчелюстных областях (39 случаев, 72,22%), реже – в щечных (11 случаев, 20,37%) и подподбородочной областях (4 случая, 7,42%).

Анализ историй болезни, сравнение диагноза при поступлении и при выписке пациента из стационара позволили установить, что в 87,04% случаев первичный диагноз в амбулаторно-поликлинических учреждениях был ошибочным (рис. 5). Наиболее часто врачи первичного звена здравоохранения путали ОПГЛ с обострением хронического одонтогенного остеомиелита челюстей (у 19 чел.), нагноившейся атеромой (у 11 чел.), абсцедирующим фурункулом (16 чел.), а также пиогенной гранулемой (1 чел.).

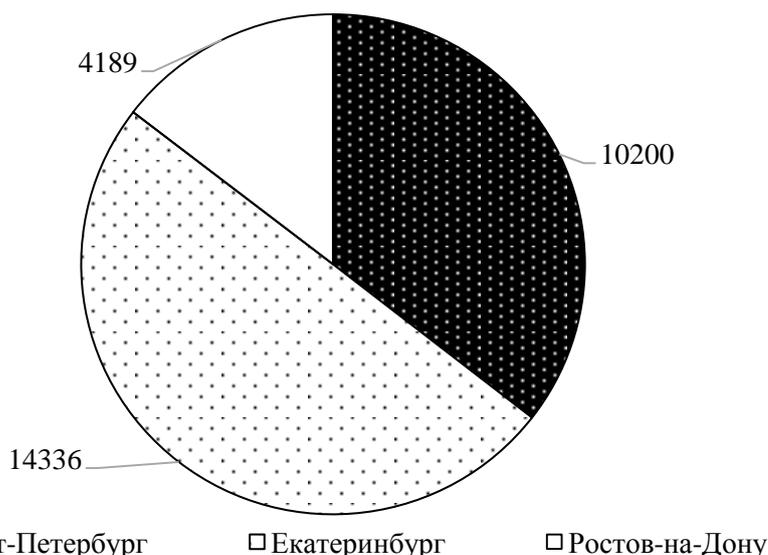


Рис. 1. Количество изученных историй болезни с учетом расположения лечебно-профилактического учреждения (n).

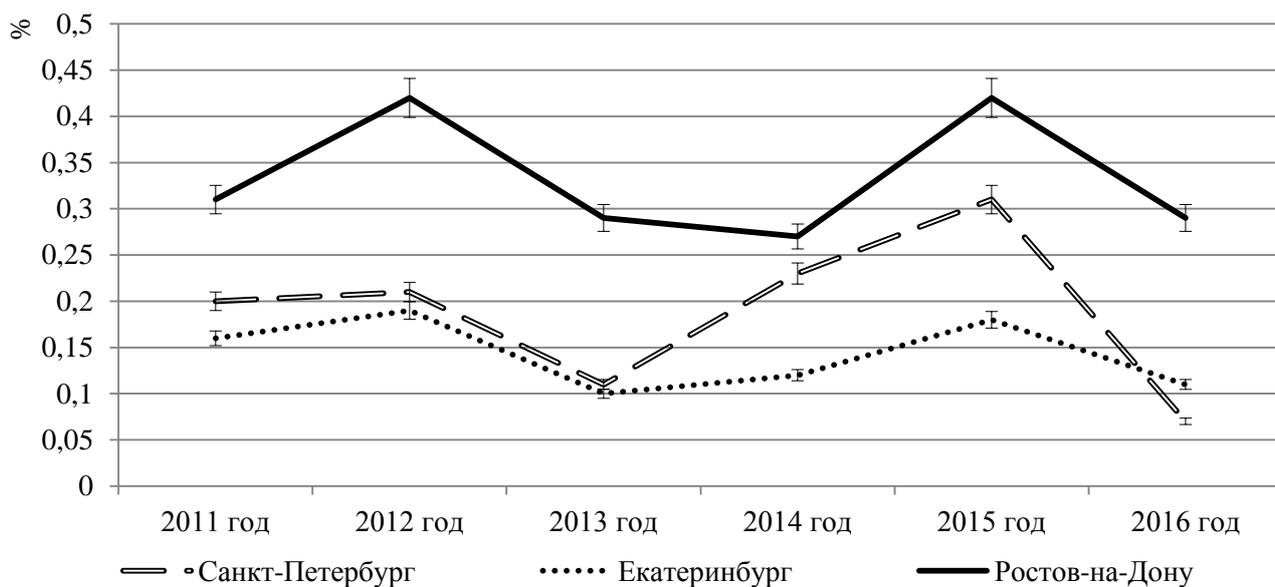


Рис. 2. Частота встречаемости пациентов, страдающих ОПГЛ, в специализированных отделениях челюстно-лицевой хирургии в разных городах Российской Федерации (%).

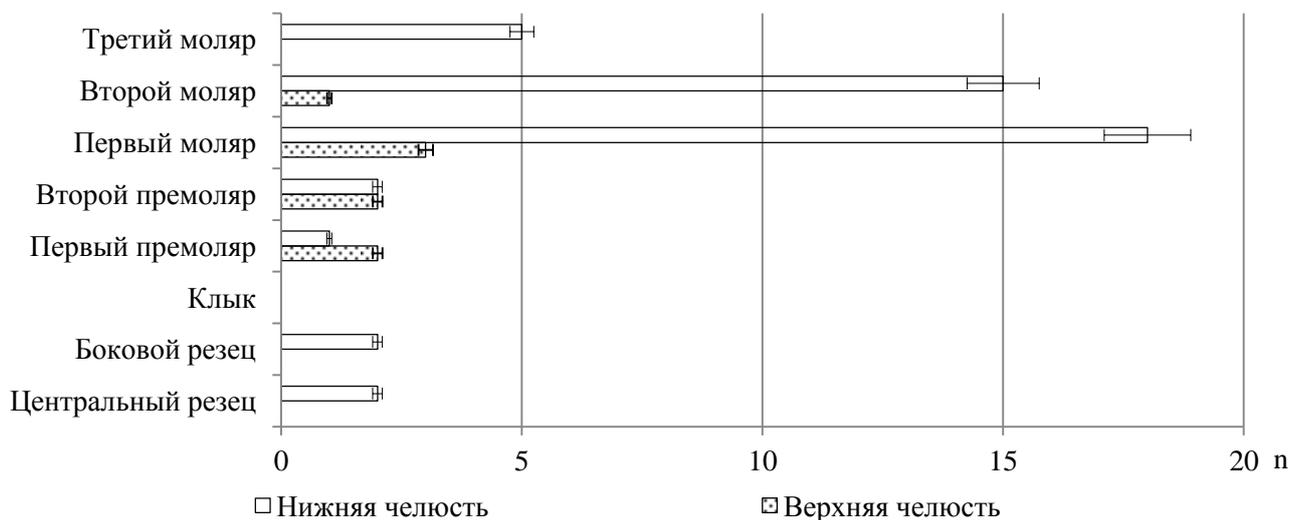


Рис. 3. Характеристика «причинных» зубов при развитии ОПГЛ (n).

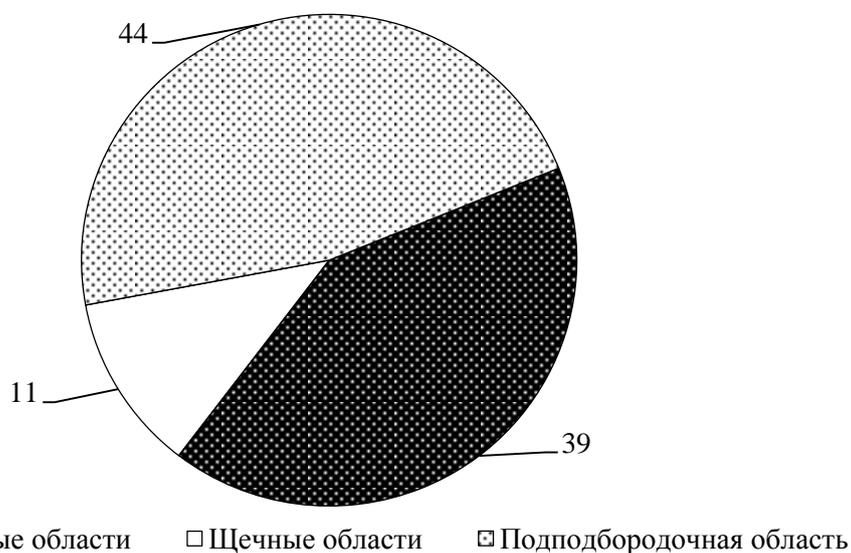


Рис. 4. Локализация одонтогенной подкожной гранулемы лица у пациентов (n).



Рис. 5. Различные варианты первичного диагноза у пациентов, лечившихся в стационаре по поводу ОПГЛ (%).

Больные, страдающие ОПГЛ, часто впервые обращаются за медицинской помощью не только к стоматологам, но и к врачам смежных специальностей (врачи общей практики, терапевты, дерматологи, общие хирурги) с жалобами на поражение кожи лица в период, когда явления со стороны полости рта у пациентов незначительны, и не беспокоят их. Следует подчеркнуть, что в 38 (70,37%) случаях пациенты, страдающие ОПГЛ, были направлены в стационар врачами-стоматологами, а в 16 (29,63%) – врачами других специальностей (врачи общей практики, терапевты, дерматологи, общие хирурги), при этом дефекты диагностики встречались независимо от специализации врача первичного звена ( $p \geq 0,05$ ).

Таким образом, проведенное клиническое исследование позволило установить, что в настоящее время пациенты, страдающие ОПГЛ, поступают в специализированные отделения челюстно-лицевой хирургии и стоматологии многопрофильных стационаров не часто. Эти пациенты, страдающие ОПГЛ, составляют 0,07% – 0,42% среди больных таких отделений. Очевидно, редкость встречаемости ОПГЛ приводит к тому, что врач-стоматологи поликлинического звена по-прежнему недостаточно знакомы с клинической картиной ОПГЛ. Изменения со стороны кожи лица при ОПГЛ они в 87,04% случаев трактуют как обострение хронического одонтогенного остеомиелита челюстей, нагноившуюся атерому, абсцедирующий фурункул, реже пиогенную гранулема, приводя к постановке ошибочного первичного диагноза, что, в свою очередь, может повлечь за собой симптоматическое лечение без устранения первопричины, а именно, удаления «причинного» зуба. Вместе с этим больные с этой патологией часто впервые обращаются за меди-

цинской помощью не только к стоматологам, но и к врачам смежных специальностей (врачи общей практики, терапевты, дерматологи, общие хирурги). Поэтому в настоящее время знание причин развития и клинической картины ОПГЛ крайне важно всем врачам хирургического профиля, а также дерматологам и врачам общей практики. Это поможет избежать диагностических и лечебных ошибок как среди врачей амбулаторно-поликлинического звена, так и специализированных отделений многопрофильных стационаров.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Иорданишвили А.К., Салманов И.Б. Эндодонтия: эффективность и качество лечения. – СПб.: Изд-во «Человек», 2016. – 132 с. [Jordanishvili A.K., Salmanov I.B. Endodontics: effectiveness and quality of treatment. – SPb.: Izd-vo «СHеловек»; 2016: 132 (in Russ.)].
2. Иорданишвили А.К., Салманов И.Б., Клытина Г.Н., Зайцев В.В., Андреева О.Д. Опыт внедрения системы оценки качества медицинской помощи в отделениях терапевтической стоматологии ведомственных организаций при консервативном лечении пульпита и периодонтита // Медицинский вестник МВД. – 2015. – Т. 78, № 5. – С. 57-64. [Jordanishvili A.K., Salmanov I.B., Klypina G.N., Zaitsev V.V., Andreyeva O.D. Evaluation system of health care quality in departmental therapeutic dentistry units in conservative treatment of pulpitis and periodontitis. Meditsinskiy vestnik MVD. 2015; 78 (5): 57-64 (in Russ.)].
3. Pfaffe T., Cooper-White J., Beyerlein P., Kostner K., Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications // Clin Chem. – 2011. – Vol. 57, N 5. – P. 675-687. – DOI: 10.1373/clinchem.2010.153767.

## ОСОБЕННОСТИ МЕСТНЫХ И СИСТЕМНЫХ МЕХАНИЗМОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СЕЗОННОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ

© Юдина С.М., Тарабрина О.В., Иванова И.А., Макеева И.Ю.

Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии  
Курского государственного медицинского университета, Курск  
E-mail: [tarabrinaksmu@ya.ru](mailto:tarabrinaksmu@ya.ru)

В статье представлены результаты исследования цитокинового профиля, противомикробных пептидов ( $\alpha$ -дефензинов), а также показателя клеточного иммунитета у пациентов с сезонным аллергическим ринитом в стадии обострения. Показано, что иммунный статус больных характеризуется увеличением относительного количества CD3-CD19+ лимфоцитов и снижением CD3+CD8+ клеток, активацией гуморального иммунитета и увеличением концентрации цитокинов-регуляторов Th2 иммунного ответа (ИЛ-4 и ИЛ-10) в назальном секрете и сыворотке крови. Это сочеталось со снижением функциональной активности Th1-лимфоцитов – регуляторов клеточного иммунного ответа, повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) и противомикробных пептидов –  $\alpha$ -дефензинов (HNP1-3), способствующих дегрануляции тучных клеток и секреции медиаторов, поддерживающих аллергическое воспаление.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, врожденный и адаптивный иммунитет, цитокины, противомикробные пептиды.

### FEATURES OF LOCAL AND SYSTEMIC MECHANISMS OF ALLERGIC INFLAMMATION IN ALLERGIC RHINITIS

*Yudina S.M., Tarabrina O.V., Ivanova I.A., Makeeva I.Yu.*

**Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthiopulmonology of Kursk State Medical University, Kursk**

The article presents the results the study of cytokine profile, antimicrobial peptides ( $\alpha$ -defensins), as well as the indices of cellular immunity in patients with seasonal allergic rhinitis in the stage of exacerbation. It is shown that the immune status of patients is characterized by an increase in the relative amount of CD3-CD19+ lymphocytes and a decrease in CD3 + CD8 + cells, activation of humoral immunity and an increase in the concentration of Th2 cytokine regulators of the immune response (IL-4 and IL-10) in nasal secretion and serum. This was combined with a decrease in the functional activity of Th1-lymphocytes, regulators of the cellular immune response, increased production of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-8) and antimicrobial peptides- $\alpha$ -defensins (HNP1-3), promoting degranulation of mast cells and secretion of mediators supporting allergic inflammation.

**Keywords:** allergic rhinitis, congenital and adaptive immunity, cytokines, antimicrobial peptides.

В современном обществе среди наиболее распространенных заболеваний человека, наряду с сердечно-сосудистой и онкологической патологией, лидируют аллергические болезни, распространенность которых в мире приближается к 40% [6, 15]. Одной из наиболее часто встречаемых форм аллергопатологии является аллергический ринит, заболеваемость которым в России колеблется от 13,3 до 38%, в том числе сезонным аллергическим ринитом (САР) – от 13,7 до 24% [1]. Важно отметить, что на заболеваемость САР существенное влияние оказывают экологическая среда и климато-географические особенности конкретного региона. Аллергический ринит относится к болезням, существенно снижающим качество жизни пациентов и провоцирующим развитие инфекций верхних дыхательных путей, среднего уха, евстахиита, поллипоза носа. В настоящее время показана тесная связь аллергического ринита с бронхиальной астмой, рассматриваемая как проявление одного и того же пато-

логического процесса в респираторном тракте. Как правило, при прогрессирующем течении сезонного аллергического ринита через 3-5 лет развивается пыльцевая бронхиальная астма [3, 15].

Одним из ключевых факторов развития и прогрессирования аллергического воспаления является состояние гистогематических барьеров – кожи и слизистых [4]. Основная роль в патогенезе САР принадлежит IgE-зависимой гиперчувствительности, реализуемой с участием Т-хелперных лимфоцитов 2 типа, ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, ГМ-КСФ, формированием клона специфических В-лимфоцитов и синтезом реагинов. Фиксация IgE на комплементарных рецепторах тучных клеток приводит к секреции преформированных (гистамин, хемотаксические факторы, триптазы, гепарин и др.) и образующихся de novo (лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов и др.) медиаторов. Следствием этого является развитие через 15-20 минут ранней фазы, а через 4-6 часов поздней фазы аллергической реакции, характеризую-

щейся привлечением в очаг воспаления эозинофилов, базофилов, лимфоцитов и нейтрофилов, продукцией ими широкого спектра медиаторов, поддерживающих активацию тучных клеток и прогрессирование аллергического воспаления. Наряду с этим, продукция эпителиальными клетками ИЛ-8 и нейтрофил-активирующего белка способствует дополнительному притоку нейтрофилов в очаг воспаления, их активации и синтезу различных микробицидных веществ, в том числе дефензинов. Последние индуцируют активацию CD<sub>4</sub>- лимфоцитов, секрецию ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-10 и стимуляцию синтеза ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  моноцитами [5, 7, 9]. Установлено также, что дефензины вызывают дегрануляцию тучных клеток и высвобождение гистамина, увеличение секреции простагландина D<sub>2</sub>, играющих существенную роль в патогенезе аллергического воспаления [7, 13, 16]. Кроме этого, рядом исследователей показано, что у больных-атопиков на нейтрофилах усиливается экспрессия рецепторов к IgE, позволяющая нейтрофилам специфически взаимодействовать с аллергенами [8, 11]. Вместе с тем роль нейтрофилов и, в частности, продуцируемых ими противомикробных пептидов – дефензинов в патогенезе аллергических реакций остается малоизученной.

Цель работы состояла в исследовании особенностей системного иммунитета и иммунной защиты слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с сезонным аллергическим ринитом.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением было 92 пациента с сезонным аллергическим ринитом в стадии обострения (средний возраст 26,1 $\pm$ 4,25 года) и длительностью заболевания до 5 лет. Диагноз аллергического ринита, вызванного пылью растений (МКБ-10: J 30.1), ставили на основании клинических данных и результатов специфического аллергообследования – кожных скарификационных тестов.

Содержание цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$ ) в сыворотке крови и назальном секрете определяли методом твердофазного ИФА с помощью наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Определение уровня  $\alpha$ -дефензинов (HNP 1-3) производилось сэндвич-методом ИФА с тест-системами Hbd (Нидерланды). Исследование фенотипа лимфоцитов периферической крови Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> и В-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>) осуществлялось на проточном цитофлуориметре «Cytomics FC 500» (Bekman Coulter, США) с использованием мо-

ноклональных антител к кластерам дифференцировки с двойной меткой: CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD19-PE (Becton Dickinson, США).

Назальный секрет получали аспирационным методом с помощью портативного хирургического отсасывателя «Армед 7Е-А» (Китай).

Для определения показателей, принимаемых за физиологическую норму, обследовано 20 здоровых лиц (средний возраст 35,1 $\pm$ 2,1 года).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного комплекса Statistica 6.0 на компьютере «Pentium IV», используя среднее значение показателя, среднее стандартное отклонение показателя и процент случаев в анализируемой группе пациентов. Достоверность статистических различий средних арифметических величин сравниваемых параметров оценивали по расхождению границ доверительных интервалов. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ . Для выявления корреляционной связи между показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, ключевую роль в реализации аллергического воспаления играет дисбаланс цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1 типа (Th<sub>1</sub>) - и Т-хелперами 2 типа (Th<sub>2</sub>) и, как результат, гиперактивация Th<sub>2</sub> иммунного ответа с продукцией иммуноглобулинов класса E и G<sub>4</sub>. Исследование цитокинового статуса пациентов с сезонным аллергическим ринитом в стадии обострения выявило увеличение уровня цитокинов с провоспалительной активностью как в сыворотке крови, так и в назальном смыве. Содержание в обеих биологических жидкостях ИЛ-1 $\beta$  превышало показатели здоровых лиц в 1,5 раза, ИЛ-8 – в 4,2 раза в сыворотке крови и в 2,1 раза в назальном смыве на фоне снижения ИФН- $\gamma$  в 1,9 и в 1,5 раза соответственно ( $p < 0,001$ ).

Известно, что одним из биологических эффектов ИЛ-1 является стимуляция пролиферации В-лимфоцитов и антителообразования, а также миграция нейтрофилов в очаг воспаления, их активация и усиление продукции ИЛ-8 [9, 16]. Другой провоспалительный медиатор ИФН- $\gamma$  активирует дифференцировку наивных Т-клеток в сторону Th1 – лимфоцитов и ингибирует Th2-клетки, а негативная регуляция продукции ИФН- $\gamma$  осуществляется под действием ИЛ-4 и ИЛ-10. Это согласуется с полученными нами результатами, в частности увеличением сывороточной концентрации ИЛ-10 в 16 раз и в 24,3 раза в назальном

секрете ( $p < 0,001$ ), а также ИЛ-4 в 1,9 и в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови и назальном секрете больных соответственно. Заслуживает внимания увеличение в десятки раз в обеих биологических жидкостях ИЛ-10, что логично обосновывается ролью ИЛ-10 в изменении направленности иммунного ответа в сторону активации Th2-лимфоцитов [10].

При исследовании состояния клеточного иммунитета обследуемой группы пациентов выявлены существенные отклонения от значений показателей доноров. Так, в частности, у всех больных отмечалось увеличение в 2,6 раза относи-

тельного количества лимфоцитов  $CD3^+CD19^+$  ( $p < 0,001$ ) фенотипа и снижение в 1,7 раза  $CD3^+CD8^+$  ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. При этом значимых отличий в количестве  $CD3^+$  и  $CD3^+CD4^+$  клеток в сравнении с показателями здоровых лиц не отмечалось. Данный факт, вероятно, можно объяснить дисбалансом между субпопуляциями Т-хелперов 1 типа (Th<sub>1</sub>) в сторону преобладания Т-хелперов 2 типа (Th<sub>2</sub>) и, соответственно, активации  $CD3^+CD19^+$  клеток на фоне супрессии Th1-клеток и активируемых ими  $CD3^+CD8^+$  лимфоцитов.

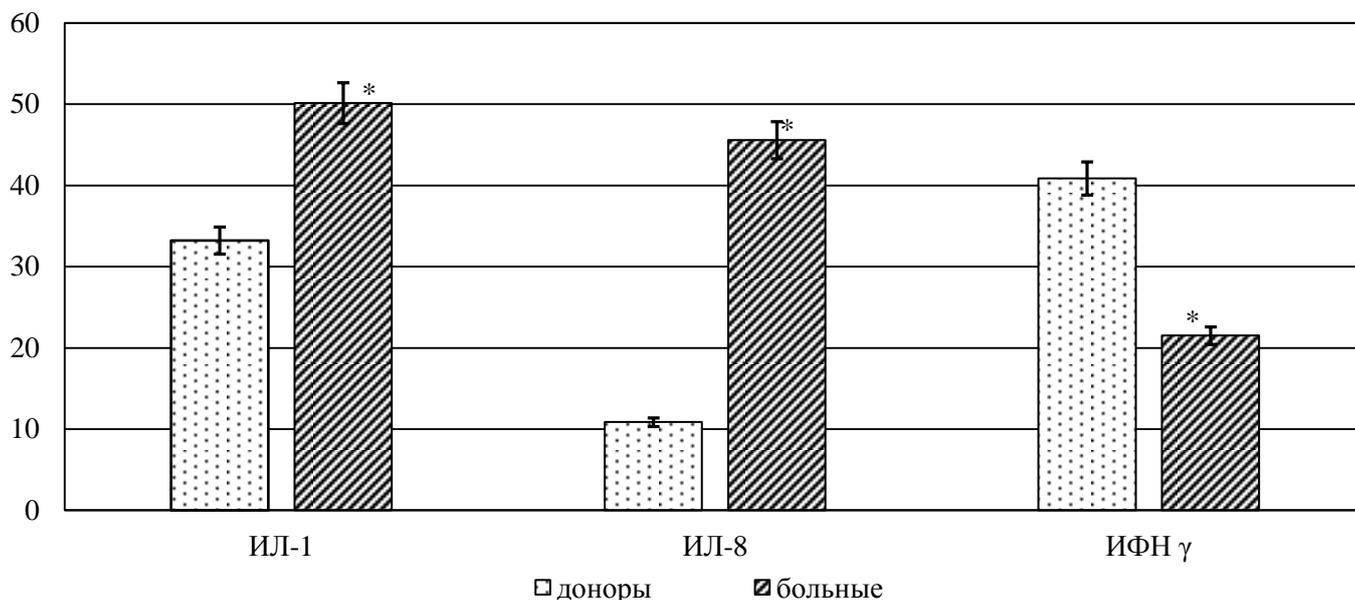


Рис. 1. Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Примечание: здесь и далее: \* –  $p < 0,001$  по сравнению с донорами.

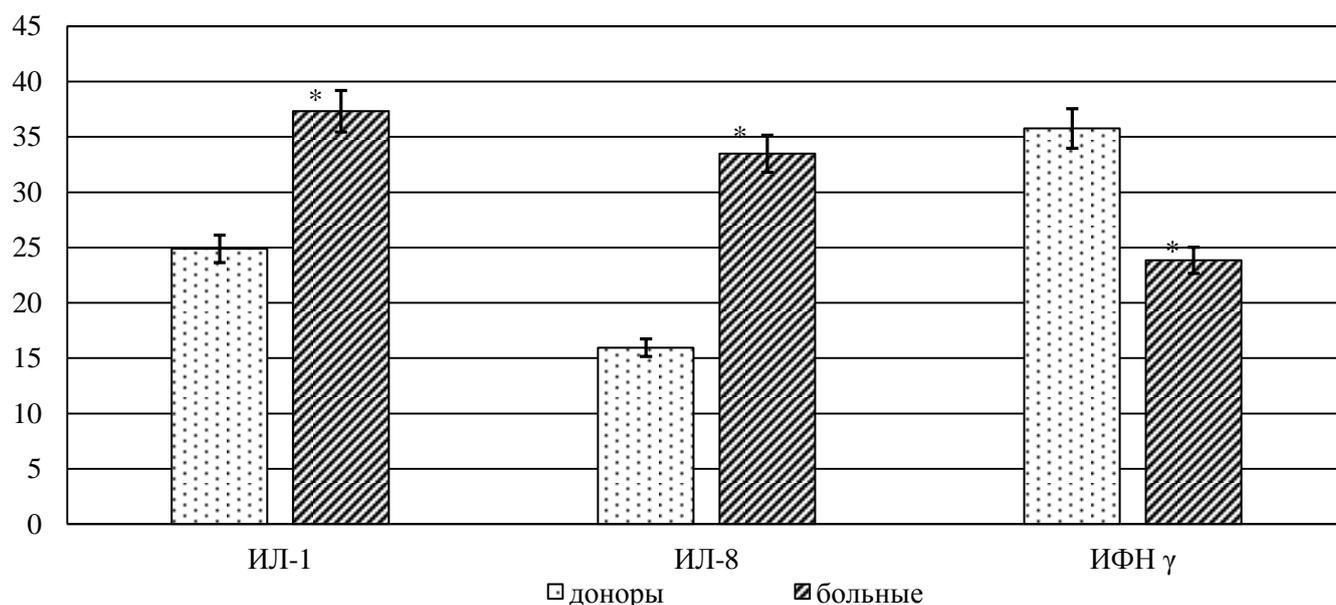


Рис. 2. Содержание провоспалительных цитокинов в назальном секрете.

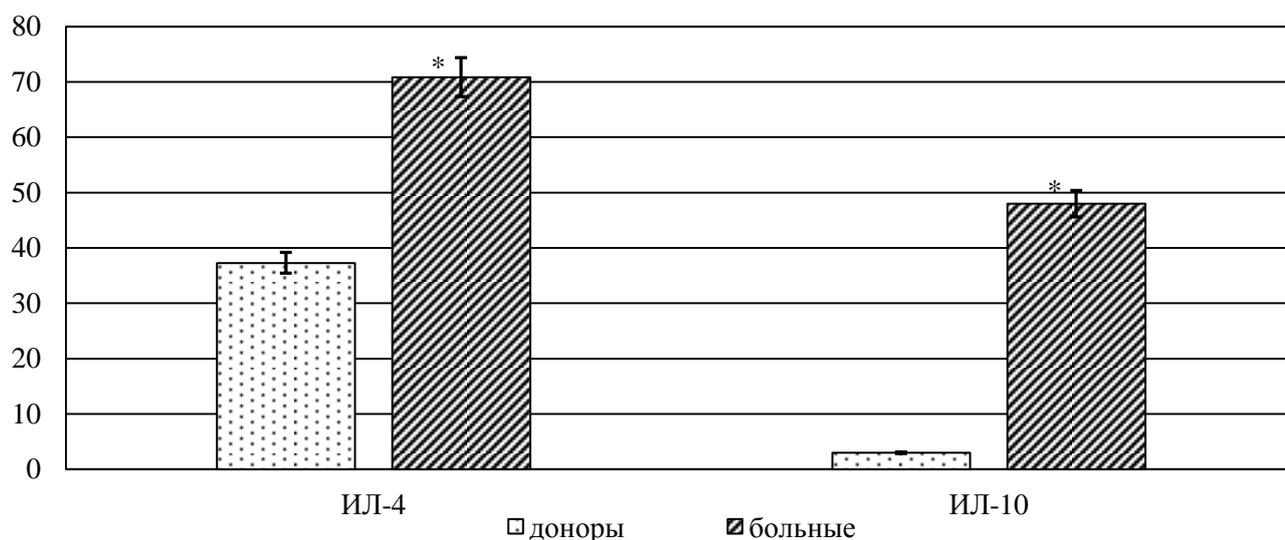


Рис. 3. Содержание противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

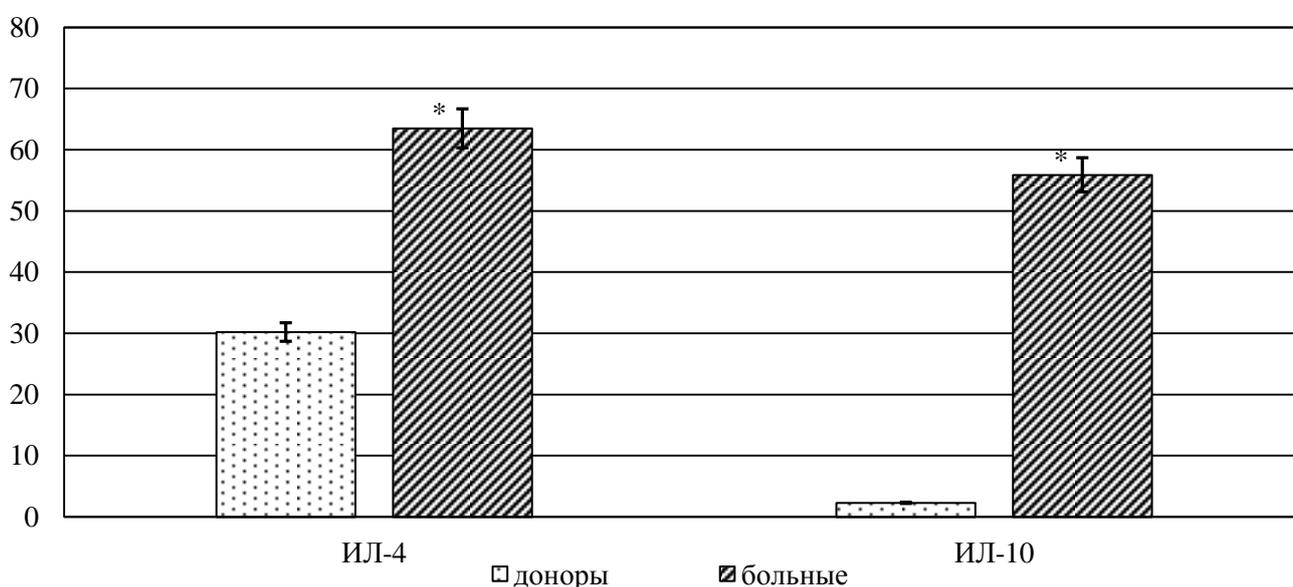


Рис. 4. Содержание противовоспалительных цитокинов в назальном секрете.

Особый интерес представляло исследование содержания в сыворотке крови и назальном смыве противомикробных пептидов ( $\alpha$ -дефензинов), так как в литературе данные об их исследовании при аллергическом воспалении и, в частности, сезонном аллергическом рините не приводятся. Показано, что антимикробные пептиды участвуют в регуляции воспаления, индуцируя активацию  $CD4^+$  лимфоцитов и усиливая продукцию ими ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-1 и ИЛ-8 [2, 18]. Исследование содержания  $\alpha$ -дефензинов в сыворотке крови наших пациентов выявило достоверное увеличение  $HNP_{-1-3}$  в 2,1 раза по сравнению с донорами ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что в назальном смыве не наблюдалось достоверной разницы в уровне  $\alpha$ -дефензинов по сравнению с контрольной группой, показатели  $HNP_{-1-3}$  у больных аллергическим ринитом были выше только в 1,3 раза значений доноров. Преобладание гипер-

продукции  $\alpha$ -дефензинов в сыворотке крови по сравнению с назальным секретом связано, вероятно, с тем, что  $\alpha$ -дефензины, являясь секреторным продуктом нейтрофилов, составляющих преобладающее количество клеток крови, в наибольшей концентрации находятся в периферической крови.

Важно отметить, что изменения исследуемых иммунологических показателей были взаимосвязаны. При проведении корреляционного анализа выявлена прямая корреляционная зависимость между содержанием в сыворотке крови и назальном смыве  $\alpha$ -дефензинов и ИЛ-10 ( $pr < 0,001$ ), в назальном смыве – между  $\alpha$ -дефензинами, ИЛ-10 ( $pr < 0,001$ ) и ИФН- $\gamma$  ( $pr < 0,01$ ), обратная корреляционная связь между  $HNP_{-1-3}$  и ИЛ-4 ( $pr < 0,01$ ).

Таким образом, иммунный статус больных сезонным аллергическим ринитом характеризуется активацией гуморального иммунного ответа с

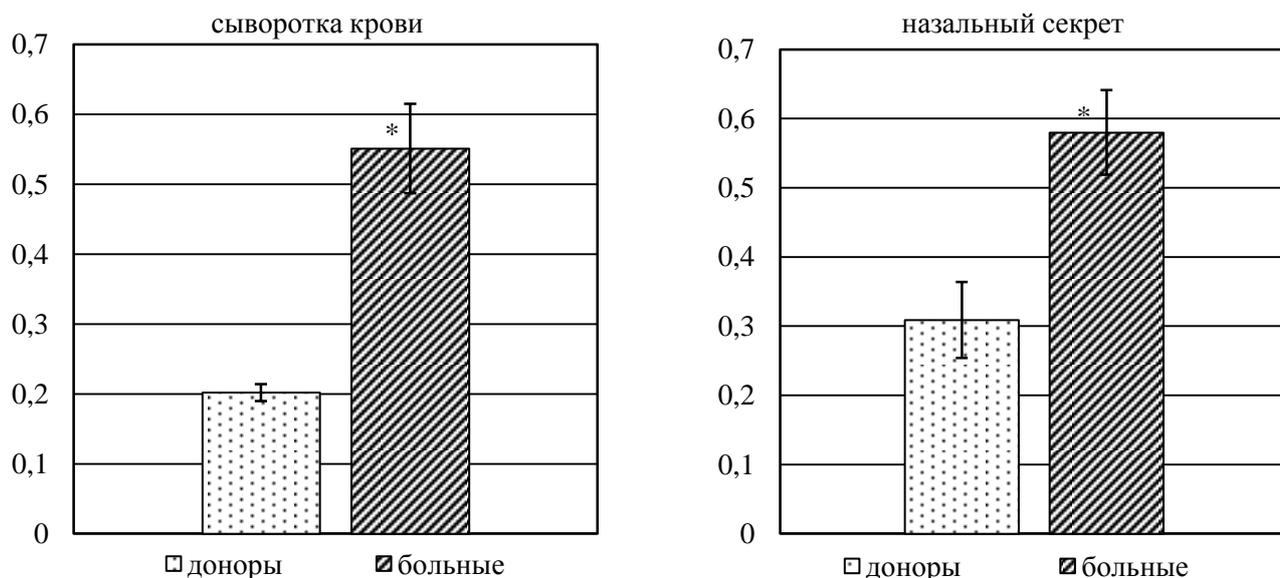


Рис. 5. Содержание ПМП –  $\alpha$ -дефенсинов (HNP 1-3)) в сыворотке крови и назальном секрете.

увеличением количества  $CD3^+CD19^+$ -клеток в периферической крови и концентрации цитокинов-регуляторов Th2-ответа (ИЛ-4 и ИЛ-10) в назальном секрете и сыворотке крови, на фоне снижения функциональной активности Th1-клеток (определяемой по снижению продукции ИФН- $\gamma$  в обеих биологических жидкостях), а также активируемых ими  $CD3^+CD8^+$  лимфоцитов. Это сочетается с увеличением содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 и  $\alpha$ -дефензинов в сыворотке крови и назальном секрете, участвующих наряду с другими факторами в процессе дегрануляции тучных клеток и секреции медиаторов, поддерживающих аллергическое воспаление.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильина. – М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. – 126 с. [Allergology. Federal Clinical Recommendations. R.M. Khaitov, N. I. Il'in, editors. – M.: Farmarus Print Media; 2014: 126 (in Russ.).]
2. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 2. – С. 31-40. [Budikhina A.S., Pinegin B.V. Defensins – multifunctional cations peptides of human. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2008; (2): 31-40 (in Russ.).]
3. Гайдук И.М., Коростовцев Д.С., Шанорова Н.Л., Брейкин Д.В., Трусова О.В., Камаева И.А. Изменения иммунологических показателей при проведении сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии у детей с поллинозом // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 51-54. – DOI: 10.15789/1563-0625-2013-1-51-54. [Gaiduk I.M., Korostovtsev D.S., Shaporova N.L., Breykin D.V., Trusova O.V., Kamaeva I.A. Changes of immune indexes during sublingual allergen-specific immunotherapy in children with hay fever. Meditsinskaya immunologiya. 2013; 15(1): 51-54 (in Russ.).]
4. Гушчин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. – М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. – 228 с. [Gushchin I.S., Kurbatcheva O.M. Allergy and allergen-specific immunotherapy. – M.: Farmarus Print Media; 2010: 228 (in Russ.).]
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Издательство Фолиант, 2008. – 552 с. [Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. – SPb.: Izdatel'stvo Foliant; 2008: 552 (in Russ.).]
6. Клиническая аллергология: руководство для практических врачей / под ред. Р.М. Хаитова – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 624 с. [Clinical Allergology: A Guide for Practitioners. R.M. Khaitova, editor. – M.: MEDpress-inform; 2002: 624 (in Russ.).]
7. Кокряков В.Н., Ковальчук Л.В., Алёшина Г.М., Шамова О.В. Катионные противомикробные пептиды как молекулярные факторы иммунитета: мультифункциональность // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 2. – С. 98-105. [Kokryakov V.N., Kovalchuk L.V., Aleshina G.M., Shamova O.V. Cationic antimicrobial peptides as molecular immunity factors: multifunctionality. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2006; (2): 98-105 (in Russ.).]
8. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Карпук И.Ю., Смирнова О.В., Выхристенко Л.Р., Величинская О.В. Новые методы диагностики и лечения аллергии // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 335-339. [Novicov D.K., Novicov P.D., Karpuk I.U., Vykhristenko L.R., Smirnova O.V., Yanchenko U.V., Siamionava I.V. New methods of diagnosis and immunotherapy of the allergy Allergologiya i immunologiya. 2015; 16(4): 334-339 (in Russ.).]
9. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе и лечении аллергии // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 5-19. [Sim-

- birtsev A.S.* Cytokines in allergy immunopathogenesis and therapy. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2007; (1): 5-19 (in Russ.).
10. *Трусова О.В., Гайдук И.М., Коростовцев Д.С.* Современные методики аллерген-специфической иммунотерапии у детей, пути совершенствования // *Российский аллергологический журнал*. – 2009. – № 4. – С. 58-66. [*Trusova O.V., Gaiduk I.M., Korostovtsev D.S.* Allergen-specific immunotherapy in children, and the perspectives of the method. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2009; (4): 58-66 (in Russ.)].
  11. *Цыпкина Е.А., Феденко Е.С., Пинегин Б.В.* Антимикробные пептиды – факторы противомикробной защиты при атопическом дерматите и пиодермии // *Российский аллергологический журнал*. – 2010. – № 3. – С. 3-8. [*Tsyvkina E.A, Fedenko E.S., Pinegin B.V.* Antimicrobial peptides is antimicrobial protection factors in atopic dermatitis and pyoderma patients. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2010; (3): 3-8 (in Russ.)].
  12. *Akids M., Verhagen J., Taylor A., Karamloo F., Karagiannidis C., Cramer R., Thunberg S., Deniz G., Valenta R., Fiebig H., Kegel C., Disch R., Schmidt-Weber C.B., Blaser K., Akdis C.A.* Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 199, N 11. – P. 1567-1575. – DOI: 10.1084/jem.20032058.
  13. *Befus A.D., Mowat C., Gilchrist M., Hu J., Solomon S., Bateman A.* Neutrophil defensins induce histamine secretion from mast cells: mechanisms of action // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 163, N 2. – P. 947-953.
  14. *Jenssen H., Hamill P., Hancock R.E.* Peptide antimicrobial agents // *Clin Microbiol Rev.* – 2006. – Vol. 19, N 3. – P. 491-511. – DOI: 10.1128/CMR.00056-05.
  15. *Monteseirin J.* Neutrophils and asthma // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 19, N 5. – P. 340-354.
  16. *Monteseirin J., Bonilla I., Camacho M.J., Conde J., Sobrino F.* Ig E-dependent release of myeloperoxidase by neutrophils from allergic patients // *Clin. Exp. Allergy*. – 2001. – Vol. 31, N 6. – P. 889-892.
  17. *Monteseirin J., Fernández-Pineda I., Chacón P., Vega A., Bonilla I., Camacho M.J., Fernández-Delgado L., Conde J., Sobrino F.* Myeloperoxidase release after allergen specific conjunctival challenge // *J. Asthma*. – 2004. – Vol. 41, N 6. – P. 637-641. – DOI: 10.1081/jas-200026407.
  18. *Gallo R.L., Murakami M., Ohtake T., Zaiou M.* Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides // *J Allergy Clin Immunol.* – 2002. – Vol. 110, N 6. – P. 823-831.
  19. *Van Wetering S., Mannesse-Lazeroms S.P., Van Sterkenburg M.A., Daha M.R., Dijkman J.H., Hiemstra P.S.* Effect of defensins on interleukin-8 synthesis in airway epithelial cells // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272, N 5, Pt. 1. – P. 888-896.

**ВРОЖДЕННЫЙ ДИСКЕРАТОЗ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**© *Емельянова Т.А., Хмелевская И.Г., Миненкова Т.А., Разинькова Н.С., Яковлева А.В.***Кафедра педиатрии Курского государственного медицинского университета, Курск**E-mail: [aleksandra.ykv@gmail.com](mailto:aleksandra.ykv@gmail.com)

Врожденный дискератоз (синдром Цинссера-Энгмана-Коула) – относится к группе редких генетических синдромов, реализующихся проявлениями аномалий кожи, слизистых оболочек, костно-мозговой недостаточностью и склонностью к развитию злокачественных заболеваний. Данная патология встречается крайне редко, до настоящего времени точных данных нет, приблизительно распространенность составляет 1:1 000 000 человек в год при этом, болеют преимущественно лица мужского пола (в соотношении 3:1). Всего, по данным литературы, описано около 60 пациентов с данной патологией. В статье описан клинический случай врожденного дискератоза у ребенка 1 года 10 мес, его основные клинические проявления, особенности диагностики и методы лечения.

**Ключевые слова:** врожденный дискератоз, дети, генетика, гематология, дискерин.

**CONGENITAL DYSCERATOSIS: CLINICAL OBSERVATION***Emelianova T.A., Khmelevskaya I.G., Minenkova T.A., Razyinkova N.S., Yakovleva A.V.***Department of Pediatrics of Kursk State Medical University, Kursk**

Congenital dyskeratosis (syndrome of Zinsser-Engman-Cole) belongs to the group of rare genetic syndromes, which are manifested by skin and mucous membranes abnormalities, bone marrow insufficiency and a tendency to develop malignant diseases. This pathology is extremely rare, up to the present time there are no exact data, approximately the prevalence is 1: 1 000 000 per year, with predominantly male patients (in the ratio of 3: 1). In total, according to the literature, about 60 patients with this pathology are described. The article describes the clinical case of congenital dyskeratosis in a child aged 1 year 10 months, its main clinical manifestations, features of diagnosis and treatment.

**Keywords:** congenital dyskeratosis, children, genetics, hematology, dyskerin.

Врожденный дискератоз (ВДК) является наследственным заболеванием, передающимся по сцепленному с X-хромосомой, аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивным типам. Три четверти случаев наследуются рецессивно, посредством X-хромосомы, одна треть – по аутосомно-доминантному механизму. Спектр заболеваний, входящих в группу ВДК, значительно расширился с момента его первоначального описания в 1910 г., когда немецкий врач-дерматолог Цинссер описал клинический случай с дистрофией ногтей, лейкоплакией слизистой оболочки ротовой полости и аномалией пигментации кожи у двух братьев. Затем описание синдрома было дополнено американскими учеными Энгменом и Коулом, в честь которых он и получил свое название. В последующем были описаны другие «недерматологические» симптомы, вследствие чего сформировалось представление о ВДК как о мультисистемном заболевании [1]. Известно, что мужчины болеют чаще, чем женщины, в примерном соотношении 3:1. На сегодняшний день точная распространенность ВДК неизвестна, приблизительно распространенность заболевания составляет 1:1 000 000 человек в год [6].

Врожденный дискератоз – генетически гетерогенное заболевание с разными типами наследования. На данный момент известны более 10 генов (DKC1; RTEL1; TERC; TERT; NOP10;

NOLA1,2,3; WRAP53; NHP2; TINF2; TCAB1 и др.), ответственных за развитие ВДК [4, 9]. Все они играют важную роль в поддержании длины теломера, что и является основным звеном механизма развития заболевания.

Одним из генов ВДК картирован на Xq28 и получил название «дискерина» DKC1. В настоящий момент доказана роль дискерина в ингибции апоптоза экспрессирующих его клеток. Так, Филипп Дж. Мейсон и др. показали что мутации в DKC1 вызывают врожденный дискератоз с различной степенью тяжести, при этом у мальчиков развивается классическая триада (сетчатая пигментация кожи, аномальный рост ногтей, лейкоплакия слизистых оболочек) и аплазия костного мозга [3].

При исследовании больных с врожденным дискератозом T. Vulliamy et al. было установлено, что ген, кодирующий РНК-компонент теломеразы TERC, расположенный в 3q, был выбран в качестве гена-кандидата, и обнаружена делеция 3'74 оснований кодирующей области TERC [11].

Укорочение теломеры вызывает хромосомную нестабильность, которая может приводить к гибели клеток и истощению пула стволовых клеток. При этом заболевание, связанное с мутациями TERC, имеет менее тяжелое течение. Так, в исследованиях было показано, что низкая частота мутаций TERC была обнаружена у группы детей

с тяжелой апластической анемией и миелодиспластическим синдромом, которые получили трансплантацию костного мозга [8].

Манифестация заболевания происходит в возрасте от 5 до 15 лет, поэтому первым с ним сталкивается педиатр. Симптомы развиваются постепенно, около 85% пациентов в дебюте разворачивают картину апластической анемии [10]. Классическими кожными проявлениями, составляющими триаду симптомов, являются: дистрофические изменения ногтей, характеризующиеся ломкостью, продольной исчерченностью, вплоть до полного исчезновения ногтевой пластины на 5 пальце стопы; сетчатая гиперпигментация кожи с характерной локализацией (лицо, шея, верхняя часть грудной клетки), которая проявляется как мелкими участками гиперпигментации в виде сетчатого рисунка кожи, так и крупными депигментированными участками (4-8 мм) на темном гиперпигментированном фоне; лейкоплакия слизистых оболочек, в большинстве случаев полости рта, особенно среднего отдела языка и неба. Часто возникают поражения глаз (конъюнктивит, блефарит, эктропион, катаракта, глаукома) [5]. К другим дерматологическим клиническим симптомам можно отнести атрофические ладонно-подошвенные эритемы и гиперкератоз, гипотрихоз ресниц, изъязвления слизистой полости рта, трещины вокруг ануса и в уретре. Характерной чертой всех эктодермальных проявлений является усугубление их с возрастом пациента и развитие раньше гематологических. У трети больных наблюдается умственная отсталость. Однако самым частым первым описанным клиническим симптомом являются рецидивирующие носовые кровотечения вследствие развития тромбоцитопении [2].

Гематологические характеристики ВДК не имеют специфических черт – наряду с панцитопенией выявляется макроцитоз и повышение концентрации НвF. В ранней фазе заболеваний исследование костного мозга выявляет повышение его клеточности, в более поздних стадиях – усугубляется панцитопения, что ведет к неизбежному падению клеточности костного мозга [10].

Среди аномалий, описанных при ВДК, отмечен тяжелый, прогрессирующий иммунодефицит, сочетающийся в некоторых случаях с гипоплазией мозжечка, склонность к развитию фиброза и цирроза печени и легких и предрасположенность к злокачественным новообразованиям, которые, по данным различных авторов, были зарегистрированы у 20% пациентов. При этом чаще поражалась полость ротоглотки и желудочно-кишечного тракта [2, 8].

Единственным методом лечения костномозговой недостаточности при ВДК является ал-

логенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Альтернативой ее является применение анаболических стероидов – оксиметолон (даназол или нилевар) в дозе 0,25 мг/кг/сутки, максимальная доза 2-5 мг/кг/сутки с хорошим ответом в 65% [7].

В качестве примера мы приводим клинический случай врожденного дискератоза, диагностированного у ребенка 1 года 10 мес.

*Мальчик К., от молодых здоровых родителей. Семейный анамнез неотягощен. Ребенок родился от 1 беременности, протекавшей без патологии, 1 родов путем кесарева сечения, вес при рождении 2450,0, длина тела 47 см. На 7 сутки жизни переведен в отделение патологии новорожденных в связи с проявлениями внутриутробной инфекции. Находился на грудном вскармливании до возраста 1,5 месяцев.*

*С возраста 1 года наблюдается в ФГБУ «Микрохирургии глаза» им. Федорова по поводу тотального помутнения стекловидного тела, отслойки сетчатки правого глаза.*

*В сентябре 2015 года (возраст 1 год, 5 мес) поступил в инфекционную больницу г. Курска с проявлениями ОРВИ, острого фарингита, афтозного стоматита, впервые возникшего фебрильного судорожного синдрома. При обследовании в гемограмме выявлена нормохромная анемия со снижением уровня гемоглобина до 100 г/л, тромбоцитопения (92-120-122 тыс.), на ЭЭГ эпиактивности не зарегистрировано.*

*В феврале 2016 года (1 год, 10 мес.) отмечалась прогрессия цитопении и геморрагического синдрома с появлением большого количества экхимозов на коже туловища и конечностей. В гемограмме: гемоглобин 95 г/л, эритроциты  $2,78 \times 10^{12}/л$ , цветовой показатель 1,03, ретикулоциты 3%, тромбоциты  $14 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $4,6 \times 10^9/л$ , палочкоядерные 1%, сегментоядерные 39%, лимфоциты 59%, моноциты 1%, СОЭ 35 мм/ч, в связи с чем госпитализирован в отделение гематологии Областной клинической больницы г. Курска.*

*При первичном осмотре в стационаре: физическое развитие соответствует возрасту (вес 12 кг, рост 87 см,  $S0,5 м^2$ ), кожные покровы бледно-розовые, обильная геморрагическая сыпь на коже рук, ног, передней поверхности грудной клетки по типу экхимозов, слизистая ротовой полости без патологических изменений. Обращают на себя внимание койлонихии и явления дистрофии на ногтевых пластинах рук (рис. 1). В контакт вступает легко, психоэмоциональное развитие соответствует возрасту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 98 в мин. Живот мягкий, болезненности при пальпации не выявлено. Пе-*

чень пальпируется по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и диурез в норме.

При проведении динамического лабораторного контроля отмечены проявления нормохромной анемии (гемоглобин 89-104 г/л), тромбоцитопении (14 тыс.).

По данным трепанобиопсии: Структура костных балок в пределах возрастной нормы. Клеточность костного мозга резко снижена, отмечается отсутствие мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков. Кроветворный костный мозг представлен скоплениями нормоцитов.

В миелограмме: костный мозг скудный. Тип кроветворения нормобластический. Бластные клетки в препарате не обнаружены. Угнетены все ростки кроветворения, в препаратах присутствуют жировые пустоты. Обнаружены единичные нормоциты (1%) в левой точке. Клетки стромы костного мозга присутствуют 0,8% (левая точка), 0,2% (правая точка). Так же обнаружены пяти- и шестиядерные клетки в обеих точках – похожие на остеокласты (крупных размеров, нежного базофильного тона, содержится пылевидная азурофильная зернистость. Ядра расположены отдельно друг от друга (5-6) крупных размеров 10-15 мкм овальной формы. Ядерный хроматин образует нежное сплетение. В некоторых ядрах просматриваются ядрышки (мелкие). Обнаружен в правой точке макрофаг 0,2%. Скопление единичных ретикулярных (больших) клеток, а также их скопления до 3-4 штук – 0,8%. Мегакариоциты не обнаружены (при подсчете присутствуют единичные макротромбоциты – 3 штуки). Гранулоцитарный росток составляет 12,6% (левая точка) и 10,6% (правая точка) (норма 57,1-66,5%). Эритроидный росток

– 0-1% (норма 14,5-26,5%). Количество моноцитов составляет 5% (норма 0,7-3,1%). Лимфоциты уродливой формы присутствуют.

С заместительной целью ребенку проводились трансфузии тромбоконцентрата и эритро-массы.

По данным КТ головного мозга: плотность вещества мозга не изменена. Признаков объемного воздействия не определяется. Форма желудочковой системы не определяется. Расширен четвертый желудочек – индекс 5,2, срединные структуры не смещены. Субарахноидальные пространства полушарий мозга дифференцируются в соответствии с возрастом. Увеличена затылочная цистерна за счет частичной гипоплазии миндалин и нижнего червя мозжечка. Полученные данные могут соответствовать моноцентрикулярной гидроцефалии без признаков ликворной гипертензии, варианту Денди-Уолкера (рис. 2).

Заключение невропатолога: Резидуально-органическое поражение ЦНС: вариант Денди-Уолкера. Синдром гипервозбудимости.

В апреле 2016 проведено молекулярно-генетическое обследование в г. Москве (Евроген): при сравнении первичной нуклеотидной последовательности кодирующей области и областей экзон-интронных соединений экзона 6 гена *TINF2* образца ДНК № 133.1 с референсной последовательностью мРНК с помощью программы *SeqMap<sup>mm11</sup>*, а также анализа полученных данных с помощью программы *BLAST* обнаружена мутация, приводящая к сдвигу рамки считывания NM 001099274.1c.852dupA (pVal285 Vet) в гетерозиготном состоянии. Поиск мутаций в гене *TERC* не обнаружен.



Рис. 1. Колонихии и дистрофия ногтевых фаланг.

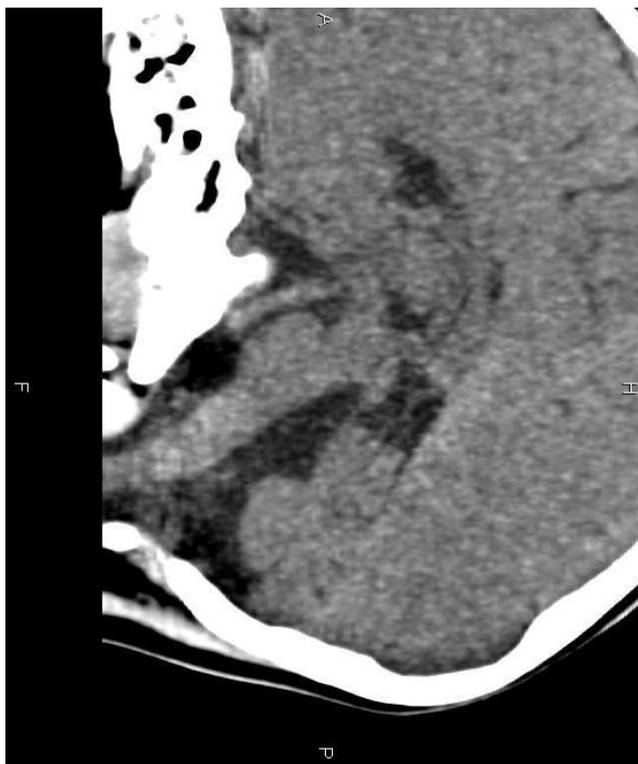


Рис. 2. Компьютерная томограмма головного мозга. Расширение четвертого желудочка, увеличение за-тылочной цистерны за счет частичной гипоплазия миндалин и нижнего червя мозжечка.

Консультирован в ФГБОУ «ФНКЦ им. Д. Рогачева» МЗ РФ, поставлен диагноз: врожденный дискератоз (мутация *TINF2*), синдром Денди-Уолкера.

В качестве терапии рекомендовано лечение андрогенами: даназол (оксиметалон или нилевар). Получал даназол 5 мг на кг массы тела в сутки на протяжении 3 месяцев, ввиду отсутствия эффекта препарат отменен.

С целью купирования костномозговой недостаточности ребенку показано проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Учитывая отсутствие совместимых родственных доноров, рекомендован поиск неродственного добровольного донора.

В настоящий момент отмечается трансфузионная зависимость от компонентов крови, госпитализации ежемесячно в связи с ухудшением состояния.

Таким образом, у данного пациента имеет место самое тяжелое проявление врожденного дискератоза – прогрессирующая костномозговая недостаточность кроветворения, требующая проведения радикальной терапии – трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Однако эффективность данной методики, по данным литературы, не дает полного исцеления: даже при успешном приживлении донорского костного мозга подавляющее число пациентов умирают от реакции «трансплантат против хозяина» в связи с уже имеющимися изменениями в органах и иммунодефицитом.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ершов Н.М., Овсянникова Г.С., Хачатрян Л.А., Цетлина В.А., Сунцова Е.В., Байдильдина Д.Д., Татарина О.С., Горонкова О.В., Шелихова Л.Н., Масчан М.А., Плясунова С.А., Коновалов Д.М., Терещенко Г.В., Сметанина Н.С. Врожденный дискератоз: анализ клинических случаев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 6. – С. 90-95. [Ershov N.M., Ovsyannikova G.S., Khachatryan L.A., Tsetlina V.A., Suntsova E.V., Baydildina D.D., Tatarinova O.S., Goronkova O.V., Shelikhova L.N., Maschan M.A., Plyasunova S.A., Konovalov D.M., Tereshchenko G.V., Smetanina N.S. Congenital dyskeratosis: analysis of clinical cases. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2014; 93(6): 90-95 (in Russ.)]
2. Aalfs C.M., van den Berg H., Barth P.G., Hennekam R.C. The Hoyeraal-Hreidarsson syndrome: the fourth case of a separate entity with prenatal growth retardation, progressive pancytopenia and cerebellar hypoplasia // *Eur J Pediatr*. – 1995. – Vol. 154, N 4. – P. 304-308.
3. Alter B.P., Baerlocher G.M., Savage S.A., Chanock S.J., Weksler B.B., Willner J.P., Peters J.A., Giri N., Lansdorp P.M. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita // *Blood*. – 2007. – Vol. 110, N 5. – P. 1439-1447. – DOI: 10.1182/blood-2007-02-075598.
4. DKCA1 – dyskeratosis congenita, autosomal dominant 1 [Electronic resource] // OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man. – Access mode: <http://omim.org/>, free (02.07.2018)

5. *Dokal I.* Dyskeratosis congenita // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 480-486. – DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.480.
6. *Dokal I.* Dyskeratosis congenita in all its forms // *Br J Haematol.* – 2000. – Vol. 110, N 4. – P. 768-779.
7. *Drachtman R.A., Alter B.P.* Dyskeratosis congenita: clinical and genetic heterogeneity. Report of a new case and review of the literature // *Am J Pediatr Hematol Oncol.* – 1992. – Vol. 14, N 4. – P. 297-304.
8. *Vulliamy T.J., Marrone A., Knight S.W., Walne A., Mason P.J., Dokal I.* Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation // *Blood.* – 2006. – Vol. 107, N 7. – P. 2680-2685. – DOI: 10.1182/blood-2005-07-2622.
9. *Savage S.A., Giri N., Baerlocher G.M., Orr N., Lansdorp P.M., Alter B.P.* TINF2, a component of the shelterin telomere protection complex, is mutated in dyskeratosis congenita // *Am J Hum Genet.* – 2008. – Vol. 82, N 2. – P. 501-509. – DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.10.004.
10. *Savage S.A., Alter B.P.* Dyskeratosis congenita // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2009. – Vol. 23, N 2. – P. 215-231. – DOI: 10.1016/j.hoc.2009.01.003.
11. TERC gene [Electronic resource] // *Genetics Home Reference.* – Access mode: <http://ghr.nlm.nih.gov/>, free (02.07.2018)

## ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© Дягилев А.И.<sup>1</sup>, Иорданишвили А.К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра клинической стоматологии Санкт-Петербургского медико-социального института, Санкт-Петербург; <sup>2</sup> кафедра ортопедической стоматологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

E-mail: [d391928262@yandex.ru](mailto:d391928262@yandex.ru)

Путем анкетирования 140 пациентов, проходивших лечение в амбулаторных условиях в различных муниципальных стоматологических поликлиниках, изучены особенности использования ими нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для купирования болевого синдрома. Характер болевого синдрома и эффективность его купирования оценивались в послеоперационном периоде после проведения пациентам типовых стоматологических операций, а также в ситуациях, не связанных с оперативным лечением. Установлено, что чаще НПВП принимают женщины и лица старших возрастных групп, что связано с особенностями болевого синдрома в предменструальном периоде и наличия коморбидной патологии соответственно. Наиболее используемыми нестероидными противовоспалительными препаратами на сегодняшний день оказались Кеторолак (Кеторол, Кетанов) и Ибупрофен (Нурофен, МИГ, Некст, Седальгин), обладающие умеренной селективностью в отношении циклооксигеназы-1, которые применялись 64,2% опрошенных пациентов. Сильная боль через сутки, при использовании указанных НПВП, сохранялась у 2,2% пациентов.

**Ключевые слова:** болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, ибупрофен, кеторол, нимесулид, типовые стоматологические операции, шкала интенсивности боли.

## USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FOR PAIN RELIEF IN DENTAL PRACTICE

*Diaghilev A.I.<sup>1</sup>, Iordanishvili A.K.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Department of Clinical Stomatology of St. Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg;

<sup>2</sup> Department of Prosthetic Dentistry of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

By questioning 140 patients who were treated as outpatients in various municipal dental clinics, the features of using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for pain relief were studied. The assessment of the pain syndrome nature and the effectiveness of pain relief was carried out in patients in the postoperative period after typical dental operations, as well as in non-surgical situations. It was found that more often NSAIDs are taken by women and persons of older age groups due to the peculiarities of the pain syndrome in premenstrual period and the presence of comorbid pathology, respectively. The most used non-steroidal anti-inflammatory drugs for today are Ketorolac (Ketorol, Ketanov) and Ibuprofen (Nurofen, MIG, Next, Sedalgin), which have moderate selectivity for cyclooxygenase – 1, and which were used by 64.2% of the surveyed patients. Bad pain within 24 hours following the treatment after using these NSAIDs persisted in 2.2% of patients.

**Keywords:** pain syndrome, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen, ketorol, nimesulide, typical dental surgery, pain intensity scale.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются основной группой препаратов для купирования болевого синдрома среди пациентов [1, 5, 9]. Это связано с их доступностью в розничной аптечной сети и тем, что многие из них отпускаются без рецепта. НПВП производят более 180 фармацевтических компаний в 37 странах мира [3, 6, 7]. В России 69 фирмами производится 15 международных непатентованных наименований (МНН) и 19 комбинаций нестероидных противовоспалительных средств, с другими лекарственными средствами, что соответствует 244 торговым наименованиям, с учетом производителя и лекарственной формы [2, 4, 8]. Среди такого широкого ассортимента НПВП представляет определенный интерес, чем руководствуются пациенты, приобретающие анальге-

тики, и какие из противовоспалительных средств являются у них «излюбленными».

Цель исследования – оценить предпочтения, порядок и особенности приема нестероидных противовоспалительных средств пациентами для купирования болевого синдрома в стоматологической практике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе клинического исследования был проведен социологический опрос путем анкетирования 140 пациентов различных возрастных групп, проходивших лечение в амбулаторных условиях в различных муниципальных стоматологических поликлиниках г. Санкт-Петербурга. Опрошенные

были разделены на четыре возрастные группы. Первая группа включала пациентов в возрасте от 17 до 19 лет – 32 (22,8%) человека, вторая в возрасте 20-35 лет – 38 (27,1%) человек, третья – 30-60 лет – 50 (35,7%) человек, четвертая – 61 и более лет – 20 (14,3%) человек. Каждому пациенту была проведена одна из типовых стоматологических операций: удаление зуба по поводу обострения хронического периодонтита, удаление ретеннированного зуба мудрости, вскрытие поднадкостничного абсцесса, пластику уздечек и преддверия полости рта. Опрос проводился на следующие сутки после оперативного лечения. Анкета включала в себя 12 вопросов с предложенными вариантами ответов. Вопросы касались предпочтений пациентов в выборе лекарственных препаратов для купирования болевого синдрома, частоты и особенностей их приема в повседневной жизни. Также были вопросы, выявляющие соблюдение пациентами врачебных рекомендаций. Пациентам предлагалось оценить интенсивность болевого синдрома сразу после проведения оперативного лечения и спустя сутки после операции. Для этого использовалась шкала оценки тяжести боли, которая включала следующие позиции: нет боли, умеренная боль, средняя боль, сильная боль, очень сильная боль, самая сильная боль. При исследовании не проводилось разделение опрошенных пациентов по половой принадлежности и по проводимому оперативному лечению. После получения цифрового материала исследования проводилась его статистическая оценка.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoftInc., США). Достоверность различий средних величин независимых выборок подвергали оценке при помощи пара-

метрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна-Уитни при отличии от нормального распределения показателей. Проверку на нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро-Уилкса. Для статистического сравнения долей с оценкой достоверности различий применяли критерий Пирсона  $\chi^2$  с учетом поправки Мантеля-Хэнзеля на правдоподобие. Во всех процедурах статистического анализа считали достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости при этом был равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов анкетирования позволил уточнить предпочтения выбора пациентами НПВС для купирования болевого синдрома в повседневной жизни. Так, 32,8% (46 чел.) опрошенных принимают анальгетики около одного раза в месяц по тем или иным причинам, 27,8% (39 чел.) – один раз в 2-3 месяца, 22,1% (29 чел.) – один раз в 2-3 недели, 7,8% (11 чел.) – один раз в неделю и 5% (7 чел.) – несколько раз в неделю (рис. 1). При этом среди всех опрошенных наиболее часто (один раз в неделю или несколько раз в неделю) НПВП принимают пациенты в старшей возрастной группе – 15%, а в возрастной группе от 17 до 19 лет – 6,25%.

Немедленно обратятся к врачу при возникновении боли (головной, зубной, мышечной, суставной и др.) 11,4% (16 чел.) опрошенных. Остальные 88,6% (124 чел.) будут самостоятельно купировать болевой синдром приемом НПВП.

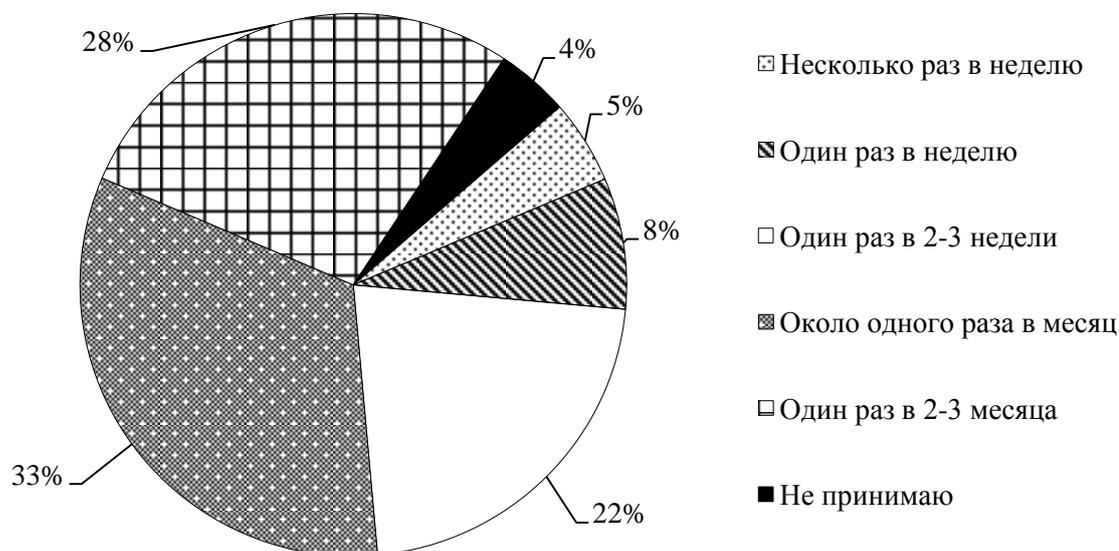


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от частоты приема НПВП (%).

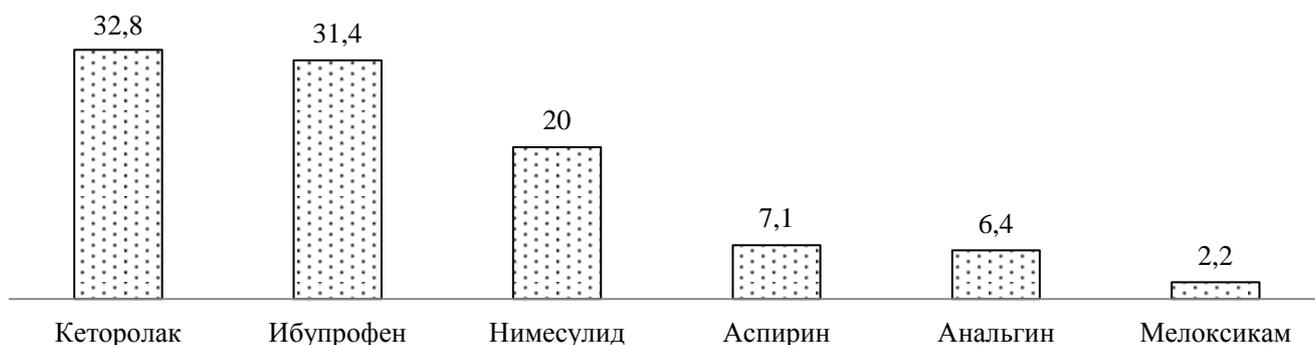


Рис. 2. Наиболее часто используемые пациентами НПВС (%).



Рис. 3. Шкала оценки тяжести боли.

Наиболее часто при возникновении боли (головной, зубной, мышечной, суставной и др.) опрошенные пациенты принимают Кеторолак (Кеторол, Кетанов) – 32,8% (46 чел.). Ибупрофен (Нурофен, МИГ, Некст, Седалгин) используется для купирования боли у 31,4% (44 чел.) больных. В меньшей степени принимают Нимесулид (Нимесил, Найз, Нимика) – 20% (28 чел.); Аспирин – 7,1% (10 чел.); Анальгин – 6,4% (9 чел.); Мелоксикам (Мовалис) – 2,2% (3 чел.) (рис. 2). В приведенном для выбора списка препаратов также были Целекоксиб (Целебрекс) и Эторикоксиб (Аркоксиа), однако ни один из пациентов не использует данные препараты для купирования боли.

У 33,6% (47 чел.) опрошенных выбор лекарственного препарата основывается на рекомендации (назначении) врача. Для 31,4% (44 чел.) критерием выбора является предыдущий опыт применения анальгетика. Некоторые пациенты прислушиваются к советам родственников (друзей, знакомых) при выборе лекарств (16,4%, 23 чел.). При покупке НПВП 13,6% (19 чел.) руководствуются его ценой в розничной аптечной сети, и 5% (7 чел.) полагаются на информацию о препарате из рекламы в средствах массовой информации.

В вопросе о том, какой вид боли у пациентов заставляет применять их НПВС, респонденты были разделены по половому признаку. У женщин (83 чел.) основной причиной явилась боль в

предменструальном синдроме (55,4%, 46 чел.). В порядке убывания расположились: головная боль (20,5%, 17 чел.), суставная боль (9,6%, 8 чел.), зубная боль (8,4%, 7 чел.) и мышечная боль (6%, 5 чел.). У мужчин причинами приема НПВП были: головная боль (57,9%, 33 чел.), суставная боль (21,0%, 12 чел.), зубная боль (15,8%, 9 чел.), мышечная боль (5,3%, 3 чел.)

Большинство пациентов, следуя рекомендациям, приобретают именно тот препарат, который был назначен лечащим врачом (70,7%, 99 чел.). Оставшиеся опрошенные либо используют аналогичный препарат, который имеется у них в домашней аптечке (17,9%, 25 чел.), либо приобретают аналогичный тому препарату, что назначил врач, после консультации с провизором (продавцом) в розничной аптечной сети (11,4%, 16 чел.).

Если лечащий врач самостоятельно указывает дозировку и способ приема анальгетика, то пациенты не изучают инструкцию к лекарственному препарату (57,8%, 81 чел.). Всегда читают инструкцию к препарату – 23,% (33 чел.), а 18,5% (26 чел.) – лишь у ранее неизвестных препаратов.

В большинстве прилагаемых к препарату инструкциях рекомендовано запивать таблетки водой. Однако так поступают лишь 51,4% (72 чел.) опрошенных. Некоторые препараты производитель рекомендует запивать водой, либо другой жидкостью. Последний способ выбрали 7,1% (10 чел.). Остальные предпочитают запивать таб-

летки либо чаем, либо кофе – 25,7% (36 чел.), соком – 15% (21 чел.). Лишь один опрошенный пациент – 0,7% запивает таблетку анальгетика молоком. Отметим, что это была женщина из возрастной группы 36-60 лет.

Оценивая интенсивность боли по шкале оценки тяжести боли (рис. 3) сразу после проведенной операции, 59,3% (83 чел.) отметили наличие у них сильной боли. Боль средней интенсивности присутствовала у 26,4% (37 чел.) пациентов. Оставшиеся больные отметили либо наличие умеренной боли – 10% (14 чел.), либо очень сильной боли – 4,3% (6 чел.). Спустя сутки после оперативного лечения у 53,6% (75 чел.) пациентов отсутствовал болевой синдром. Наличие умеренной боли отметили 36,4% (51 чел.) опрошенных. Боль средней интенсивности присутствовала у 7,8% (11 чел.), а сильная боль – у 2,2% (3 чел.)

Отметим, что половых различий при оценке интенсивности болевого синдрома в послеоперационном период не выявлено ( $p \geq 0,05$ ). В вопросе о частоте использования в повседневной жизни НПВП, эти препараты применяются чаще женщинами (70,1%, 54 женщины). В этом вопросе они чаще, чем мужчины, выбирали варианты ответов: «один раз в 2-3 недели» и «около одного раза в месяц». В этом же вопросе, касательно частоты приема анальгетиков, чаще эти препараты принимают наиболее часто пациенты старших возрастных групп (60 лет и старше). В ответах опрашиваемых лиц на остальные вопросы существенных различий по возрастному и половому признаку не выявлено ( $p \geq 0,05$ ).

На основе проведенного исследования можно сделать заключение о том, что НПВП используются пациентами в повседневной жизни самостоятельно (88,6%), реже – по назначению лечащего врача (11,6%). В последнем случае больные не всегда соблюдают рекомендации врачей по приему выписанного им лекарственного препарата, а полагаются на свой предыдущий опыт применения НПВП, либо на советы знакомых, или рекламу. Однако пациенты практически всегда выполняют рекомендации лечащего врача по дозировке и способу приема препарата и не изучают приложенную к НПВП инструкцию. Наиболее используемыми НПВП на сегодняшний день являются Кеторолак (Кеторол, Кетанов) и Ибупрофен (Нурофен, МИГ, Некст, Седальгин). Данные препараты относятся к группе умеренной селективности в отношении ЦОГ-1 и обладают сравнительно большим количеством побочных эффектов, по сравнению с селективными ингибиторами ЦОГ-2 (эторикоксиб). Широта их применения пациентами обусловлена доступной ценой и накопленным собственным опытом использования. Более частое потребление женщинами НПВП обусловлено

наличием у них болевого синдрома в предменструальном периоде (55,4%), что побуждает их к приему этой группы препаратов для снятия боли. Частый прием НПВП лицами старшей возрастной группы обусловлен наличием у данных пациентов коморбидной патологии, сопровождающейся хроническим болевым синдромом. Нестероидные противовоспалительные препараты эффективны для купирования послеоперационного болевого синдрома в стоматологии. Сильная боль через сутки от начала использования НПВП сохранялась лишь у 2,2% пациентов, что они связывали с наличием осложнений в послеоперационном периоде, а также индивидуальными психосенсорными особенностями.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барсукова Е.Л. Осложнения НПВП // Ежедневник «Аптека». – 2003. – № 34 (405). – С. 22-26. [Barsukova E.L. Complications of NSAIDs. *Ezhnedel'nik «Apteka»*. 2003; 405(34): 22-26 (in Russ.)].
2. Жураховская Д.В., Лоскутова Е.Е., Виноградова И.А. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов на региональном уровне // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 628. [Zhurakhovskaya D.V., Loskutova E.E., Vinogradova I.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs regional market research. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; (2): 628. (in Russ.)].
3. Иорданишвили А.К., Гук В.А. Особенности личностного реагирования на болезнь при патологии пародонта // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 4 (81). – С. 32-36. [Jordanishvili A.K., Guk V.A. Features of personal response to the disease in periodontal pathology. *Parodontologiya*. 2016; 21(1(81)): 32-36 (in Russ.)].
4. Каратеев А.Е. Модификация традиционных НПВП как метод повышения их безопасности и удобства применения // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23, № 7. – С. 392-398. [Karateyev A.E. Modification of traditional NSAIDs as a method of increasing their safety and ease of use. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 23 (7): 392-398 (in Russ.)].
5. Каратеев А.Е. НПВП в XXI веке: место нимесулида // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 0 (Специальный выпуск. Болевой синдром). – С. 20-29. [Karateyev A.E. NSAIDs in the XXI century: the place of nimesulide. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 19(0(Special Issue: Pain Syndrome)): 20-29 (in Russ.)].
6. Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 13, № 9. – С. 89-95. [Karateyev A.E. Russian experience of nimesulide: review of clinical trials. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (9): 89-95 (in Russ.)].
7. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / под ред. Ю.Д. Игнато-

ва, В.Г. Кукеса, В.И. Мазурова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 256 с. [Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Yu.D. Ignatov, V.G. Kukes, V.I. Mazurov, editors. – М. : GEOTAR-Media; 2010: 256 (in Russ.)].

8. *Feldman M., McMahon A.T.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Ann Intern Med.* – 2000. – Vol. 132. – P. 134-143.
9. *Yeomans N.D., Garas G, Hawkey C.J.* The nonsteroidal anti-inflammatory drugs controversy // *Gastroenterol. Clm. North. Am.* – 2000. – Vol. 29. – P. 791-805.

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БЕЛЫХ КРЫС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ ЭКСТРАКТА ГАРЦИНИИ КАМБОДЖИЙСКОЙ НА ФОНЕ ИЗБЫТОЧНОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ ПАЛЬМОВОГО МАСЛА

© Гайворонская Ю.В.<sup>1</sup>, Лузин В.И.<sup>1</sup>, Морозов В.Н.<sup>2</sup>, Морозова Е.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии  
Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки, Луганск;  
<sup>2</sup> кафедра анатомии и гистологии человека  
Белгородского государственного национального исследовательского университета, Белгород  
E-mail: [vitaliyy-morozov@rambler.ru](mailto:vitaliyy-morozov@rambler.ru)

В эксперименте на 216 белых крысах-самцах (неполовозрелых, половозрелых и старческого возраста) установили, что избыточное содержание рафинированного пальмового масла в рационе (30 г/кг/сутки) сопровождается увеличением содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови, а также снижением содержания гликогена в гомогенате ткани печени, степень выраженности которых нарастает по мере увеличения длительности эксперимента и зависит от возраста крыс. У крыс старческого возраста и половозрелых животных выявленные изменения развиваются медленнее, чем у неполовозрелых животных, но прогрессируют быстрее. Внутрижелудочное введение экстракта гарцинии камбоджийской (0,25 мг/кг/сутки) сопровождается снижением содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови, а также увеличением содержания гликогена в гомогенате ткани печени в сравнении с группой без коррекции. Наиболее эффективно применение экстракта гарцинии камбоджийской у половозрелых крыс.

**Ключевые слова:** крысы, ожирение, пальмовое масло, экстракт гарцинии камбоджийской, углеводный обмен.

## DYNAMICS OF CARBOHYDRATE METABOLISM PARAMETERS IN WHITE RATS OF DIFFERENT AGES IN INTRAGASTRIC ADMINISTRATION OF GARCINIA CAMBOGIA UNDER EXCESSIVE CONSUMPTION OF PALM OIL

Gaivoronskaya Yu.V.<sup>1</sup>, Luzin V.I.<sup>1</sup>, Morozov V.N.<sup>2</sup>, Morozova E.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy  
of St. Luke State Medical University of Lugansk, Lugansk;

<sup>2</sup> Department of Human Anatomy and Histology of Belgorod State National Research University, Belgorod

It was established in an experiment on 216 white male rats of 3 age groups (immature, mature and elderly) that excessive consumption of refined palm oil (30 g/kg/day) is accompanied by an increase in the content of glucose and lactate in blood serum, as well as a decrease in the content of glycogen in the homogenate of liver tissue. The severity of changes depended on the duration of the experiment and the rats' age. In mature and elderly rats, these changes developed more slowly as compared to immature rats, but progress more rapidly. The intragastric administration of Garcinia Cambogia extract (0.25 mg/kg/day) increases the glucose and lactate content in blood serum and decreases glycogen content in the homogenate of liver tissue, compared with control group. The most effective use of Garcinia Cambogia extract was noted in mature rats.

**Keywords:** rats, obesity, palm oil, Garcinia Cambogia extract, carbohydrate metabolism.

В настоящее время ожирение является одной из самых важных проблем здравоохранения, а масштабы его распространения носят характер эпидемии. Так, в России более 60% населения имеют избыточную массу тела, а около 26% страдают ожирением [5]. Ожирение встречается у каждого третьего жителя США [25], половина европейцев имеют избыточную массу тела (54,5% мужчин и 40,8% женщин), а у каждого десятого диагностируют ожирение (14,0% мужчин и 11,5% женщин) [11]. Ожирение, с одной стороны, является наследственно детерминированным заболеванием, а с другой – последствием переизбытка и низкой физической активности [24]. Весьма значительную роль в развитии ожирения играет и качественное изменение рациона, в составе которого в последние десятилетия прогрессивно уве-

личивается количество растительных масел, среди которых преобладает пальмовое масло [22].

Метаболические нарушения и заболевания, возникающие при ожирении, объединяются в симптомокомплекс под названием «метаболический синдром», который представляет собой сочетание артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, дислипидемии и нарушения толерантности к углеводам [7]. При всем этом метаболический синдром имеет единое патогенетическое основание – наличие инсулинорезистентности, связующего звена между артериальной гипертензией, нарушением липидного и углеводного обменов [9].

Если сведения об экспериментальных исследованиях изменения возрастной динамики показателей липидного обмена при алиментарном

ожирении в доступной литературе освещены достаточно широко [30], то информацию о возрастных особенностях динамики углеводного обмена в этих условиях нам найти не удалось. Также практически не освещен вопрос о доступной форме фармакокоррекции изменений углеводного обмена, возникающих при ожирении.

В связи с этим среди препаратов растительного происхождения особый интерес представляет экстракт гарцинии камбоджийской. В состав плодов гарцинии камбоджийской в качестве основных составляющих входят различные органические кислоты [21], бензофеноны и ксантоны [20]; многочисленные исследования показали, что она может предупреждать ожирение [18], обладает гипополипидемической [13], антидиабетической, противовоспалительной, антиоксидантной [29] активностью. Ее плоды содержат до 65% гидроксимилимонной кислоты, пектин, полифенольные соединения различных классов, бензофеноны, ксантоцимол и изоксантоцимол, камбогин, камбогинол, гарцинол, смолистые вещества.

Цель данного исследования – изучить динамику показателей углеводного обмена у белых крыс-самцов различного возраста при избыточном употреблении в пищу пальмового масла и обосновать возможности коррекции возникающих изменений экстрактом гарцинии камбоджийской (ЭГК).

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 216 белых крысах-самцах 3-х возрастных групп – неполовозрелых (с исходной массой тела 50-55 г), половозрелых (180-190 г) и старческого возраста (300-320 г), полученных из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». Все животные были распределены на 4 группы: 1-я группа – контрольные животные; 2-я группа – крысы, которым моделировали экспериментальное ожирение путем добавления в рацион рафинированного пальмового масла (ПМ) (ТУ 9141-005-14210053-2005, производитель ООО «Флора Медиа», Россия) из расчета 30 г/кг/сутки в течение 6 недель [1]; 3-я группа – животные, которым со срока, соответствующего 6 неделям от начала введения пальмового масла, начинали внутривнутрижелудочное введение ЭГК (БАД «Экстракт Гарцинии Камбоджийской», содержащий 60% гидроксимилимонной кислоты (Super Citrimax, HCA-600-SXS, Lot № 0503006, поставляемой InterHealth Nutraceuticals, Бенисия, Калифорния, США)) из расчета 0,25 г/кг/сутки; 4-я группа – крысы, которым ЭГК вводили аналогично 3-й группе на фоне продолжающегося при-

ема пальмового масла. Сроки наблюдения составили 7, 21 и 35 суток, после чего животных декапитировали под эфирным наркозом [2].

Для определения показателей углеводного обмена в сыворотке крови (глюкоза, лактат) и в гомогенате ткани печени (гликоген) использовали автоматический биохимический анализатор Cobas Integra 400 plus (Roche, Швейцария) и стандартные наборы реактивов CORMAY LDL DIRECT (Польша) [4].

Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excel и Statistica 5.11 [6, 8]. Производили построение вариационных рядов цифровых данных, вычисление среднего арифметического отклонения, ошибки средней, коэффициента вариации и величины отклонения показателя от контроля в процентах. Предварительно полученные цифровые данные подвергали анализу на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова [15]. Статистическую достоверность отклонений полученных результатов от соответствующего контроля оценивали с использованием параметрического метода сравнения двух независимых выборок – критерия Стьюдента (в случае нормального распределения). В случае ненормального распределения использовали непараметрический метод сравнения двух независимых выборок – критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при вероятности ошибки 5% ( $p < 0,05$ ) [6].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Избыточное содержание ПМ в рационе (30 г/кг/сутки) у подопытных животных сопровождалось нарушением углеводного обмена, выраженность изменений при этом также нарастала по мере увеличения длительности эксперимента и зависела от возраста животных.

У неполовозрелых крыс избыточное содержание ПМ в рационе сопровождалось увеличением содержания глюкозы и молочной кислоты в сыворотке крови во все установленные сроки наблюдения соответственно на 53,80%, 50,83% и 56,11% и на 72,56%, 72,50% и 74,62% (см. табл. 1, рис. 1). Содержание гликогена в гомогенате печени при этом на 7, 21 и 35 сутки наблюдения было меньше значений 1-й группы на 31,64%, 31,65% и 30,59%.

У половозрелых крыс избыточное содержание ПМ в рационе также сопровождалось увеличением содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови во все установленные сроки наблюдения соответственно на 54,08%, 55,23% и 62,29% и на

Таблица 1

Динамика некоторых показателей углеводного обмена у неполовозрелых животных, получавших ЭГК на фоне употребления пальмового масла (n=6)

Группа	Срок, сутки	Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л	Лактат сыворотки крови, ммоль/л	Гликоген гомогената печени, г/кг печени
Контроль	7	3,18±0,06	4,13±0,07	12,68±0,23
	21	3,22±0,06	4,17±0,11	12,64±0,21
	35	3,18±0,07	4,14±0,13	12,61±0,21
ПМ	7	4,89±0,16*	7,13±0,17*	8,67±0,19*
	21	4,86±0,14*	7,19±0,18*	8,64±0,21*
	35	4,96±0,20*	7,24±0,22*	8,76±0,19*
ЭГК	7	3,10±0,08	4,04±0,09	12,90±0,19
	21	3,08±0,09	3,95±0,13	13,01±0,20
	35	3,04±0,08	3,95±0,11	13,30±0,16*
ЭГК + ПМ	7	4,50±0,12*	6,70±0,12*	9,13±0,16*
	21	3,95±0,09*^	4,94±0,09*^	11,20±0,19*^
	35	3,70±0,09*^	4,46±0,13^	12,11±0,21^

Примечание: здесь и далее в таблицах и на рисунках: \* – статистически значимые различия с группой контрольных животных (p<0,05); ^ – статистически значимые различия с группой животных, получающих в рационе пальмовое масло (p<0,05).

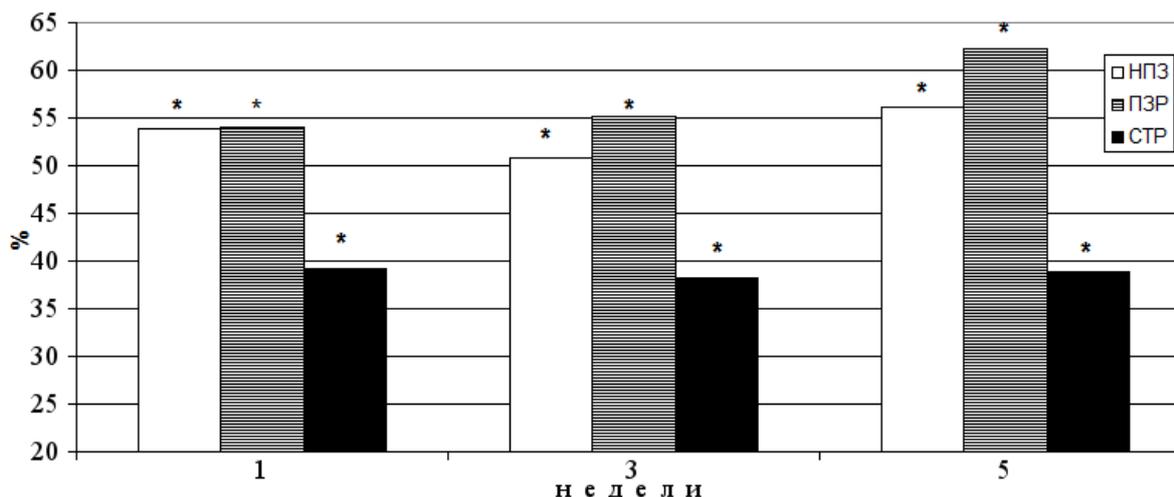


Рис. 1. Динамика изменения содержания глюкозы в сыворотке крови у подопытных животных различного возраста, получавших рацион с избыточным содержанием пальмового масла (в % по отношению к контрольным животным).

Примечание: НПЗ – неполовозрелые крысы; ПЗР – половозрелые крысы; СТР – крысы старческого возраста.

77,02%, 81,44% и 82,10% (см. табл. 2, рис. 1). Содержание гликогена в гомогенате печени при этом на 7, 21 и 35 сутки наблюдения было меньше значений 1-й группы на 41,09%, 38,64% и 36,63%.

Наконец, в период старческих изменений во все сроки наблюдения содержание глюкозы в сыворотке крови было больше значений 1-й группы соответственно на 39,15%, 38,23% и 38,83%, а содержание лактата – на 50,06%, 48,74% и 52,97% (см. табл. 3, рис. 1). При этом содержание гликогена в гомогенате печени на 7, 21 и 35 сутки наблюдения было меньше значений 1-й группы на 36,37%, 35,33% и 34,54%.

Внутрижелудочное введение ЭГК из расчета 0,25 г/кг/сутки массы тела контрольным непо-

лодозрелым животным сопровождалось достоверным нарастающим снижением содержания глюкозы и молочной кислоты в сыворотке крови, а также увеличением содержания гликогена в гомогенате ткани печени к 35 суткам наблюдения на 5,42% (см. табл. 1).

У половозрелых животных изменения были в целом аналогичные: увеличение содержания гликогена в печени, в сравнении с 1-й группой, на 35 сутки наблюдения на 5,21% (см. табл. 2). В период старческих изменений введение ЭГК сопровождалось снижением содержания глюкозы в сыворотке крови на 21 и 35 сутки наблюдения на 7,41% и 9,94%, а также увеличением содержания гликогена в печени на 35 сутки на 5,27% (см. табл. 3).

Таблица 2

Динамика некоторых показателей углеводного обмена у половозрелых животных, получавших ЭГК на фоне употребления пальмового масла (n=6)

Группа	Срок, сутки	Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л	Лактат сыворотки крови, ммоль/л	Гликоген гомогената печени, г/кг печени
Контроль	7	4,31±0,11	4,62±0,13	11,33±0,22
	21	4,32±0,12	4,62±0,15	11,28±0,21
	35	4,32±0,13	4,67±0,12	11,21±0,21
ПМ	7	6,64±0,15*	8,18±0,14	6,68±0,17*
	21	6,71±0,13*	8,37±0,22*	6,92±0,19*
	35	7,01±0,18*	8,51±0,18*	7,10±0,19*
ЭГК	7	4,04±0,10	4,45±0,09	11,53±0,15
	21	4,05±0,11	4,42±0,13	11,71±0,13
	35	3,97±0,12	4,39±0,12	11,79±0,14*
ЭГК + ПМ	7	6,27±0,11*	7,62±0,16*^	7,17±0,13*^
	21	5,46±0,12*^	5,86±0,15*^	9,57±0,16*^
	35	5,01±0,14*^	4,86±0,14^	10,78±0,15^

Таблица 3

Динамика некоторых показателей углеводного обмена у животных старческого возраста, получавших ЭГК на фоне употребления пальмового масла (n=6)

Группа	Срок, сутки	Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л	Лактат сыворотки крови, ммоль/л	Гликоген гомогената печени, г/кг печени
Контроль	7	5,56±0,14	5,31±0,16	10,71±0,17
	21	5,60±0,12	5,31±0,15	10,66±0,15
	35	5,63±0,12	5,36±0,16	10,60±0,18
ПМ	7	7,73±0,17*	7,97±0,24*	6,81±0,19*
	21	7,74±0,16*	7,89±0,20*	6,89±0,14*
	35	7,82±0,24*	8,20±0,20*	6,95±0,16*
ЭГК	7	5,43±0,15	5,28±0,15	10,92±0,21
	21	5,19±0,11*	5,13±0,12	11,03±0,20
	35	5,07±0,12*	4,97±0,12	11,16±0,18*
ЭГК + ПМ	7	7,36±0,13*	7,70±0,14*	7,02±0,14*
	21	6,47±0,13*^	6,11±0,12*^	8,78±0,14*^
	35	6,21±0,10*^	5,58±0,14^	9,85±0,19*^

В том случае, когда ЭГК применялся на фоне употребления ПМ (4-я группа) у половозрелых крыс достоверные отличия исследуемых показателей углеводного обмена от значений 2-й группы регистрировались с 21 суток наблюдения (см. табл. 1, рис. 2). При этом на 21 и 35 сутки наблюдения содержание глюкозы в сыворотке крови было меньше значений 2-й группы на 18,74% и 25,43%, а содержание лактата в сыворотке крови – на 31,37% и 38,31%. В этих условиях содержание гликогена в гомогенате печени на 21 и 35 сутки наблюдения было больше контрольного на 29,60% и 38,38%.

У половозрелых животных достоверные отличия исследуемых показателей углеводного обмена от значений 2-й группы регистрировались с 7 суток наблюдения (см. табл. 2). При этом содержание лактата в сыворотке крови на

7, 21 и 35 сутки наблюдения было меньше значений 3-й группы соответственно на 6,83%, 30,08% и 42,89%, а содержание гликогена в гомогенате печени в те же сроки было больше контрольного на 7,31%, 38,25% и 51,90%. Также содержание глюкозы в сыворотке крови на 21 и 35 сутки наблюдения было меньше значений 3-й группы на 18,61% и 28,56% (см. рис. 2).

В период старческих изменений достоверные отличия исследуемых показателей углеводного обмена от значений 3-й группы регистрировались с 21 суток наблюдения (см. табл. 3). При этом на 21 и 35 сутки наблюдения содержание глюкозы и лактата в сыворотке крови было меньше аналогичных значений 3-й группы соответственно на 16,51% и 20,61% и на 22,57% и 31,98% (см. рис. 2), а содержание гликогена в гомогенате печени было больше контрольного на 27,34% и 41,84%.

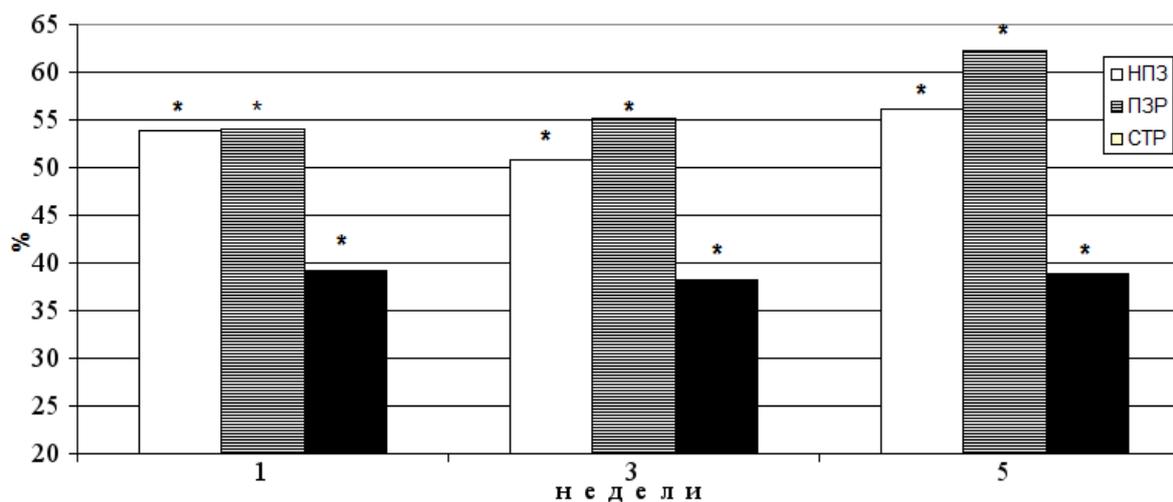


Рис. 2. Динамика изменения содержания глюкозы в сыворотке крови у подопытных животных различного возраста, получавших экстракт Гарцинии камбоджийской на фоне избыточного содержания пальмового масла в рационе (в % по отношению к контрольным животным)

Примечание: НПЗ – неполовозрелые крысы; ПЗР – половозрелые крысы; СТР – крысы старческого возраста.

Полученные нами результаты можно, предположительно, объяснить следующим образом. В предшествующих исследованиях нами было установлено, что избыточное употребление рафинированного пальмового масла сопровождается увеличением массы интраабдоминальной жировой ткани [3]. Эта ткань представлена гипертрофированными адипоцитами, содержащими крупные жировые капли, которые продуцируют воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа, резистин, активатор ингибитора плазминогена-1, ИЛ-6 и др. [28], а также пептидный гормон лептин [27]. Они вызывают местную и системную инсулинорезистентность и нарушение связывания инсулина с рецепторами органов-мишеней [28].

В печени на этом фоне усиливается продукция глюкозы, обуславливая гипергликемию [12], а также синтез фактора роста гепатоцитов, который стимулирует гиперплазию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Это в сочетании с ростом концентрации свободных жирных кислот и глюкозы способствует усугублению инсулинорезистентности [16].

Имеются сведения о том, что при приеме ЭГК снижается уровень глюкозы в плазме крови после ее внутрижелудочного и интрадуоденального введения [31]. Также показано, что при приеме гидроксимионной кислоты в дозе 500 мг/сут в течение 7 дней повышается скорость синтеза гликогена, а также снижаются проявления инсулинорезистентности [10].

В нашем случае снижение уровня глюкозы и лактата в сыворотке крови у крыс различного возраста можно объяснить тем, что компоненты ЭГК, такие как бензофеноны, ксантомы и флавоноиды обладают антиоксидантными свойствами [14; 19; 23]. Гарцинол, кроме этого, имеет проти-

воспалительные и антипролиферативные свойства [26]. Гидроксимионная кислота, входящая в состав ЭГК, является ингибитором фермента АТФ цитрат лиазы, участвующего в биохимических превращениях лептина [17]. Их использование в составе ЭГК приводит к снижению уровня воспалительных цитокинов и лептина в плазме крови и соответственно к снижению инсулинорезистентности и повышению чувствительности рецепторов органов-мишеней к инсулину. Это сопровождается снижением продукции глюкозы в гепатоцитах и снижением гипергликемии.

Полученные нами данные можно обобщить следующим образом:

1. Избыточное содержание рафинированного пальмового масла в рационе (30 г/кг/сутки) сопровождается увеличением содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови, а также снижением содержания гликогена в гомогенате ткани печени, степень выраженности которых нарастает по мере увеличения длительности эксперимента и зависит от возраста крыс.

3. Внутрижелудочное введение экстракта гарцинии камбоджийской условно здоровым крысам (0,25 г/кг/сутки) сопровождается снижением содержания глюкозы и лактата в сыворотке крови, а также увеличением содержания гликогена в гомогенате ткани печени, максимально выраженными у животных старческого возраста – с 21 суток от начала введения.

4. Применение на фоне избыточного употребления пальмового масла экстракта гарцинии камбоджийской в значительной степени нивелирует изменения углеводного обмена у подопытных животных с экспериментальным ожирением. Это проявляется, в сравнении с группой без применения экстракта гарцинии камбоджийской, снижением содержания глюкозы и лактата в сы-

воротке крови, а также увеличением содержания гликогена в гомогенате ткани печени, степень выраженности которых нарастает по мере увеличения длительности эксперимента и зависит от возраста крыс. Наиболее эффективно применение экстракта гарцинии камбоджийской, по нашим данным, у половозрелых крыс.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бибик Е.Ю., Романенко Д.В., Решетило Н.В., Хоменко А.В., Шипилова Н.В. Избыточное потребление пальмового масла как причина ожирения в различные периоды онтогенеза // Украинський морфологічний альманах. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 65-67. [Bibik E.Y., Romanenko D.V., Reshetilo N.V., Chomenko A.V., Shipilova N.V. Excess consumption of palm oil as a cause of obesity in different periods of ontogenesis. Ukrain'skiy morfologichniy al'manakh. 2014; 12(3): 65-67 (in Russ.).]
2. Западнюк В.И., Западнюк И.П., Захария Е.А. Лабораторные животные. – Киев : Вища школа, 1983. – 383 с. [Zapadnyuk V.I., Zapadnyuk I.P., Zakhariya E.A. Laboratory animals. – Kyiev : Vishcha shkola; 1983: 383 (in Russ.).]
3. Исмаилова К.Р., Лящук А.В., Гайворонская Ю.В. Динамика массы тела и интраабдоминальной жировой ткани у крыс-самцов различного возраста, получавших рацион с избыточным содержанием пальмового масла, и возможности её коррекции экстрактом Гарцинии камбоджийской // Украинский морфологический альманах имени профессора В.Г. Ковешникова. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 56-62. [Ismailova K.R., Liashchuk A.V., Haivoronska I.V. Dynamics of body weight and intraabdominal adipose tissue in male rats of various ages which received a diet with an excessive palm oil content and the possibility of its correction with Garcinia Cambodia extract. Ukrainskiy morfologicheskiiy al'manakh imeni professora V.G. Koveshnikova. 2017; 15(3): 56-62 (in Russ.).]
4. Клиническая лабораторная аналитика: В 3 т. Том III. Частные клинические технологии в клинической лаборатории / Под ред. В.В. Меньшикова. – М. : Лабпресс, 2000. – 336 с. [Clinical laboratory analytics: in 3 vol. Volume III. Private clinical technologies in the clinical laboratory. V.V. Men'shikov, editor. M. : Labpress; 2000: 336 (in Russ.).]
5. Крысанова В.С., Журавлева М.В., Сереброва С.Ю. Социальная и экономическая значимость избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации. Основные подходы к лечению ожирения // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23, № 26. – С. 1534-1537. [Krysanova V.S., Zhuravleva M.V., Serebrova S.Yu. Social and economic importance of overweight and obesity in the Russian Federation. Basic approaches to the treatment of obesity. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2015; 23(26): 1534-1537 (in Russ.).]
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев : Морион, 2001. – 210 с. [Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods in biomedical research using Excel. – Kyiev : Morion; 2001: 210 (in Russ.).]
7. Митьковская Н.П., Григоренко Е.А., Данилова Л.И. Сердце и метаболический риск. – Минск : Белорусская наука, 2008. – 277 с. [Mit'kovskaya N.P., Grigorenko E.A., Danilova L.I. Heart and Metabolic Risk. – Minsk : Belarusskaya nauka; 2008: 277 (in Russ.).]
8. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с. [Trukhacheva N.V. Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package. – M. : GEOTAR-Media; 2012: 379 (in Russ.).]
9. Caro J.F. Clinical review 26: Insulin resistance in obese and nonobese man // J Clin Endocrinol Metab. – 1998. – Vol. 73, N 4. – P. 691-695. – DOI: 10.1210/jcem-73-4-691.
10. Cheng I.S., Huang S.W., Lu H.C., Wu C.L., Chu Y.C., Lee S.D., Huang C.Y., Kuo C.H. Oral hydroxycitrate supplementation enhances glycogen synthesis in exercised human skeletal muscle // Br J Nutr. – 2012. – Vol. 107, N 7. – P. 1048-1055. – DOI: 10.1017/S0007114511003862.
11. Gallus S., Lugo A., Murisic B., Bosetti C., Boffetta P., La Vecchia C. Overweight and obesity in 16 European countries // Eur J Nutr. – 2015. – Vol. 54, N 5. – P. 679-689. – DOI: 10.1007/s00394-014-0746-4.
12. Hardy O.T., Czech M.P., Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2012. – Vol. 19, N 2. – P. 81-87. – DOI: 10.1097/MED.0b013e3283514e13.
13. Hayamizu K., Hirakawa H., Oikawa D., Nakanishi T., Takagi T., Tachibana T., Furuse M. Effect of Garcinia cambogia extract on serum leptin and insulin in mice // Fitoterapia. – 2003. – Vol. 74, N 3. – P. 267-273.
14. Iinuma M., Ito T., Miyake R., Tanaka T., Chelladurai V. A xanthone from Garcinia cambogia // Phytochemistry. – 1998. – Vol. 47, N 6. – P. 1169-1170. – DOI: 10.1016/S0031-9422(98)80096-4.
15. Justel A., Pena D., Zamar R. A multivariate Kolmogorov-Smirnov test of goodness of fit // Statistics and probability letters. – 1997. – Vol. 35, N 3. – P. 251-259. – DOI: 10.1016/S0167-7152(97)00020-5.
16. Kim J.I., Huh J.Y., Sohn J.H., Choe S.S., Lee Y.S., Lim C.Y., Jo A., Park S.B., Han W., Kim J.B. Lipid-overloaded enlarged adipocytes provoke insulin resistance independent of inflammation // Mol. Cell Biol. – 2015. – Vol. 35, N 10. – P. 1686-1699. – DOI: 10.1128/MCB.01321-14.
17. Kim K-Y., Lee H.N., Kim Y.J., Park T. Garcinia Cambogia extract ameliorates visceral adiposity in C57BL/6J mice fed on a high-fat diet // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2008. – Vol. 72, N 7. – P. 1772-1780. – DOI:10.1271/bbb.80072.
18. Kim M.S., Kim J.K., Kwon D.Y., Park R. Anti-adipogenic effects of Garcinia extract on the lipid droplet accumulation and the expression of transcription factor // Biofactors. – 2004. – Vol. 22, N 1-4. – P. 193-196.

19. *Koshy A.S., Anila L., Vijayalakshmi N.R.* Flavonoids from *Garcinia cambogia* lower lipid levels in hypercholesterolemic rats // *Food chemistry*. – 2001. – Vol. 72, N 3. – P. 289-294.
20. *Kumar S., Sharma S., Chattopadhyay S.K.* High-performance liquid chromatography and LC-ESI-MS method for identification and quantification of two isomeric polyisoprenylated benzophenones isoxanthomol and camboginol in different extracts of *Garcinia* species // *Biomed. Chromatogr.* – 2009. – Vol. 23, N 8. – P. 888-907. – DOI: 10.1002/bmc.1202
21. *Lewis Y.S., Neelakantan S.* (-)-Hydroxycitric acid – the principal acid in the fruits of *Garcinia cambogia* desr // *Phytochemistry*. – 1965. – Vol. 4, N 4. – P. 619-625. – DOI: 10.1016/S0031-9422(00)86224-X
22. *Mancini A., Imperlini E., Nigro E., Montagnese C., Daniele A., Orrù S., Buono P.* Biological and Nutritional Properties of Palm Oil and Palmitic Acid: Effects on Health // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20, N 9. – P. 17339-17361. – DOI: 10.3390/molecules200917339.
23. *Masullo M., Bassarello C., Suzuki H., Pizza C., Piacente S.* Polyisoprenylated benzophenones and an unusual polyisoprenylated tetracyclic xanthone from the fruits of *Garcinia Cambogia* // *J Agric Food Chem.* – 2008. – Vol. 56, N 13. – P. 5205-5210. – DOI: 10.1021/jf800416j.
24. *Odia O.J., Ofori S., Maduka O.* Palm Oil and the heart: A review // *World J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 7, N 3. – P. 144-149. – DOI: 10.4330/wjc.v7.i3.144.
25. *Ogden C.L., Carroll M.D., Lawman H.G., Fryar C.D., Kruszon-Moran D., Kit B.K., Flegal K.M.* Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014 // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, N 21. – P. 2292-2299. – DOI: 10.1001/jama.2016.6361.
26. *Saadat N., Gupta S.V.* Potential role of garcinol as an anticancer agent // *J. Oncol.* – 2012. – Vol. 2012. – ID 647206. – DOI: 10.1155/2012/647206.
27. *Scarpace P.J., Zhang Y.* Elevated leptin: consequence or cause of obesity? // *Front Biosci.* – 2007. – Vol. 12. – P. 3531-3544.
28. *Shoelson S.E., Herrero L., Naaz A.* Obesity, inflammation, and insulin resistance // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132, N 6. – P. 2169-2180. – DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.059.
29. *Subhashini N., Nagarajan G., Kaviman S.* In vitro antioxidant and anticholinesterase activities of *Garcinia cambogia* // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 3, N 3. – P. 129-132.
30. *Timmers S., de Vogel-van den Bosch J., de Wit N., Schaart G., van Beurden D., Hesselink M., van der Meer R., Schrauwen P.* Differential effects of saturated versus unsaturated dietary fatty acids on weight gain and myocellular lipid profiles in mice // *Nutr Diabetes*. – 2011. – Vol. 1. – P. e11. – DOI: 10.1038/nutd.2011.7.
31. *Wielinga P.Y., Wachters-Hagedoorn R.E., Bouter B., van Dijk T.H., Stellaard F., Nieuwenhuizen A.G., Verkade H.J., Scheurink A.J.* Hydroxycitric acid delays intestinal glucose absorption in rats // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 2005. – Vol. 288, N 6. – P. G1144-1149. – DOI: 10.1152/ajpgi.00428.2004.

**ПИРАЦЕТАМ И БЕТАГИСТИН: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКЦИИ**

© Солгалова А.С., Солдатов В.О., Першина М.А., Покровская Т.Г.

**Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород**E-mail: [zinkfingers@gmail.com](mailto:zinkfingers@gmail.com)

Бетагистин и пирацетам являются рутинными препаратами в неврологической практике, которые используются при коррекции дисциркуляторных нарушений мозгового кровообращения. Клиническая эффективность данных лекарственных средств может быть обусловлена не только нейро-, но и эндотелиотропным действием. В данном обзоре рассмотрены основные сведения о потенциальных механизмах реализации вазопротекции, включая метаболический, NO-эргический, противовоспалительный и другие компоненты действия. Бетагистин, как антагонист 3 типа и агонист 1 и 2 типа гистаминовых рецепторов, оказывает положительное влияние на церебральную и системную гемодинамику, а за счет анорексигенного действия и способности стимулировать липолиз улучшает липидный профиль. Пирацетам, наряду с ноотропным действием, способствует коррекции дисфункции митохондрий, увеличивает текучесть мембран и оказывает антиагрегантные свойства. Оба препарата подавляют синтез провоспалительных цитокинов и повышают экспрессию эндотелиальной NO-синтазы.

**Ключевые слова:** бетагистин, пирацетам, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, ГАМК.**PIRACETAM AND BETAHISTINE: POSSIBLE MECHANISMS OF ENDOTHELIOPROTECTION***Solgalova A.S., Soldatov V.O., Pershina M.A., Pokrovskaya T.G.***Belgorod State National Research University, Belgorod**

Betahistine and Piracetam are routine drugs in neurological practice, which are used to correct cerebral circulation disorders. The clinical efficacy of these drugs can be caused not only by neuro-, but also by endotheliotropic action. In this review, the main information on the potential mechanisms for the implementation of vasoprotection, including metabolic, NO-ergic, anti-inflammatory and other components of the action are discussed. Betahistine as histamine receptors type 3 antagonist and histamine receptors type 1 and 2 agonist has a positive effect on cerebral and systemic hemodynamics, and due to anorexigenic action and the ability to stimulate lipolysis can ameliorate dyslipidemia. Piracetam, along with a nootropic effect, contributes to the correction of mitochondrial dysfunction, increases the fluidity of membranes and has antiplatelet properties. Both drugs suppress the synthesis of pro-inflammatory cytokines and increase the expression of endothelial NO synthase.

**Keywords:** Betahistine, Piracetam, endothelial dysfunction, atherosclerosis, GABA.

Неврологические расстройства, такие как вертиго, дефицит внимания, снижение когнитивных функций и повышенная утомляемость являются одними из наиболее часто встречающихся симптомов у женщин климактерического возраста. Этиология подобного рода симптомов различна, но наиболее очевидной причиной являются дисциркуляторные нарушения мозгового кровотока, связанные, кроме прочего, с эндокринологическими перестройками и дисфункцией эндотелия, типичными для данного возраста [50].

Тесная связь эндотелиальной функции (ЭД) с аномалиями церебральной гемодинамики позволяет рассматривать эндотелий как важную мишень терапевтического воздействия. Известно, что эндотелиальный монослой является самым крупным эндокринным органом и его функциональная активность связана с регуляцией гемодинамики, коагуляции, местного воспаления, ангиогенеза и многих других процессов. Дисфункция эндотелия ведет к гипертензии, нарушению нормальной перфузии тканей, появлению склонности к тромбообразованию и патологическим изменениям анатомии сосудистой сети. Изменения в

спектре секретируемых и экспрессируемых эндотелием молекул и нарушение его барьерной функции в конечном итоге приводят к инфильтрации сосудистой стенки атероматозными массами и образованию атеросклеротических бляшек [22].

Как с целью улучшения эффективности лечения основного заболевания, так и для снижения риска развития жизнеугрожающих сосудистых осложнений, фармакологическая коррекция неврологических симптомов, связанных с неадекватным кровоснабжением мозга должна проводиться с использованием лекарственных средств, обладающих не только нейро-, но и эндотелиопротекторной активностью. Поскольку пирацетам и бетагистин относятся к одним из наиболее часто назначаемых в неврологической практике препаратам [1, 6], представляется целесообразным оценить их фармакодинамику с точки зрения влияния на функцию эндотелия (рис. 1).



Рис. 1. Принципиальная направленность действия пирацетама и бетагистина.

#### Бетагистин, гистамин и эндотелий

В начале XX века будущий Нобелевский лауреат из Лондона Генри Дейл (*Henry Dale*) работал над выделением соединений, ответственных за повышение маточного тонуса при использовании экстракта спорыньи [10]. В 1910 г. поиск привел к обнаружению гистамина и описанию таких его фенотипических эффектов, как вазодилатация, повышение тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов, а также положительное хроно- и инотропное действие [15]. Спустя еще 10 лет Попельски в экспериментах на собаках обнаружил способность гистамина усиливать секрецию соляной кислоты в желудке [61]. Наконец, в 1937 г. Уильям Фельдберг и сотрудники предоставили убедительные доказательства того, что гистамин является медиатором экспериментальной анафилаксии [19, 20]. Исследования второй половины XX века ознаменовались идентификацией молекулярных мишеней гистамина – гистаминовых рецепторов 1 ( $H_1R$ ), 2 ( $H_2R$ ) и 3 ( $H_3R$ ) типов, клонированием их генов, а также синтезом и изучением широкого спектра соединений, имеющих к ним химическое сродство, главным образом – антагонистов [10]. Затем, уже в XXI веке, с помощью биоинформатического скрининга генома человека был открыт гистаминовый рецептор 4 типа, функции которого в основном ограничиваются иммунорегуляцией [13, 54, 58].

$H_3R$  экспрессируются преимущественно в головном мозге, где обеспечивают процессы модуляции синаптической передачи. Для них харак-

терна высокая спонтанная активность и способность угнетать нейрональную либерацию гистамина. Терапевтический потенциал блокады данного типа рецепторов включает лечение вертиго, нарколепсии, дефицита внимания, болезни Альцгеймера, аллергического ринита и некоторых других патологий [34].

Бетагистин был зарегистрирован в 1970 году в качестве средства для терапии болезни Меньера. Он является селективным антагонистом  $H_3$ - и агонистом  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторов. В то время как блокада  $H_3R$  отвечает в основном за вестибулотропные эффекты, воздействие на  $H_1R$  и  $H_2R$  может обуславливать эндотелиопротективное действие.

#### Гемодинамические эффекты бетагистина

Нарушение вазорегулирующей функции эндотелия ведет к появлению перманентной вазоконстрикции. В то же время гипертензия является фактором, способствующим повреждению эндотелиального монослоя. В результате создается своеобразный замкнутый круг, разрыв которого является одной из важных задач фармакотерапии.

Гистаминовые рецепторы широко экспрессируются в эндотелии, отвечая, главным образом, за контроль тонуса и проницаемости сосудов.  $H_1R$  и  $H_2R$  участвуют в эндотелийзависимой вазодилатации, которая предотвращается предварительным введением блокатора эндотелиальной NO-синтазы L-NAME [63]. Особенно важную роль рецепторы гистамина играют в регуляции церебрального кровотока, где их активация может со-

проводятся как сокращением, так и расслаблением сосудов. При этом вазодилатация является более стереотипным ответом и также опосредуется эндотелием [29]. Вслед за инфузией гистамина происходит двухфазное падение артериального давления, которое реализуется первоначально через  $H_1$ -, а затем через  $H_2$ -рецепторы. Гемодинамический эффект агонистов  $H_1R$  и  $H_2R$  в отношении малого круга кровообращения имеет противоположную направленность и выражается в повышении легочного давления [44].

#### *Бетагистин и воспаление*

Острое или перманентное воспаление, приводящее к цитокинемии и увеличению продукции активных форм кислорода, является одним из факторов, способствующих развитию и прогрессированию ЭД [17]. Наличие у препаратов способности снижать избыточную активность адаптивного и врожденного звеньев иммунной системы может рассматриваться как важная часть эндотелиопротективного действия.

Хотя гистаминергическая система классически ассоциируется с провоспалительной направленностью, экспериментальные исследования на животных моделях показали, что флоготенным потенциалом обладают в основном  $H_1R$ , в то время как действие других подтипов гистаминовых рецепторов не столь однозначно. Так, воспалительная инфильтрация головного мозга нейтрофилами после моделирования фокальной ишемии снижается почти в 2 раза на фоне введения L-гистидина [25]. Этот эффект обусловлен способностью гистамина снижать продукцию IL-12 через  $H_2R$  и предотвращается введением ранитидина [27, 60]. При внутриартериальном введении в бассейн сонной артерии гистамин, как классический эдемогенный агент, усиливает транскпиллярное проникновение альбумина в ткани головного мозга (опять же через  $H_2R$ ) [18, 24]. Однако на фоне уже имеющегося отека, активация гистаминергической системы приводит к снижению содержания трансудата в пораженных областях [28]. Данный феномен может быть обусловлен как снижением проницаемости капилляров, так и способностью гистамина снижать нейрональную эксайтотоксичность [26].

В экспериментах *in vitro* обработка макрофагов раствором гистамина (от  $10^{-5}$  до  $10^{-7}$  М) приводила к снижению хемотаксиса, продукции супероксидных анионов и фагоцитарной активности макрофагов. Кроме того, гистамин и агонист  $H_2R$  димеприт ингибировали вызванную липополисахаридом продукцию ФНО $\alpha$  и IL-12, а также экспрессию молекулы ICAM-1 на моноцитах (рис. 2) [7, 66].

В животных моделях локального воспаления, бетагистин уменьшает тяжесть артрита и уровни

провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-23 и IL-17 в тканях лапы мышей. Клетки лимфатических узлов у леченных бетагистином мышей характеризуются снижением пролиферации, а также более низким содержанием Th17 [67].

#### *Метаболические эффекты бетагистина*

Эндотелий является одним из наиболее уязвимых органов, испытывающих повреждающее воздействие со стороны дисметаболических нарушений, и улучшение метаболического профиля рассматривается как одна из перспективных стратегий коррекции эндотелиальной дисфункции. В этой связи особенно интригующим является факт наличия у бетагистина анорексигенных свойств и способности стимулировать липолиз.

Многочисленные эксперименты демонстрируют, что гистаминергическая система мозга играет роль в патогенезе ожирения. Интрацеребральное введение гистамина, системное использование его предшественника L-гистидина и блокада  $H_3R$  снижают потребление пищи, массу тела и улучшают липидный профиль у грызунов [40, 41, 46, 52]. Напротив, ингибитор гистидиндекарбоксилазы альфа-фторметилгистидин и внутрижелудочковая инъекция антагонистов  $H_1R$  увеличивает потребление пищи у грызунов [68]. Аналогично, у трансгенных мышей со сниженной экспрессией  $H_1R$  и гистидинкарбоксилазы развиваются гиперфагия, ожирение и диабет [21, 30, 45, 48]. Эти данные находят подтверждение и в клинических исследованиях. Так, одним из побочных эффектов препарата для лечения шизофрении оланзапина является ожирение [16]. Этот эффект предположительно связан с наличием у него гистаминергического действия и нивелируется при одновременном применении с бетагистином [8, 9, 35, 36].

Антиадипогенные эффекты  $H_1R$ -агонистов обусловлены также и периферическим компонентом действия. Так, применение бетагистина способствует повышению экспрессии ферментов, участвующих в липолизе, и торможению липогенеза в печени путем активации рецептора активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR- $\alpha$ ) (рис. 2) [37]. Как известно, PPAR- $\alpha$  является одним из ключевых транскрипционных факторов, связан с повышением утилизации глюкозы, нормализацией энергетического обмена, способствует повышению активности eNOS в эндотелиоцитах, а также служит мишенью противодиабетических препаратов группы тиазолидиндионов [39, 49].

#### **Пирацетам и эндотелий**

Открытие в 1960-х годах ГАМК в качестве основного тормозного нейромедиатора привлекло высокий интерес медико-фармацевтической

научной среды к поиску фармакологических агентов, действующих на ее эндогенные лиганды. В 1964 году фармацевтический отдел бельгийской компании UCS синтезировал циклическое производное ГАМК – 2-оксо-1-пирролидина ацетамида пиперацетат (пирацетам), предназначенный для коррекции нарушений сна. Несмотря на химическое родство, в первоначальных исследованиях пирацетам не продемонстрировал существенного воздействия на ГАМК-эргическую систему и не имел терапевтической эффективности в качестве снотворного. Однако профессионализм исследователей UCS и проницательная изобретательность главного нейрофармаколога этой компании, Корнелия Гиргия (*Corneliu Giurgea*), превратили очевидную неудачу в выдающийся успех. Выпущенный в 1971 году, пирацетам принес впечатляющую финансовую прибыль, которая дала толчок для дальнейшего развития компании. Заслуга Гиргия заключалась в том, что в 1972 году им была сформулирована концепция «ноотропы» для объяснения фармакодинамики пирацетама. Он определил их как лекарственные препараты, способные селективно активировать интегративные функции конечного мозга [23, 42].

В настоящее время терапевтическая эффективность пирацетама вызывает у многих исследователей закономерный скепсис. Однако за многолетний период изучения пирацетама в мировой литературе накопилось множество клинических и экспериментальных сведений о положительных плейотропных эффектах этой молекулы. Большое количество данных свидетельствует и о его положительном влиянии на сердечно-сосудистую систему. Суммируя эту информацию, можно получить целостную картину потенциальных механизмов реализации его эндотелиопротективной активности.

#### *Пирацетам и ГАМК*

Анксиолитическое и ноотропное действие рацетамов позволяет предположить, что их применение способно редуцировать патологическую гиперактивацию симпатического тонуса, снизить катехоламинемия и тем самым оказать положительное действие на функцию эндотелия. При этом природа психотропных эффектов до сих пор является дискуссионным вопросом. Доминирует представление о ГАМК-эргическом механизме, реализующемся через бензодиазепиновые сайты связывания [2]. Как известно, аминокислоты и их производные, к которым относится и ГАМК, обладают большим разнообразием физиологических эффектов в организме [3, 4]. В исследовании на сосудах интактных и диабетических крыс в присутствии L-NAME было доказано, что ГАМК-индуцированная вазорелаксация опосредуется

оксидом азота и ГАМК<sub>A</sub>-рецептором [31].

С другой стороны, реализация многих эффектов ГАМК (и близких по структуре молекул) происходит нерцепторным путем. Например, ГАМК оказывает метаболическое действие, являясь промежуточным продуктом шунта Робертса, функционирование которого имеет большое значение в экстремальных условиях дефицита энергии [38]. Кроме того, она ограничивает процессы перекисного окисления липидов, усиливает утилизацию глюкозы и скорость окислительного фосфорилирования [5, 14, 59].

#### *Пирацетам и митохондриальная дисфункция*

В настоящее время акцентируется внимание на метаболических эффектах пирацетама, опосредованных митохондриями. В связи со способностью увеличивать продукцию АТФ, потенциал митохондриальной мембраны, а также снижать продукцию активных форм кислорода, пирацетам является метаболическим энхансером [64]. Поскольку нарушение функции эндотелия сопровождается патологическими изменениями митохондриального фенотипа [65], воздействие на митохондриальное звено может рассматриваться как один из значимых путей профилактики сердечно-сосудистой патологии.

Окислительное фосфорилирование, происходящее в митохондриях, является основным способом получения энергии. При этом последовательный перенос электронов по комплексам I, II, III, IV на конечный акцептор O<sub>2</sub> является тонко скоординированным процессом и нарушение его функционирования приводит к продукции активных форм кислорода и снижению синтеза АТФ. Подобные изменения, связанные со структурно-функциональной недостаточностью митохондрий, объединены термином митохондриальная дисфункция и представляют собой общий конечный путь многих состояний, связанных с окислительным стрессом, таких как гипоксия, гипогликемия, а также старение [12]. Митохондриально-ориентированное действие объясняет существенную разницу фармакологических эффектов пирацетама при применении у лиц молодого и старческого возраста. Так, обработка пирацетамом *in vitro* клеточных нейрональных культур и изолированных митохондрий сопровождается нормализацией потенциала митохондриальной мембраны, снижением окислительного стресса, концентрации каспазы 9 (проапоптотический фактор) и увеличением активности антиоксидантных ферментов в большей степени у пожилых животных (рис. 2) [32]. Наиболее вероятно, что в основе влияния пирацетама на функцию митохондрий лежит снижение перекисного окисления липидов, увеличение текучести мембран и влияние на активность митохондриальных фер-

ментов, однако конкретные молекулярные механизмы, которые опосредуют данные феномены, по-прежнему не выяснены [33].

*Прочие компоненты действия пирацетама*

Недавние исследования показали, что пирацетам может оказывать обезболивающее и противовоспалительное действие. Применение пирацетама уменьшает механическое и термическое воздействие при введении флогогенного агента каррагинина, снижает активность миелопероксидазы и TNF- $\alpha$  – индуцированную механическую гипералгезию. Анальгетические механизмы пирацетама связаны с ингибированием синтеза IL-1 $\beta$ , восстановлением активности антиоксиданта глутатиона и способностью снижать свободно-

радикальное окисление [56].

Существенным доказательством вазопротекторного действия являются эксперименты, продемонстрировавшие способность пирацетама значительно увеличивать выживаемость изолированного кожного лоскута на питающей ножке и повышать в нем экспрессию VEGF [69]. VEGF не только способствует ангиогенезу, но и увеличивает концентрацию эндотелиального оксида азота [11]. Данный цитокин также связан с регуляцией активности некоторых компонентов антиоксидантной системы, включая супероксиддисмутазу и Nrf-2 (транскрипционный фактор, увеличивающий экспрессию других генов антиоксидантной системы) [43, 57].

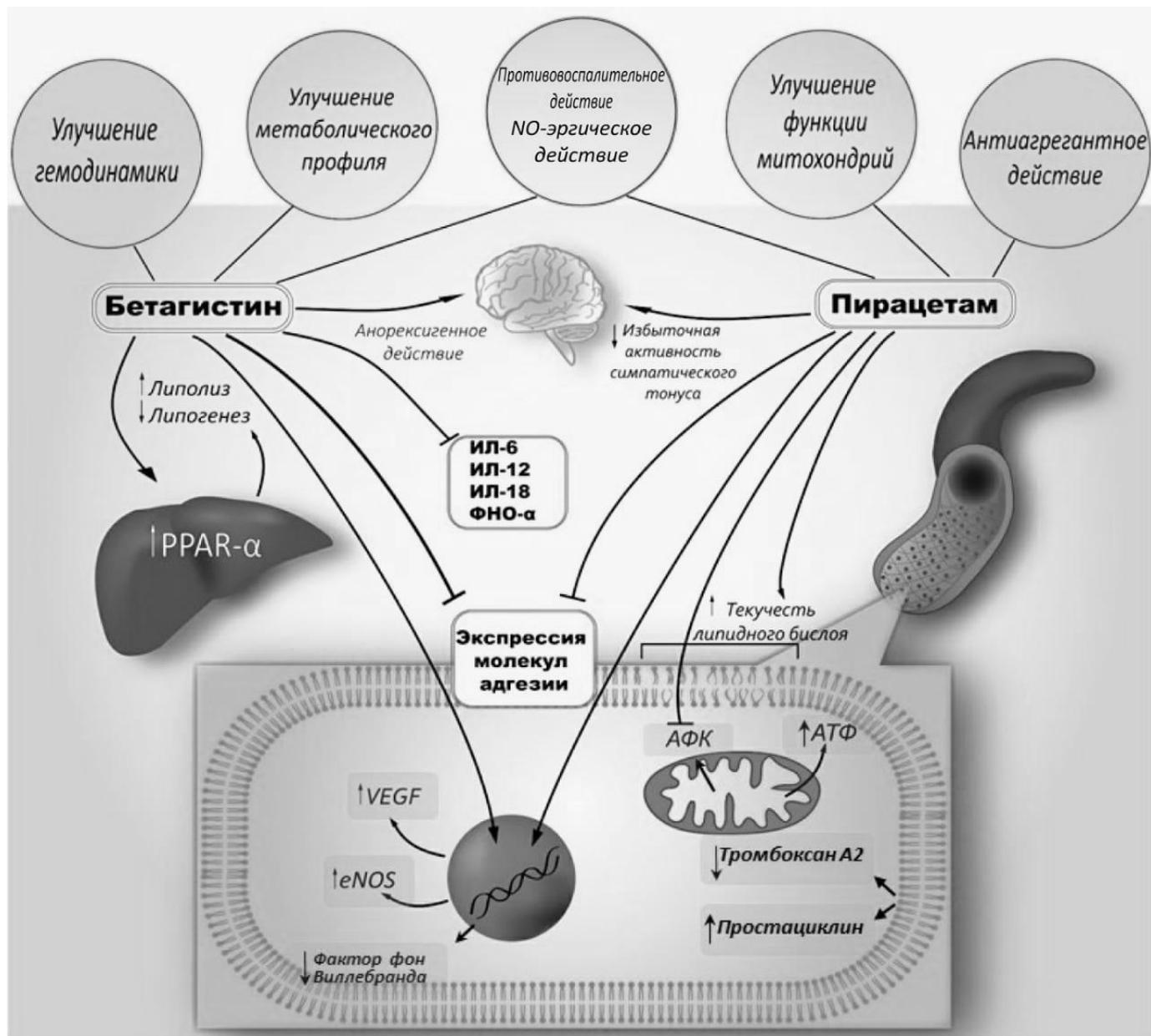


Рис. 2. Потенциальные механизмы эндотелиопротективного действия пирацетама и бетагистина.

*Примечание:* ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИЛ-12 – интерлейкин 12; ИЛ-18 – интерлейкин 18; ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза; АФК – активные формы кислорода; PPAR $\alpha$  – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором-альфа.

Отдельного внимания заслуживают его антиагрегантные свойства, связанные с ингибированием активности тромбоксана А<sub>2</sub>, фактора фон Виллебранда, а также увеличением продукции эндотелием простаглицина [51]. Было показано, что добавление 1,5 мМ пирацетама значительно уменьшает прилипание эритроцитов к эндотелиоцитам *in vitro* [55]. Подобно бетагистину пирацетам снижает экспрессию молекул межклеточной адгезии VCAM-1 и ICAM-1, индуцированную ФНОα (рис. 2) [70].

Позитивное влияние на клеточный гомеостаз связано и с действием пирацетама на цитоплазматическую мембрану. Так, на пожилых животных была продемонстрирована способность пирацетама увеличивать текучесть плазмалеммы [53]. Подобного рода эффекты обуславливают повышение выживаемости клеток и приводят к улучшению функционирования макромолекулярных комплексов.

Таким образом, оба рассмотренных препарата обладают большим спектром потенциальных путей реализации эндотелиопротективного действия, к которым относится улучшение метаболического профиля, положительное влияние на гемодинамику, коррекция митохондриальной дисфункции, снижение провоспалительной активации и тромбогенного потенциала. При этом пирацетам и бетагистин проявляют синергичную активность в их противовоспалительном и NO-эргическом действии.

Накопленный клинический опыт свидетельствует о наличии у пирацетама и бетагистина положительного действия в отношении церебрального кровотока, но их воздействие на периферическую гемодинамику и процессы атеротромбогенеза могут служить предметом дальнейшего изучения. Поиск и изучение средств, улучшающих функцию эндотелия, является важной задачей современной фармакологии [47, 62]. Особого внимания заслуживают средства, которые наряду с лечением основного заболевания, снижают риск возникновения других патологий.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Довгун С.С., Демидова М.А. Частота применения и структура назначения ноотропных препаратов при лечении острого нарушения мозгового кровообращения // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3. – С. 350. [Dovgun S.S., Demidova M.A. Frequency of application and appointment structure nootropnykh of preparations at treatment of sharp violation of brain blood circulation. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; (3): 350 (in Russ.)].
2. Молодавкин Г.М., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Мелетова О.К., Елиава Н.В. Анализ участия ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса в механизме анксиолитического эффекта пирацетама // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 3. – С. 7-9. [Molodavkin G.M., Voronina T.A., Neznamov G.G., Meletova O.K., Eliava N.V. Participation of GABA-benzodiazepine receptor complex in the anxiolytic effect of piracetam. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2006; 69(3): 7-9 (in Russ.)].
3. Северьянова Л.А., Бобынцев И.И., Крюков А.А. Нейропептиды и активные аминокислоты: эффекты на различные виды болевой чувствительности и вызванное болью поведение // Патогенез. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 23-24. [Sever'yanova L.A. Bobyntsev I.I., Kryukov A.A. Neuropeptides and active amino acids: effects on different types of pain sensitivity and pain-induced behavior. *Patogenez*. 2005; 3(1): 23-24 (in Russ.)].
4. Северьянова Л.А., Бобынцев И.И., Ляшев К.Д., Плотников Д.В. Нейропептиды: механизмы влияния на интегративную деятельность мозга // Физиологический журнал имени И.М. Сеченова. – 1995. – Т. 81, № 8. – С. 158-161. [Sever'yanova L.A. Bobyntsev I.I., Lyashev K.D., Plotnikov D.V. Neuropeptides: Mechanisms of Influence on Integrative Activity of the Brain. *Fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 1995; 81(8): 158-161 (in Russ.)].
5. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов: монография. – Волгоград: Изд-во Волгоградского государственного медицинского университета, 2008. – 204 с. [Tyurenkov I.N., Perfilova V.N. Cardiovascular and cardioprotective properties of GABA and its analogues: monograph. – Volgograd: Izd-vo Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta; 2008: 204 (in Russ.)].
6. Della Pepa C., Guidetti G., Eandi M. Betahistine in the treatment of vertiginous syndromes: a meta-analysis // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* – 2006. – Vol. 26, N 4. – P. 208-215.
7. Azuma Y., Shinohara M., Wang P.L., Hidaka A., Ohura K. Histamine inhibits chemotaxis, phagocytosis, superoxide anion production, and the production of TNFalpha and IL-12 by macrophages via H2-receptors // *Int. Immunopharmacol.* – 2001. – Vol. 1, N 9-10. – P. 1867-1875.
8. Barak N., Beck Y., Albeck J.N. Betahistine decreases olanzapine-induced weight gain and somnolence in humans // *Journal of Psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 30, N 3. – P. 237-241. – DOI: 10.1177/0269881115626349.
9. Barak N., Beck Y., Albeck J.N. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Betahistine to Counteract Olanzapine-Associated Weight Gain // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 36, N 3. – P. 253-256. – DOI: 10.1097/JCP.0000000000000489.
10. Barger G., Dale H.H. Ergotoxine and some other constituents of ergot // *Biochem J.* – 1907. – Vol. 2, N 5-6. – P. 240-299.
11. Belcik J.T., Qi Y., Kaufmann B.A., Xie A., Bullens S., Morgan T.K., Bagby S.P., Kolumam G., Kowalski J., Oyer J.A., Bunting S., Lindner J.R. Cardiovascular and systemic microvascular effects of anti-vascular endo-

- thelial growth factor therapy for cancer // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, N 7. – P. 618-625. – DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.053.
12. *Brand M.D., Nicholls D.G.* Assessing mitochondrial dysfunction in cells // *Biochem. J.* – 2011. – Vol. 435, N 2. – P. 297-312. – DOI: 10.1042/BJ20110162.
  13. *Cataldi M., Borriello F., Granata F., Annunziato L., Marone G.* Histamine receptors and antihistamines: from discovery to clinical applications // *Chemical Immunology and Allergy.* – 2014. – Vol. 100. – P. 214-226. – DOI: 10.1159/000358740.
  14. *Chen Z., Tang J., Sun Y.Q., Xie J.* Protective effect of  $\gamma$ -aminobutyric acid on antioxidation function in intestinal mucosa of Wenchang chicken induced by heat stress // *Journal of Animal and Plant Sciences.* – 2013. – Vol. 23, N 6. – P. 1634-1641.
  15. *Dale H.H., Laidlaw P.P.* The physiological action of  $\beta$ -iminazolyethylamine // *J Physiol.* – 1910. – Vol. 41, N 5. – P. 318-344.
  16. *Deng C.* Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 42, N 3. – P. 545-563. – DOI: 10.1016/j.ecl.2013.05.006.
  17. *Denisiuk T.A., Lazareva G.A., Provotorov V.Y.* Lipid distress-syndrome and prospects of its correction by statins // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2017. – Vol. 3, N. 3. – P. 135-156. – DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-135-156.
  18. *Dux E., Joo F.* Effects of histamine on brain capillaries. Fine structural and immunohistochemical studies after intracarotid infusion // *Exp. Brain Res.* – 1982. – Vol. 47, N 2. – P. 252-258.
  19. *Feldberg W., Keogh E.V.* Liberation of histamine from the perfused lung by staphylococcal toxin // *J Physiol.* – 1937. – Vol. 90, N 3. – P. 280-287.
  20. *Feldberg W., O'Connor W.J.* The liberation of histamine from the perfused lung by peptone // *J Physiol.* – 1937. – Vol. 90, N 3. – P. 288-295.
  21. *Fülöp A.K., Földes A., Buzás E., Hegyi K., Miklós I.H., Romics L., Kleiber M., Nagy A., Falus A., Kovács K.J.* Hyperleptinemia, visceral adiposity, and decreased glucose tolerance in mice with a targeted disruption of the histidine decarboxylase gene // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144, N 10. – P. 4306-4314. – DOI: 10.1210/en.2003-0222.
  22. *Gimbrone M.A. Jr., García-Cardena G.* Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis // *Circulation Research.* – 2016. – Vol. 118, N 4. – P. 620-636. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
  23. *Giurgea C.* Pharmacology of integrative activity of the brain. Attempt at nootropic concept in psychopharmacology // *Actual Pharmacol (Paris).* – 1972. – Vol. 25. – P. 115-156.
  24. *Gross P.M., Teasdale G.M., Graham D.I., Angerson W.J., Harper A.M.* Intra-arterial histamine increases blood-brain transport in rats // *Am. J. Physiol.* – 1982. – Vol. 243, N 2. – P. 307-317. – DOI: 10.1152/ajpheart.1982.243.2.H307.
  25. *Hiraga N., Adachi N., Liu K., Nagaro T., Arai T.* Suppression of inflammatory cell recruitment by histamine receptor stimulation in ischemic rat brains // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 557, N 2-3. – P. 236-244. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.11.020.
  26. *Hu W.W., Chen Z.* Role of histamine and its receptors in cerebral ischemia // *ACS Chem Neurosci.* – 2012. – Vol. 3, N 4. – P. 238-247. – DOI: 10.1021/cn200126p.
  27. *Igaz P., Novák I., Lázár E., Horváth B., Héninger E., Falus A.* Bidirectional communication between histamine and cytokines // *Inflammation Res.* – 2001. – Vol. 50, N 3. – P. 123-128. – DOI: 10.1007/s000110050735.
  28. *Irisawa Y., Adachi N., Liu K., Arai T., Nagaro T.* Alleviation of ischemia-induced brain edema by activation of the central histaminergic system in rats // *J. Pharmacol. Sci.* – 2008. – Vol. 108, N 1. – P. 112-123.
  29. *Jansen-Olesen I., Ottosson A., Cantera L., Strunk S., Lassen L.H., Olesen J., Mortensen A., Engel U., Edvinsson L.B.* Role of endothelium and nitric oxide in histamine-induced responses in human cranial arteries and detection of mRNA encoding H1- and H2-receptors by RT-PCR // *J Pharmacol.* – 1997. – Vol. 121, N 1. – P. 41-48. – DOI: 10.1038/sj.bjp.0701097.
  30. *Jørgensen E.A., Vogelsang T.W., Knigge U., Watanabe T., Warberg J., Kjaer A.* Increased susceptibility to diet-induced obesity in histamine-deficient mice // *Neuroendocrinology.* – 2006. – Vol. 83, N 5-6. – P. 289-294. – DOI: 10.1159/000095339.
  31. *Kamran M., Bahrami A., Soltani N., Keshavarz M., Farsi L.* GABA-induced vasorelaxation mediated by nitric oxide and GABAA receptor in non diabetic and streptozotocin-induced diabetic rat vessels // *General Physiology and Biophysics.* – 2013. – Vol. 32, N 1, P. 101-106. – DOI: 10.4149/gpb\_2013013.
  32. *Keil U., Scherping I., Hauptmann S., Schuessel K., Eckert A., Müller W.E.* Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress // *British Journal of Pharmacology.* – 2006. – Vol. 147, N 2. – P. 199-208. – DOI: 10.1038/sj.bjp.0706459.
  33. *Leuner K., Kurz C., Guidetti G., Orgogozo J.M., Müller W.E.* Improved mitochondrial function in brain aging and Alzheimer disease - the new mechanism of action of the old metabolic enhancer piracetam // *Front Neurosci.* – 2010. – Vol. 4. – pii: 44. – DOI: 10.3389/fnins.2010.00044.
  34. *Leurs R., Bakker R.A., Timmerman H., de Esch I.J.* The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2005. – Vol. 4, N 2. – P. 107-120. – DOI: 10.1038/nrd1631.
  35. *Lian J., Huang X.F., Pai N., Deng C.* Preventing olanzapine-induced weight gain using betahistine: a study in a rat model with chronic olanzapine treatment // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, N 8. – DOI: 10.1371/journal.pone.0104160.
  36. *Lian J., Huang X.F., Pai N., Deng C.* Betahistine ameliorates olanzapine-induced weight gain through modulation of histaminergic, NPY and AMPK pathways // *Psychoneuroendocrinology.* – 2014. – Vol. 48. – P. 77-86. – DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.06.010.
  37. *Liu X., Lian J., Hu C.H., Deng C.* Betahistine co-treatment ameliorates dyslipidemia induced by chronic olanzapine treatment in rats through modulation of hepatic AMPK $\alpha$ -SREBP-1 and PPAR $\alpha$ -dependent

- pathways // *Pharmacological Research*. – 2015. – Vol. 100. – P. 36-46. – DOI: 10.1016/j.phrs.2015.07.023.
38. *Lukyanova L.D., Kirova Y.I.* Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia // *Front. Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – P. 320. – DOI: 10.3389/fnins.2015.00320.
  39. *Maccallini C., Mollica A., Amoroso R.* The Positive Regulation of eNOS Signaling by PPAR Agonists in Cardiovascular Diseases // *Am J Cardiovasc Drugs*. – 2017. – Vol. 17, N 4. – P. 273-281. – DOI: 10.1007/s40256-017-0220-9.
  40. *Malmjöf K., Zaragoza F., Golozoubova V., Refsgaard H.H., Cremers T., Raun K., Johansen P.B., Westerink B., Rinvall K.* Influence of a selective histamine H3 receptor antagonist on hypothalamic neural activity, food intake and body weight // *Int J Obes (Lond)*. – 2005. – Vol. 29, N 12. – P. 1402-1412. – DOI: 10.1038/sj.ijo.0803036.
  41. *Malmjöf K., Golozoubova V., Peschke B., Wulff B.S., Refsgaard H.H., Johansen P.B., Cremers T., Rinvall K.* Increase of neuronal histamine in obese rats is associated with decreases in body weight and plasma triglycerides // *Obesity (Silver Spring)*. – 2006. – Vol. 14, N 12. – P. 2154-2162. – DOI: 10.1038/oby.2006.252.
  42. *Margineanu D.G.* A Weird Concept with Unusual Fate: Nootropic Drug // *Revue des Questions Scientifiques*. – 2011. – Vol. 182, N 1. – P. 33-52.
  43. *Marques C., Licks F., Zattoni I., Borges B., de Souza L.E., Marroni C.A., Marroni N.P.* Antioxidant properties of glutamine and its role in VEGFAkt pathways in portal hypertension gastropathy // *World J Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 19, N 28. – P. 4464-4474. – DOI: 10.3748/wjg.v19.i28.4464.
  44. *Marshall I.* Characterization and distribution of histamine H1- and H2-receptors in precapillary vessels // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 1984. – N 6, Suppl. 4. – P. 587-597.
  45. *Masaki T., Chiba S., Yasuda T., Noguchi H., Kakuma T., Watanabe T., Sakata T., Yoshimatsu H.* Involvement of hypothalamic histamine H1-receptor in the regulation of feeding rhythm and obesity // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53, N 9. – P. 2250-2260.
  46. *Masaki T., Yoshimatsu H., Chiba S., Watanabe T., Sakata T.* Central infusion of histamine reduces fat accumulation and up-regulates UCP family in leptin resistant obese mice // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50, N 2. – P. 376-384.
  47. *Molchanova O.V., Pokrovskaya T.G., Povetkin S.V., Reznikov K.M.* Endothelioprotective property of the combination of the thioctic acid and rosuvastatin shown in the endothelial dysfunction models // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Vol. 2, N 1 (2). – P. 9-15.
  48. *Mollet A., Lutz T.A., Meier S., Riediger T., Rushing P.A., Scharrer E.* Histamine H1 receptors mediate the anorectic action of the pancreatic hormone amylin // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2001. – Vol. 281, N 5. – P. 1442-1448.
  49. *Monsalve F.A., Pyarasani R.D., Delgado-Lopez F., Moore-Carrasco R.* Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases // *Mediat. Inflamm.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 549627. – DOI: 10.1155/2013/549627.
  50. *Moreau K.L., Hildreth K.L.* Vascular aging across the menopause transition in healthy women // *Adv Vasc Med*. – 2014. – Vol. 204. – pii. 204390. – DOI:10.1155/2014/204390.
  51. *Moriau M., Crasborn L., Lavenne-Pardonge E., von Frenckell R., Col-Debeys C.* Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. A pharmacodynamic study in normal subjects // *Arzneimittelforschung*. – 1993. – Vol. 43, N 2. – P. 110-118.
  52. *Morimoto T., Yamamoto Y., Yamatodani A.* Brain histamine and feeding behavior // *Behav Brain Res*. – 2001. – Vol. 124, N 2. – P. 145-150.
  53. *Müller W.E., Koch S., Scheuer K., Rostock A., Bartsch R.* Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat, and human brain // *Biochemical Pharmacology*. – 1997. – Vol. 53, N 2. – P. 135-140.
  54. *Nakamura T., Itadani H., Hidaka Y., Ohta M., Tanaka K.* Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH 4 R // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2000. – Vol. 279, N 2. – P. 615-620. – DOI:10.1006/bbrc.2000.4008.
  55. *Nalbandian R.M., Henry R.L., Burek C.L., Diglio C.A., Goldman A.I., Taylor G.W., Hoffman W.H.* Diminished adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium by piracetam // *Am J Hematol*. – 1983. – Vol. 15, N 2. – P. 147-151.
  56. *Navarro S.A., Serafim K.G., Mizokami S.S., Hohmann M.S., Casagrande R., Verri W.A.Jr.* Analgesic activity of piracetam: effect on cytokine production and oxidative stress // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2013. – Vol. 105. – P. 183-192. – DOI: 10.1016/j.pbb.2013.02.018.
  57. *Neves K.B., Rios F.J., van der Mey L., Alves-Lopes R., Cameron A.C., Volpe M., Montezano A.C., Savoia C., Touyz R.M.* VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) Inhibition Induces Cardiovascular Damage via Redox-Sensitive Processes // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 71, N 4. – P. 638-647. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10490
  58. *Oda T., Morikawa N., Saito Y., Masuho Y., Matsumoto S.* Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes // *J Biol Chem*. – 2000. – Vol. 275, N 47. – P. 36781-36786. – DOI: 10.1074/jbc.M006480200.
  59. *Perfilova V.N., O.V. Ostrovskii, V.E. Verovskii Popova T.A., Lebedeva S.A., Dib H.* Effect of Citrocard on functional activity of cardiomyocyte mitochondria during chronic alcohol intoxication // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2007. – Vol. 143, N 3. – P. 341-343.
  60. *Packard K.A., Khan M.M.* Effects of histamine on Th1/Th2 cytokine balance // *Int. Immunopharmacol.* – 2003. – Vol. 3, N 7. – P. 909-920. – DOI: 10.1016/S1567-5769(02)00235-7.
  61. *Popielski L.*  $\beta$ -Imidazolyläthylamin und die Organextrakte Erster Teil:  $\beta$ -Imidazolyl-äthylamin als mächtiger Erreger der Magendrüsen // *Pfluegers Arch*. – 1920. – Vol. 178. – P. 214-236.

62. *Shakhno E.A., Savitskaya T.A., Pokrovskaya T.G., Yakushev V.I., Pokrovskii M.V., Grinshpan D.D.* Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, N 1(2). – P. 30-35.
63. *Spitaler M.M., Hammer A., Malli R., Graier W.F.* Functional analysis of histamine receptor subtypes involved in endothelium-mediated relaxation of the human uterine artery // Clinical and Experimental Pharmacology and physiology. – 2002. – Vol. 29, N 8. – P. 711-716.
64. *Stockburger Kurz C., Koch K.A., Eckert S.H., Leuner K., Müller W.E.* Improvement of mitochondrial function and dynamics by the metabolic enhancer piracetam // Biochem. Soc. Trans. – 2013. – Vol. 41, N 5. – P. 1331-1334. – DOI: 10.1042/BST20130054.
65. *Szewczyk A., Jarmuszkiewicz W., Koziel A., Sobieraj I., Nobik W., Łukasiak A., Skup A., Bednarczyk P., Drabarek B., Dymkowska D., Wrzosek A., Zabłocki K.* Mitochondrial mechanisms of endothelial dysfunction // Pharmacological Reports. – 2015. – Vol. 67, N 4. – P. 1-7. – DOI: 10.1016/j.pharep.2015.04.009
66. *Takahashi H. K., Yoshida A., Iwagaki H., Yoshino T., Itoh H., Morichika T., Yokoyama M., Akagi T., Tanaka N., Mori S., Nishibori M.* Histamine regulation of interleukin-18-initiating cytokine cascade is associated with down-regulation of intercellular adhesion molecule-1 expression in human peripheral blood mononuclear cells // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2002. – Vol. 300, N 1. – P. 227-235.
67. *Tang K.T., Chao Y.H., Chen D.Y., Lim Y.P., Chen Y.M., Li Y.R., Yang D.H., Lin C.C.* Betahistine attenuates murine collagen-induced arthritis by suppressing both inflammatory and Th17 cell responses // International Immunopharmacology. – 2016. – Vol. 39. – P. 236-245. – DOI: 10.1016/j.intimp.2016.07.030.
68. *Tuomisto L., Yamatodani A., Jolkkonen J., Sainio E.L., Airaksinen M.M.* Inhibition of brain histamine synthesis increases food intake and attenuates vasopressin response to salt loading in rats // Methods Find Exp Clin Pharmacol. – 1994. – Vol. 16, N 5. – P. 355-359.
69. *Tuncer S., Ayhan S., Findikcioglu K., Ergun H., Tuncer I.* Effect of systemic piracetam treatment on flap survival and vascular endothelial growth factor expression after ischemia-reperfusion injury // Journal of Reconstructive Microsurgery. – 2011. – Vol. 27, N 7. – P. 409-417. – DOI: 10.1055/s-0031-1281523.
70. *Vastag M., Skopál J., Voko Z., Csonka E., Nagy Z.* Expression of membrane-bound and soluble cell adhesion molecules by human brain microvessel endothelial cells // Microvasc Res. – 1999. – Vol. 57, N 1. – P. 52-60. – DOI: 10.1006/mvre.1998.2115.

## ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ СИСТЕМЫ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ И ЕЕ ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

© *Гайворонский И.В.<sup>1,2</sup>, Котиев Б.Н.<sup>2</sup>, Коваленко Н.А.<sup>2</sup>, Лазаренко В.А.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Кафедра морфологии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Кафедра нормальной анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург; <sup>3</sup> Кафедра хирургических болезней ФПО Курского государственного

медицинского университета, Курск

E-mail: [dr.kovalenkon@gmail.com](mailto:dr.kovalenkon@gmail.com)

Изменения уровня и варианта формирования воротной вены могут вызвать затруднения во время диагностических и хирургических процедур. Изучены и проанализированы поствитальный материал взрослых людей и архивные данные МСКТА живота для определения вариантной анатомии корней и притоков воротной вены, ее морфометрических характеристик, уровня, формирования, прикладного значения в хирургии. Воротная вена преимущественно формировалась на уровне L2 позвонка. В 72,3% случаев нижняя брыжеечная сливалась с селезеночной веной. Вариант впадения нижней брыжеечной вены в верхнюю брыжеечную вену был обнаружен в 22,3% случаев. Конфлюенс трех вен – в 4,7% случаев. Также встретился 1 случай формирования воротной вены за счет верхней брыжеечной, нижней брыжеечной, селезеночной и левой ободочной вен (0,7%). Полученные результаты могут использоваться для выявления и интерпретации топографо-анатомических вариаций на дооперационном этапе и имеют важное прикладное значение в хирургии верхнего этажа полости брюшины.

**Ключевые слова:** воротная вена, портальная система, брыжеечные вены, хирургическая анатомия сосудов, селезеночная вена, конфлюенс воротной вены, атипичные варианты.

## VARIANT ANATOMY OF MAIN VESSELS OF THE PORTAL SYSTEM AND ITS PRACTICAL IMPLICATION

*Gajvoronsky I.V.<sup>1,2</sup>, Kotiv B.N.<sup>2</sup>, Kovalenko N.A.<sup>2</sup>, Lazarenko V.A.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Department of Morphology of St. Petersburg State University, St. Petersburg;

<sup>2</sup> Department of General Anatomy of S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg;

<sup>3</sup> Department of Surgical Diseases of FPE of Kursk State Medical University, Kursk

Changes in the level and variant of portal vein formation can cause difficulties during diagnostic and surgical procedures. The cadaveric material of adults and archival data of the multidetector row spiral CT of the abdomen were studied and analyzed to determine the variant anatomy of the roots and inflows of the portal vein, its morphometric characteristics, level, formation and its application value in surgery. The portal vein was predominantly formed at the level of the L2 vertebra. In 72.3% of cases the inferior mesenteric merged with the splenic vein. The incidence of confluence of inferior mesenteric vein with superior mesenteric vein was found in 22.3% of cases. Confluence of three veins was revealed in 4.7% of cases. Also there was 1 case of forming the portal vein due to the superior mesenteric, inferior mesenteric, splenic and left colic veins (0.7%). The obtained results can be used for revealing and interpreting topographic and anatomical variations at the preoperative stage and are of great practical importance in the surgery of the upper floor of the peritoneal cavity.

**Keywords:** portal vein, portal system, mesenteric veins, surgical vascular anatomy, splenic vein, confluence of portal vein, atypical patterns.

Глубокое понимание вариантов формирования воротной вены, знание архитектоники ее корней и притоков может иметь первостепенную роль для хирургов, выполняющих операции на поджелудочной железе, желудке, двенадцатиперстной кишке и печени. Их необходимо учитывать при создании портокавального анастомоза, чрескожных гепатобилиарных вмешательств и сложных хирургических резекциях, в бариатрической хирургии, а также при выполнении интервенционных радиологических манипуляций и интерпретации полученных изображений, что подчеркивает важность обширных анатомических знаний на дооперационном этапе [3, 18].

Сложные процедуры в абдоминальной хирур-

гии могут быть хорошо спланированы до фактической операции с помощью прекурсорной визуализации. В последние годы развитие многофазной спиральной компьютерно-томографической ангиографии (МСКТА) привело к значительному продвижению в клинической диагностике, а также к использованию в хирургическом и интервенционном лечении абдоминальных заболеваний. Венозные вариации и аномалии обычно обнаруживаются при рутинных исследованиях с использованием неинвазивных методов визуализации. Благодаря совершенствованию МСКТА, а также разработкам в области компьютерных технологий стало возможным создание трехмерных визуализаций с использованием проекции макси-

мальной интенсивности (MIP), мультипланарной реконструкции (MPR) и объемного рендеринга (VR), позволяющих детально отображать венозные структуры [15].

Классически воротная вена формируется в результате слияния верхней брыжеечной вены (ВБВ), спутника одноименной артерии с вертикальным восходящим направлением, с общим венозным стволом горизонтального направления, образованным соединением селезеночной вены (СВ) с нижней брыжеечной веной (НБВ) [24].

Воротная вена начинается на уровне верхней границы L<sub>2</sub> позвонка, иногда на уровне тела L<sub>1</sub> позвонка, парамедиально справа от позвоночного столба, спереди от нижней полой вены и проходит вверх и немного вправо позади шейки поджелудочной железы и верхней части двенадцатиперстной кишки. Ее длина составляет 6-8 см, а диаметр 1-2 см. Притоками ВВ являются левая желудочная, правая желудочная, околопупочная, предпривратниковая и пузырьная вены. Она принимает кровь от поддиафрагмальной части пищевода, желудка, поджелудочной железы, селезенки, тонкой и толстой кишки, за исключением нижней части прямой кишки [2, 3, 4].

Атипичные варианты архитектоники ВВ встречаются у 20-35% людей [12]. Большинство этих вариантов формирования ВВ связано с различным впадением НБВ. Классически НБВ впадает в СВ, но также она может впадать в ВБВ, либо в конfluence ВВ [23, 24]. Пренебрежение знаниями об этих вариантах может привести к серьезным осложнениям, тогда как их предвидение способствует пониманию периоперационных осложнений, которые могут повлиять на результат лечения пациента.

Учитывая вышеописанные фундаментальное, хирургическое и радиологическое значения вариантной анатомии ВВ возникла необходимость в углубленном изучении ее морфологических и топографо-анатомических особенностей.

Целью настоящего исследования явилось изучение вариантов формирования воротной вены и морфометрических характеристик ее корней и ствола.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 48 небальзамированных органокомплексах трупов взрослых людей с известным полом (31 мужчина и 17 женщин) с помощью препарирования, морфометрии и рентгенографии.

Предварительно на органокомплексах брюшной полости проводили инъекцию системы воротной вены затвердевающей двухкомпонентной

силиконовой композицией, окрашенной в синий цвет, в объеме 150 мл. С этой целью выделяли воротную вену, в просвет сосуда ретроградно устанавливали канюлю, вводили раствор для промывания (NaCl 0,9% – 250 мл, гепарин 5000 ЕД/мл 5 мл). На 22 органокомплексах в такую же композицию добавляли рентгеноконтрастное вещество (порошкообразный свинцовый сурик). Рентгеновские снимки выполнялись на портативном микрофокусном рентгеновском аппарате «ПАРДУС-У».

Длину ВВ измеряли с помощью специального штангенциркуля в следующих точках: проксимально – угол, образованный на стыке корней ВВ; дистально – угол, сформированный делением ВВ в воротах печени, а диаметр ВВ – в середине между проксимальной и дистальной точками.

Исследования на поствитальном материале были проведены на учебной базе кафедры нормальной анатомии, ретроспективный анализ за последние 5 лет архивных данных диагностических МСКТА брюшной полости – на кафедре рентгенологии и радиологии (с курсом ультразвуковой диагностики) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Было зарегистрировано 100 исследований пациентов с известным полом в возрасте от 35 до 88 лет. Критерии включения были следующими: качество изображений органов и структур брюшной полости было диагностическим; отсутствие внутри- или внепеченочных поражений, влияющих на визуализацию анатомии ВВ. Исключались исследования пациентов, перенесших процедуру Уиппла, панкреатэктомию, колэктомию, обширную резекцию кишки, спленэктомию или иные операции и патологии, которые нарушали венозный отток.

МСКТА были выполнены на 16-срезовом компьютерном томографе КТ (Aquilion 16, Toshiba, Япония) в портальной венозной фазе через 90 секунд после инъекции 80-120 мл контрастного вещества Ультравист (Ultravist, Bayer Schering Pharma, Германия). Для сканирования использовался следующий протокол: напряжение на трубке было 120 кВ, ток трубки приемника составлял 300 мА. Анализ МСКТА-изображений мезентерико-портальной зоны проводили в осевых, корональных, аксиальных, а также трехмерных реконструкциях с использованием постобработки на рабочей станции Radiant (Medixant, Польша).

При этом оценивали варианты формирования ствола ВВ, его длину и диаметр на уровне середины длины, вариант угла с сагиттальной плоскостью, а также уровень формирования по отношению к поджелудочной железе.

Статистическая обработка цифровых данных производилась с помощью прикладной програм-

мы Microsoft Excel 15.0. Определяли средние значения и средние квадратичные отклонения.

На выполнение исследования получено разрешение независимого этического комитета ФБГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ № 199 от 19.12.2017 г.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выделено 4 варианта формирования ствола ВВ: 1 – слияние ВБВ с общим стволом СВ и НБВ; 2 – слияние СВ с общим стволом ВБВ и НБВ;

3 – слияние ВБВ, СВ и НБВ; 4 – слияние ВБВ, СВ, НБВ и левой ободочной вены (рис. 1). Эти варианты встретились в 72,3%, 22,3%, 4,7%, 0,7% наблюдений соответственно.

Морфометрические характеристики ствола и основных корней ВВ представлены в таблице 1.

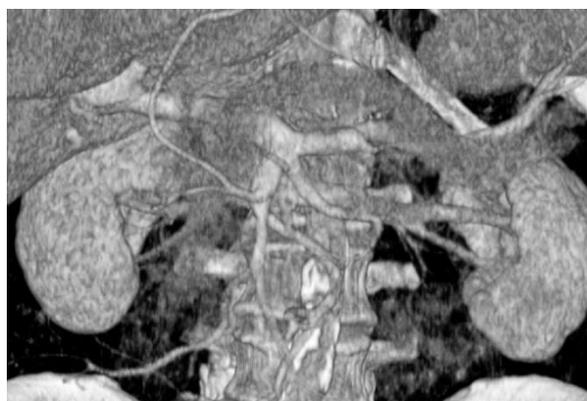
Большая часть ствола воротной вены располагалась в составе печечно-двенадцатиперстной связки позади общего желчного протока, меньший сегмент воротной вены – позади головки поджелудочной железы. В 72,3% наблюдениях конfluence находился позади перешейка поджелудочной железы. В 18,9% наблюдениях имело место слияние корней ВВ на уровне верхнего



а



б



в



г

Рис. 1. Варианты формирования воротной вены по данным трехмерных реконструкций МСКТА: а – слияние ВБВ с общим стволом СВ и НБВ; б – слияние СВ с общим стволом ВБВ и НБВ; в – конfluence ВБВ, СВ и НБВ; 4 – слияние ВБВ, СВ, НБВ и левой ободочной вены.

Таблица 1

Морфометрические показатели ствола воротной вены и его корней

Исследуемый сосуд	D, мм			L, мм			C <sub>v</sub>	
	min	max	M±m	min	max	M±m	D	L
Ствол ВВ	8	20	12,5±2,4	34,1	84	64,7±11,1	0,13	0,18
СВ	4,4	12	8,3±1,7	78,6	187	117,5±21,4	0,22	0,11
ВБВ	6,4	14,5	9,4±1,7	77,4	136,7	107,4±12,3	0,18	0,11
НБВ	2	8,2	5,4±1,1	97,7	168,7	139,4±19,2	0,21	0,14

края поджелудочной железы и в 8,8% – на уровне нижнего края поджелудочной железы. Во всех наблюдениях конfluence воротной вены, образованный слиянием ее корней, располагался в борозде на задней поверхности головки поджелудочной железы и с трех сторон был окружен ее тканью. Глубина борозды достигала 3-4 мм.

Классическое формирование ВВ на уровне нижнего края L<sub>1</sub> наблюдалось в 68% наблюдений. В 20% ВВ формировалась на уровне L<sub>2</sub>, в 10% на уровне межпозвоночного диска между L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub> и в 2% на уровне T<sub>12</sub> позвонка.

Также оценивался угол, образованный осью ствола ВВ и срединной сагиттальной плоскостью. В 58% наблюдений этот угол составлял 31-60° с сагиттальной плоскостью, в 2% – 10-30°, то есть ствол ВВ располагался почти вертикально, и в 40% – 61-90°, то есть ствол ВВ располагался почти горизонтально.

Нами были четко визуализированы следующие притоки ВВ: пузырьная, верхняя задняя поджелудочно-двенадцатиперстная, левая желудочная, правая желудочная, предпривратниковая и околопупочные вены. Следует отметить, что притоки ВВ обладают выраженной вариабельностью мест и уровня впадения в ствол ВВ. Учитывая, что данный вопрос заслуживает отдельного глубокого изучения, мы специально не останавливались на оценке их форм и архитектоники в этой статье.

Результаты нашего исследования показали, что формирование ВВ преимущественно происходит на уровне позвонка L<sub>1</sub>, в отличии от результатов других авторов. В работах Н. Kaur et al. [14] и А.А. Шалимова [7] ВВ преимущественно начиналась на уровне позвонка L<sub>2</sub>. Это

может быть обусловлено использованием прижизненного метода визуализации, а также большей выборкой в нашей работе.

Информация о морфометрических характеристиках ствола ВВ и его корней также сильно различается. В таблице 2 представлены данные D. Sztika et al. [24], Н. Kaur et al. [14], N.A. Michels [18], P. Krumm et al. [16], выполненные на большом по объему материале.

Сравнительный анализ данных литературы и результатов собственного исследования, представленных в таблице 1, свидетельствует о существенных различиях как длины ствола, так и диаметра ВВ и ее корней. Это обусловлено широким диапазоном вариантной анатомии исследуемых сосудов.

Также D. Sztika et al. [24] изучали возможные варианты значений угла, образованного ВВ с вертикальной плоскостью, и выделили три варианта: наклоненный, ВВ образует угол 45° с вертикалью; вертикальный, ВВ образует угол 10-30°, и горизонтальный, ВВ образует угол 75-80°. Преимущественно встречались наклоненный и горизонтальный варианты, что не противоречит результатам в нашей работе.

В таблице 3 продемонстрированы возможные варианты формирования ствола ВВ, по результатам исследований зарубежных авторов, полученных как на поствитальном материале, так и прижизненно. Вариант конfluence ВВ, сформированного слиянием трех корней, в литературе встречается чаще, чем в нашем исследовании, что может быть связано с меньшей выборкой у других авторов.

Таблица 2

Морфометрические показатели ствола воротной вены и его корней по данным литературы

	ВВ		СВ		ВВВ	НВВ
	L, мм	D, мм	L, мм	D, мм	D, мм	D, мм
Sztika D. et al.	65	22	119	7,4		
Kaur H. et al.	62,9 (38-80)	16,8 (8-18)				
Michels N.A.	80-100	8-14				
Krumm P. et al.		14,8		10,2	12	5

Таблица 3

Варианты формирования ствола воротной вены по данным зарубежных авторов

	ВВВ+ (СВ+НВВ)	СВ+ (НВВ+ВВВ)	СВ+НВВ+ВВВ	Другие
Kaur H. et al.	90%		10%	
Munguti J. et al.	35,7%	38,1%	26,2%	
Papadopoulos N.J.		24%		
Purcell H.K. et al.	28%	53%	3%	16%
Raut R. et al.	30%	22,5%	32,5%	15%
Krumm P. et al.	37,6%	19,2%	28,8%	14,4%

Следует отметить, что в исследовании, проведенном P. Papavasiliou et al. [21], в 5,3% случаев отсутствовал ствол ВБВ. А.Е. Леонович [6] описал случай, когда расширенные СВ и ВБВ сливались в достаточно широкий, но короткий общий ствол, который впадал в нижнюю полую вену, формируя врожденный портокавальный шунт. J.S. Zhang et al. [25] описали удвоение ВВ, а также вариант предуденальной ВВ. Авторы указывают, что данный вариант может приводить к кишечной непроходимости, в результате внешнего сдавления двенадцатиперстной кишки [11]. Существуют и другие атипичные варианты формирования ВВ, обычно существующие бессимптомно, но требующие точной дооперационной диагностики для предупреждения ятрогенных ошибок [10, 13, 16, 18]. Важно подчеркнуть, что в основе большинства вариаций лежат генетические, метаболические и гемодинамические факторы эмбриогенеза [12, 10].

Прикладное клиническое значение вариантной анатомии ВВ включает в себя возможность предоперационного определения архитектоники, топографо-анатомических и морфометрических характеристик, выполнения технически сложных реконструктивных операций, а также выбор потенциальных доноров при трансплантации печени, что позволяет минимизировать вероятность послеоперационных осложнений. В случае атипичного конfluence ВВ может быть затруднено выполнение запланированной операции портокавального или спленоренального шунтирования, а также потребуются использование одного из его корней или притоков – НБВ или левой желудочной-сальниковой вены вместо СВ [13].

Врастание опухоли в ВВ и (или) ВБВ перестало быть непреодолимым препятствием для операции с момента появления в хирургической практике метода резекции en bloc, а результаты такого рода вмешательств оказались не хуже стандартных [1, 2]. Резекция одного из этих сосудов является достаточно рутинной, однако поражение зоны конfluence вызывает ряд проблем, таких как препятствие для мобилизации опухоли и забрюшинной мягкотканной диссекции. Прямая реконструкция ВВ и ВБВ с перевязкой СВ обычно приводит к развитию левосторонней сегментарной портальной гипертензии с угрозой желудочного кровотечения, при этом сохранение кровотока по селезеночной вене является технически сложным, чревато ее тромбозом и содержит ряд других нерешенных проблем [13].

Послеоперационные осложнения со стороны мезентерико-портальной системы, в частности, острый обширный тромбоз ВВ или ВБВ, могут приводить к системной гипотензии, ишемии кишечника, некрозу и даже к летальному исходу [17]. Однако современные литературные данные о травмах внутренних органов свидетель-

ствуют о том, что лигирование ВБВ, даже в остром состоянии, иногда может быть выполнено без катастрофических результатов [8]. Предоперационное неинвазивное выявление вариантной анатомии ВВ с помощью МСКТА позволяет спланировать оптимальную хирургическую тактику и минимизировать послеоперационные осложнения.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Самыми распространенными вариантами формирования ствола ВВ являются слияние ВБВ и селезеночно-брыжеечного ствола (72,3%) и образование ствола ВВ путем слияния СВ со стволом ВБВ и НБВ (22,3%). Проведенное исследование свидетельствует о высокой частоте атипичных вариантов формирования ВВ, отличных от классического, что следует учитывать при планировании оперативных вмешательств.

2. Количественные значения длины и диаметра ствола ВВ и ее корней согласно коэффициенту вариации, составляющего менее 33% для всех групп, однородны, что говорит о близости нахождения их к среднему значению. Однако несмотря на уровень однородности, для большинства показателей степень рассеивания данных средняя, а для показателей диаметра СВ (22%) и НБВ (21%) – значительная, т.е. морфометрические характеристики корней и ствола ВВ обладают широким диапазоном вариантной анатомии.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гайворонский И.В., Лазаренко В.А., Сузов Д.А., Ничипорук Г.И., Сотников А.С. Экспериментальное обоснование расширенной гастропанкреатодуоденальной резекции с одновременной коррекцией портального кровотока // Курский научно-практический вестник человек и его здоровье. – 2011. – Т. 4. – С. 16-23. [Gayvoronskiy I.V., Lazarenko V.A., Surov D.A., Nichiporuk G.I., Sotnikov A.S. Experimental substantiation of gastropancreatoduodenal excision with simultaneous correction of portal blood flow. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2011; 4: 16-23 (in Russ.).]
2. Гайворонский И.В., Лазаренко В.А., Сотников А.С., Ничипорук Г.И., Сузов Д.А. Воротная вена: клиническая анатомия, острая окклюзия и способы хирургической коррекции портального кровотока / под ред. И.В. Гайворонского, В.А. Лазаренко, А.С. Сотникова, Г.И. Ничипорука, Д.А. Сузова – Белгород: Белгор. обл. тип., 2014. – 204 с. [Gayvoronskiy I.V., Lazarenko V.A., Sotnikov A.S., Nichiporuk G.I., Surov D.A. Gate vein: clinical anatomy, acute occlusion and methods of surgical correction of portal blood flow. I.V. Gayvoronskiy, V.A. Lazarenko, A.S. Sotnikov, G.I. Nichiporuk, D.A. Surov, editors – Belgorod: Belgor. obl. tip.; 2014: 204 (in Russ.).]
3. Коваленко Н.А., Гайворонский И.В., Котив Б.Н., Баховадинова Ш.Б., Кантемиров В.В., Новицкая Н.Ю. Клиническое значение вариантной ана-

- томии левой желудочной вены // MEDLINE.RU. Российский биомедицинский журнал. – 2018. – Т. 19. – С. 103-116. [Kovalenko N.A., Gaivoronskiy I.V., Kotiv B.N., Bahovadinova Sh.B., Kantemirov V.V., Novickaja N.Ju. Clinical significance of variant anatomy of the left gastric vein. MEDLINE.RU. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal. 2018; 19: 103-116 (in Russ.)].
4. Коваленко Н.А., Гайворонский И.В., Котив Б.Н., Тягун В.С., Новицкая Н.Ю. Вариантная анатомия воротной вены и ее прикладное значение в хирургии // MEDLINE.RU. Российский биомедицинский журнал. – 2018. – Т. 19. – С. 182-208. [Kovalenko N.A., Gaivoronskiy I.V., Kotiv B.N., Tyagun V.S., Novickaja N.Ju. Variant anatomy of portal vein and its practical implication. MEDLINE.RU. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal. 2018; 19: 182-208 (in Russ.)].
  5. Колсанов А.В., Манукян А.А., Зельтер П.М., Чаплыгин С.С., Звонарева З.Н. Вариантная анатомия воротной вены по данным компьютерной томографии // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 31-36. [Kolsanov A.V., Manukyuan A.A., Zel'ter P.M., Chaplygin S.S., Zvonareva Z.N. Variant anatomy of the portal vein according to computed tomography. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2017; 6(4): 31-36 (in Russ.)].
  6. Леонович А.Е., Соколова И.А., Лемешко З.А., Маевская М.В. Редкое наблюдение: врожденная аномалия развития воротной вены, сочетающаяся с aberrантными сосудами левой почки и дефектом межжелудочковой перегородки // Медицинская визуализация. – 2005. – № 6. – С. 68-70. [Leonovich A.E., Sokolina I.A., Lemeshko Z.A., Maevskaya M.V. Rare Case Report: Congenital Portal Vein Anomaly Combined with Left Kidney Aberrant Vessels and Ventricular Septal Defect. Meditsinskaya vizualizatsiya. 2005; (6): 68-70 (in Russ.)].
  7. Шалимов А.А., Калита Н.Я., Котенко О.Г. Портальная гемодинамика у больных с варикозным расширением вен пищевода и желудка при циррозе печени // Журн. АМН України. – 1999. – Т. 5, № 2. – С. 263-273. [Shalimov A.A., Kalita N.Ya., Kottenko O.G. Portal hemodynamics in patients with varicose veins of the esophagus and stomach with cirrhosis. Zhurnal AMN Ukraini. 1999; 5(2): 263-273 (in Russ.)].
  8. Alexander W.F., Purcell H.K. Variations in the portal system of veins // Anat. Rec. – 1952. – Vol. 109. – P. 261-262.
  9. Chevrel J.P. Anatomie clinique: le tronc. – Paris : Springer Verlag, 1995. – 622 p.
  10. Chitra P.S., Maheshwari K., Anandhi V. Prepancreatic formation of portal vein associated with prepancreatic superior mesenteric artery and splenic vein // International Journal of Anatomical Variations. – 2014. – Vol. 7. – P. 35-36.
  11. Choi S.O., Park W.H. Preduodenal portal vein: a cause of prenatally diagnosed duodenal obstruction // J. Pediatr. Surg. – 1995. – Vol. 30, N 10. – P. 1521-1522. – DOI: 10.1016/0022-3468(95)90430-1.
  12. Covey A.M., Brody L.A., Getrajdman G.I., Sofocleous C.T., Brown K.T. Incidence, patterns, and clinical relevance of variant portal vein anatomy // AJR Am. J. Roentgenol. – 2004. – Vol. 183, N 4. – P. 1055-1064. – DOI: 10.2214/ajr.183.4.1831055.
  13. Evans D.B., Lee J.E., Leach S.D., Fuhrman G.M., Cusack J.C.Jr., Rich T.A. Vascular resection and intraoperative radiation therapy during pancreaticoduodenectomy: rationale and technique // Adv. Surg. – 1996. – Vol. 29. – P. 235-262.
  14. Kaur H., Singh M., Bajaj A.S. A cadaveric study of morphology of portal vein with its clinical importance // Med J DY Patil Univ. – 2016. – Vol. 9, N 3. – P. 336-340. – DOI: 10.4103/0975-2870.182504.
  15. Koç Z., Oğuzkurt L., Uluşan S. Portal vein variations: clinical implications and frequencies in routine abdominal multidetector CT // Diagn. Intervent. Radiol. – 2007. – Vol. 13, N 2. – P. 75-80.
  16. Krumm P., Schraml C., Bretschneider C., Seeger A., Klumpp B., Kramer U., Claussen C.D., Miller S. Depiction of variants of the portal confluence venous system using multidetector row CT: analysis of 916 cases // Rofo. – 2011. – Vol. 183, N 12. – P. 1123-1129. – DOI: 10.1055/s-0031-1281745.
  17. Kumar S., Sarr M.G., Kamath P.S. Mesenteric venous thrombosis // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345, N 23. – P. 1683-1688. – DOI: 10.1056/NEJMra010076.
  18. Michels N.A. Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs. In: Observations on blood supply of the liver and the gall bladder. – England : Pitman Medical Publishing Company Limited, 1955. – P. 150-152.
  19. Munguti J., Sammy M., Cheruiyot I., Kariuki B., Olabu B. Pattern and position of portal vein formation in a kenyan population // MOJ Anat. & Physiol. – 2017. – Vol. 3, N 3. – ID 00093. – DOI: 10.15406/mojap.2017.03.00093.
  20. Papadopoulos N.J. Stereotactic patterns of the extrahepatic portal venous system // Anat. Clin. – 1981. – Vol. 3. – P. 143-148.
  21. Papavasiliou P., Arrangoiz R., Zhu F., Chun Y.S., Edwards K., Hoffman J.P. The anatomic course of the first jejunal branch of the superior mesenteric vein in relation to the superior mesenteric artery // Int. J. Surg. Oncol. – 2012. – Vol. 2012. – ID 538769. – DOI: 10.1155/2012/538769.
  22. Purcell H.K., Connor J.J., Alexander W.F., Scully N.M. Observations on the major radicles of the extrahepatic portal systems // AMA Arch. Surg. – 1951. – Vol. 62, N 5. – P. 670-677.
  23. Raut R., Bahetee B. Study of variations in the formation of portal vein // Sch. J. App. Med. Sci. – 2015. – Vol. 3. – P. 1370-1375.
  24. Sztika D., Zăhoi D.E., Motoc A., Farca Ureche M., Dăescu E. Anatomical variations of the hepatic portal vein associated with incomplete celiac trunk // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2011. – Vol. 52, N 2. – P. 695-698.
  25. Zhang J.S., Wang Y.P., Wang M.Q., Yang L., Xing C.C., Yu M., Cui Z. Diagnosis of an accessory portal vein and its clinical implications for portosystemic shunts // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 1996. – Vol. 19, N 4. – P. 239-241.

## НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

© *Бонь Е.И., Максимович Н.Е.*

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

E-mail: [e\\_bon@list.ru](mailto:e_bon@list.ru)

Изучение патологии головного мозга при экспериментальной ишемии обуславливает потребность в адекватных способах оценки возникающего у лабораторных животных неврологического дефицита, включающего сенсомоторные и поведенческие нарушения. Целью работы явилось сравнительное изучение двигательных и поведенческих нарушений у крыс с частичной и субтотальной церебральной ишемией. Для избегания высокой летальности животных с субтотальной ишемией головного мозга при одномоментной перевязке общих сонных артерий использовали авторскую модель ступенчатой (с перерывом 7 суток) перевязки общих сонных артерий. Изучение состояния сенсомоторных и двигательных функций осуществляли в тестах «открытое поле», «мышечная сила», «плавательная проба». Крысы с церебральной ишемией в обеих моделях обладали меньшей мышечной силой, были менее устойчивы к гипоксии нагрузки (в плавательной пробе), проявляли меньшую двигательную и эмоциональную активность. У животных с субтотальной церебральной ишемией, моделируемой ступенчатым способом, наблюдались более выраженные сенсомоторные и поведенческие нарушения по сравнению с крысами, которым моделировали частичную церебральную ишемию.

**Ключевые слова:** церебральная ишемия, сенсомоторные и поведенческие нарушения, крысы.

### CHARACTERISTICS OF SENSMOTOR AND BEHAVIORAL DISORDERS IN EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA

*Bon E.I., Maksimovich N.E.*

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Studies of the pathology of the brain in experimental ischemia necessitate adequate methods of assessing the neurological deficit that occurs in laboratory animals, including sensory and behavioral disorders. The purpose of the research was a comparative study of motor and behavioral disorders in rats with partial and incomplete experimental cerebral ischemia. To avoid high mortality of animals with subtotal cerebral ischemia, the author's model of a stepwise (with a break of 7 days) dressing of common carotid arteries was used for simultaneous bandaging of common carotid arteries. The study of the state of sensomotor and motor functions was carried out in the "open field" test, "muscle strength" test, "swimming test". It was found that rats after experimental cerebral ischemia had less muscle strength, were less resistant to hypoxia, and showed less motor and emotional activity. In animals with incomplete cerebral ischemia, more pronounced sensomotor and behavioral disorders were observed as compared to rats with the modeled partial cerebral ischemia and, especially, as compared to control animals.

**Keywords:** cerebral ischemia, sensomotor and behavioral disorders, rats.

Ишемические поражения головного мозга лидируют в качестве основной причины его патологии (85% всех инсультов обусловлено ишемией головного мозга) и как одна из причин смертности (около 6 миллионов человек в мире ежегодно) и утраты трудоспособности [21]. Даже кратковременная ишемия головного мозга (ИГМ) ведет к глубоким повреждениям нервной ткани по причине недостаточной оксигенации нейронов, снижения энергообразования, нарушения транспорта потенциал-определяющих ионов, изменения кислотно-основного состояния, эксцитотоксичности, окислительного стресса и апоптоза [7, 11, 13, 14, 15, 18, 23].

Целесообразность изучения патологии головного мозга при экспериментальной ишемии обуславливает потребность в адекватных способах оценки возникающего у лабораторных животных неврологического дефицита, включающего сенсомоторные и поведенческие нарушения. Для

изучения степени сенсомоторных и поведенческих расстройств у взрослых животных может быть использован ряд методов: плавательная проба, тест оценки модифицированных показателей глубины неврологического дефицита, тест «мышечная сила», тест «открытое поле» [4].

Имеются данные литературы о результатах изучения сенсомоторных и поведенческих нарушений на разных моделях ИГМ [6, 8, 9, 10], однако эти данные не систематизированы, в сравнительном аспекте не изучены.

Существует ряд способов моделирования экспериментальной церебральной ишемии. Фокальную ишемию воспроизводят путем филаментной окклюзии средней мозговой артерии (СМА), перевязки или коагуляции СМА и сонных артерий (СА) в различных модификациях (транзиторная и перманентная фокальная ишемия), эмболизации СМА, фототромбоза (с бенгальским розовым), вазоспастической окклюзии отдельного сосуда

(апликация эндотелина-1). Тотальную (глобальную) церебральную ишемию у крыс моделируют окклюзией четырех магистральных артерий (двух вертебральных и двух внутренних сонных), экстракраниальной окклюзией сосудов, кровоснабжающих головной мозг (плечевого ствола, левой подключичной артерии и левой общей сонной артерии (ОСА)), а также путем декапитации, остановки сердца или окклюзии аорты и поллой вены [12].

Наиболее часто для изучения последствий ишемии на головной мозг используются модели частичной и субтотальной ишемии путем перевязки одной из ОСА – частичная ИГМ или обеих ОСА – субтотальная ИГМ. Односторонняя перевязка ОСА приводит лишь к снижению кровоснабжения головного мозга вследствие наличия у крыс замкнутого виллизиева круга. Одномоментная двусторонняя перевязка ОСА (субтотальная ИГМ), несущих до 90% крови к головному мозгу, приводит к нарушению кровообращения в бассейне внутренней СА и СМА, а летальность животных при двусторонней перевязке ОСА, по сведениям различных авторов, достигает 60-70% [20].

В литературе, посвященной исследованию последствий церебральной ишемии, указывается на ряд сенсомоторных нарушений, в том числе снижение двигательной активности при подвешивании животного за хвост, ходьбе по кругу на горизонтальной плоскости, дискоординация движений при хождении по балке, снижение выраженности безусловных рефлексов, неспособность животного ориентироваться в части пространства (неглект). Локальное ишемическое повреждение передних отделов лобной коры головного мозга крыс приводит к нарушению выработки, сохранения и воспроизведения условных рефлексов, а повреждение задних отделов лобной коры сопровождается потерей способности к правильной ориентировке в Т-образном лабиринте [8, 9, 10].

Целью работы явилось сравнительное изучение двигательных и поведенческих нарушений у крыс с частичной и субтотальной экспериментальной ИГМ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 30 самках беспородных белых крыс массой  $230 \pm 20$  г. При проведении экспериментов соблюдались все требования Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей [16]. Животных содержали в кондиционируемом помещении ( $22^{\circ}\text{C}$ ) при смешанном освещении на

стандартном рационе вивария и свободном доступе к корму и воде, группами не более 5 особей в клетке вивария.

Выбор экспериментальных животных обусловлен сходством ангиоархитектоники головного мозга крыс и человека.

Перед проведением исследований соблюдены необходимые условия: животные за 60 минут до тестирования находились в тихом, слабо освещенном месте, не проводились перегруппировка животных, их кормление и другие активные манипуляции [4].

С целью избежания высокой летальности животных при одномоментной перевязке ОСА моделирование субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ) осуществлялось путем их ступенчатой перевязки, что способствовало 100% выживаемости животных.

Частичную ИГМ (ЧИГМ) моделировали путем перевязки одной ОСА. В условиях внутривенного тиопенталового наркоза ( $40-50$  мг/кг) по средней линии вентральной поверхности шеи делали разрез, выделяли, а затем лигировали левую ОСА (группа 1). Вторую группу составили крысы, которым через 7 суток после ЧИГМ [5] моделировали СИГМ путем перевязки второй (правой) ОСА. Контрольную группу (контроль) составили ложноперированные животные.

Проведение тестов осуществляли через 5 суток после операционного вмешательства.

Для оценки степени ишемического повреждения головного мозга эмоциональное состояние, поведение и двигательную активность изучали в тесте «открытое поле», с помощью теста «мышечная сила» и «плавательная проба» [4, 17, 19, 22].

Тест «открытое поле» был предложен для регистрации поведения животных в ответ на «новые, потенциально опасные стимулы» [17]. Он проводится на плоской поверхности, расчерченной линиями, образующими 36 квадратов одинакового размера и загороженной по периметру. В «открытом поле» исследуют время выхода животных из центра площадки, активность в горизонтальной и вертикальной плоскостях пространства, груминг (умывание), изучение животным углублений и дыр, количество дефекаций. Нарушения двигательных функций проявляются дискоординацией, дрожанием, парезом, параличом. Горизонтальная двигательная активность животных включает бег по разным направлениям, хождение по кругу. При этом оценивается участие в движениях всех конечностей крысы. За единицу перемещения при визуальной регистрации активности принимается один пересеченный сектор.

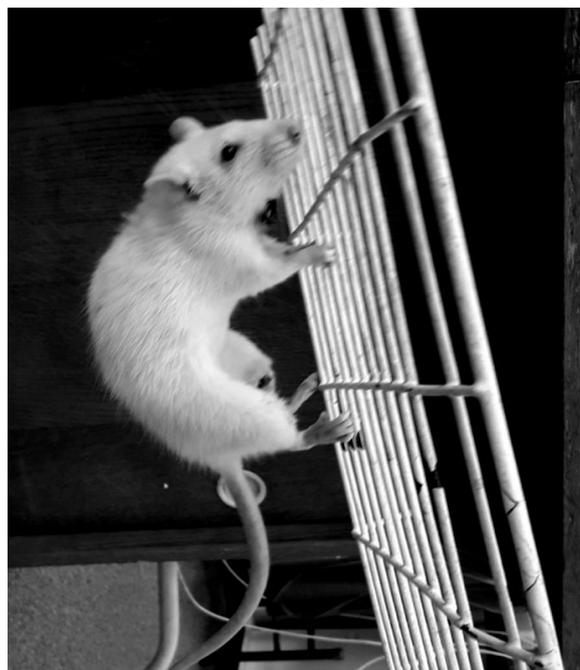


Рис. 1. Оценка мышечной силы.

Таблица 1

Показатели сенсомоторных и поведенческих тестов, Me(LQ;UQ)

Группы	Показатели					
	Мышечная сила	Плавательная проба	Тест «открытое поле»			
			Количество пересеченных квадратов	Количество коротких умываний	Количество стоек типа «climbing»	Количество актов дефекации и мочеиспускания
Контроль	20 (15; 24)	21 (18; 23)	67 (64; 72)	6 (5,1; 7,2)	9 (8; 9,4)	5 (4,6; 6,5)
ЧИГМ	5 (4,7; 5,9)*	12 (15; 12,3)*	54 (52; 59)*	4 (3,5; 4,3)*	6 (5,8; 6,4)*	3 (2,5; 3,6)*
СИГМ	1 (0,5; 1,2)*#	5,3 (4,5; 5,7)*#	24 (22; 28)* #	2 (1,6; 2,4)*#	3 (2,6; 3,2)* #	2 (1,2; 2,3)* #

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем, # –  $p < 0,05$  по сравнению с ЧИГМ.

Моторная активность крыс в вертикальной плоскости представлена двумя видами стоек. В стойках типа «climbing» (восхождение) задние лапы животного остаются на полу поверхности, а передние упираются в стенку «открытого поля», в стойках типа «rearing» (от «rear» – «становиться на дыбы») передние конечности остаются на весу. Груминг (умывание) используется для изучения эмоционального состояния животных, его разделяют на короткий и длительный. Короткий груминг представляет собой быстрые круговые движения передних лап вокруг носа и вибриссы, а длительный – умывание глаз, области позади ушей, умывание всей головы, лап, боков, спины, аногенитальной области, хвоста. Исследование отверстий в полу заключается в обнюхивании их краев или засовывании животным мордочки внутрь отверстий. Количество актов дефекации считается маркером «эмоциональности» животного [4, 17, 19].

Мышечная сила оценивалась путем помеще-

ния крысы на горизонтально расположенную металлическую сетку длиной 60 см с нанесенной сантиметровой шкалой делений и определения времени удержания животного после поворота сетки вертикально (на  $90^\circ$ ) (рисунок 1).

Для проведения «плавательной пробы» животных помещали в стеклянный резервуар с водой ( $21^\circ\text{C}$ ) и определяли время удержания животного на поверхности воды.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Полученные значения анализировали методами непараметрической статистики. Количественные данные представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между контрольной и опытной группами считали достоверными при  $p < 0,05$  (тест Крускаллы-Уоллиса и Манна-Уитни с поправкой Бонферони) [1].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных обеих групп с ИГМ отмечается значительное снижение мышечной силы по сравнению с контрольной группой – в группе с ЧИГМ – на 75% ( $p < 0,05$ ), в группе с СИГМ – на 95% ( $p < 0,05$ ). Мышечная сила у крыс с ЧИГМ была в 5 раз более выраженной, чем у крыс с СИГМ (таблица 1).

Также крысы с ЧИГМ проявили большую устойчивость к гипоксии «нагрузки» в тесте «плавательная проба». Время удержания их на воде превысило данный показатель животных с СИГМ на 58% ( $p < 0,05$ ). По сравнению с контрольной группой продолжительность плавания в группе с ЧИГМ была меньше на 57% ( $p < 0,05$ ), а в группе с СИГМ – на 76% ( $p < 0,05$ ).

Оценка двигательной активности в тесте «открытое поле» также выявила наличие моторного дефицита у крыс с ИГМ. У крыс с ЧИГМ по сравнению с контрольной группой количество пересеченных квадратов было меньше на 20% ( $p < 0,05$ ), а в группе с СИГМ – на 64% ( $p < 0,05$ ). Двигательная активность в горизонтальной плоскости была выше у крыс с ЧИГМ на 44% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой СИГМ.

Количество коротких умываний у крыс с ЧИГМ было меньше на 33% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой, а в группе с СИГМ – на 67% ( $p < 0,05$ ). Крысы с ЧИГМ совершали больше умываний по сравнению с группой СИГМ на 50% ( $p < 0,05$ ).

Количество стоек типа “climbing” по сравнению с контрольной группой у крыс с ЧИГМ было меньше на 33% ( $p < 0,05$ ), а в группе с СИГМ – на 67% ( $p < 0,05$ ). Крысы с ЧИГМ делали стоек по сравнению с группой СИГМ на 50% ( $p < 0,05$ ).

Количество актов дефекации и мочеиспускания у крыс с ЧИГМ было на 40% меньше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), а в группе с СИГМ – меньше на 60% ( $p < 0,05$ ). По данному показателю крысы с ЧИГМ отличались от животных с СИГМ на 33% ( $p < 0,05$ ).

Длительные умывания и стойки rearing наблюдались только у интактных животных ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, крысы после экспериментальной ИГМ обладали меньшей мышечной силой, были менее устойчивы к гипоксии, проявляли меньшую двигательную активность. У животных с СИГМ наблюдались более выраженные сенсомоторные и поведенческие нарушения по сравнению с крысами, которым моделировали частичную ИГМ.

Морфологической основой выявленных нарушений является повреждение нейронов го-

ловного мозга, разрушение физиологических функциональных связей и возникновение патологических систем, что приводит к дестабилизации нервных процессов (соотношения реакций возбуждения и торможения) [2]. Последнее сказывается на осуществлении когнитивных функций мозга. В основе данных нарушений лежит дисбаланс уровня нейромедиаторов и биогенных аминов в структурах мозга, что в качестве эндогенных патогенных факторов определяет характер и степень тяжести ишемического повреждения [2, 3, 8, 9].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Батин Н.В.* Компьютерный статистический анализ данных : учеб.-метод. пособие. – Минск : Ин-т подгот. науч. кадров НАН Беларуси, 2008. – 160 с. [*Batin N.V.* Computer statistical analysis of the data: the educational-methodical guide. Minsk : In-t podgot. nauch. kadrov NAN Belarusi; 2008: 160 (in Russ.)].
2. *Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М.* Морфофункциональные нарушения в гиппокампе крыс после субтотальной ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 24-29. [*Bon L.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M.* Morphofunctional disorders in the hippocampus of rats after subtotal ischemia. Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. 2018; 17 (1): 24-29 (in Russ.)].
3. *Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М.* Цитохимические нарушения в париетальной коре и гиппокампе крыс после субтотальной ишемии // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 43-49. [*Bon L.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M.* Cytochemical disturbances in the parietal cortex and hippocampus of rats after incomplete ischemia. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2018; 17 (1): 43-49 (in Russ.)].
4. *Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М. : Высшая школа, 1991. – 345 с. [*Buresh Ya., Bureshova O., Kh'yuston Dzh.* Techniques and basic experiments on the study of the brain and behavior. – M. : Vysshaya shkola; 1991: 345 (in Russ.)].
5. *Бутин А.А.* Закономерности изменений сосудисто-капиллярной сети коры большого мозга в ответ на острую церебральную ишемию // Омский научный вестник. – 2004. – № 26, приложение. – С. 46-57. [*Butin A.A.* Patterns of changes in the cerebrovascular capillary network of the cerebral cortex in response to acute cerebral ischemia. Omskiy nauchnyy vestnik. 2004; (26): 46-57 (in Russ.)].
6. *Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Макляков Ю.С.* Анализ выживаемости и частотно-пространственного распределения электроэнцефалографических показателей крыс при глобальной ишемии головного мозга // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 2 (163). – С. 43-49.

- [*Gantsgorn E.V., Khloponin D.P., Maklyakov Yu.S.* Analysis of survival and frequency-spatial distribution of electroencephalographic indices of rats with global cerebral ischemia // *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2017; 2 (163): 43-49 (in Russ)].
7. *Максимович Н.Е.* Роль оксида азота в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений мозга : монография. – Гродно: ГрГМУ, 2004. – 178 с. [*Maksimovich N.E.* Role of nitric oxide in the pathogenesis of ischemic and reperfusion injury of the brain: monograph. Grodno: GrGMU; 2004: 178 (in Russ.)].
  8. *Романова Г.А.* Дизрегуляторные нарушения интегративной деятельности мозга при фокальной ишемии коры // *Дизрегуляторная патология*. – М.: Медицина. 2002. – С. 605-615. [*Romanova G.A.* Disregulatory disorders of brain integrative activity in focal coronary ischemia. Disregulation pathology. M.: Meditsina; 2002: 605-615. (in Russ.)]
  9. *Романова Г.А., Шакова Ф.М., Гудашева Т.А., Островская Р.У.* Нарушения обучения и памяти, вызванные фототромбозом префронтальной коры головного мозга крыс: эффекты ноопепта // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2002. – Т. 134, № 12. – С. 614-616. [*Romanova G.A., Shakova F.M., Gudashева T.A., Ostrovskaya R.U.* Disturbances in learning and memory caused by photothrombosis of the prefrontal cerebral cortex of rats: effects of noopept // *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2002; 134: 614-616. (in Russ.)]
  10. *Суфианова Г.З., Усов Л.А., Суфианов А.А., Шапкин А.Г., Раевская Л.Ю., Голубев С.С., Мурик С.Э.* Малоинвазивная модель фокальной ишемии головного мозга у крыс // *Эксперим. и клинич. фармакология*. 2001. – Т. 64, № 4. – С. 63-67. [*Sufianova G.Z., Usov L.A., Sufianov A.A., Shapkin A.G., Raevskaya L.Yu., Golubev S.S., Murik S.E.* Minimum-invasive model of focal brain ischemia in rats. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2001; 64(4): 63-67. (in Russ.)]
  11. *Arundine M., Tymianski M.* Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury // *Cell Mol. Life Sci.* – 2004. – Vol. 61, N 6. – P. 657-668. – DOI: 10.1007/s00018-003-3319-x.
  12. *Carmichael S.T.* Rodent models of focal stroke: size, mechanism, and purpose // *NeuroRx*. – 2005. – Vol. 2, N 3. – P. 396-409. – DOI: 10.1602/neurorx.2.3.396.
  13. *Chalmers G.R., Roy R.R., Edgerton V.R.* Adaptability of the oxidative capacity of motoneurons // *Brain Res.* – 1992. – Vol. 570, N 1-2. – P. 1-10.
  14. *Chan P.H.* Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia // *Neurochem. Res.* – 2004. – Vol. 29, N 11. – P. 1943-1949.
  15. *Chen H., Sun D.* The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia // *Neurol. Res.* – 2005. – Vol. 27, N 3. – P. 280-286. – DOI: 10.1179/016164105X25243.
  16. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. ETS № 123. – Strasbourg, 1986. – P. 34-42.
  17. *Hall C.S.* Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity // *J. comp. physiol. Psychol.* – 1936. – Vol. 22, N 3. – P. 345-352. – DOI: 10.1037/h0059253.
  18. *Hao C.H., Ding W.X., Sun Q., Li X.X., Wang W.T., Zhao Z.Y., Tang L.D.* Effect of human recombinant prourokinase (rhpro-UK) on thromboembolic stroke in rats // *Eur J Pharmacol.* – 2018. – Vol. 818. – P. 429-434. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.11.026.
  19. *Hattori K., Lee H., Hurn P.D., Crain B.J., Traystman R.J., DeVries A.C.* Cognitive deficits after focal cerebral ischemia in mice // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31, N 8. – P. 1939-1944.
  20. *Mracskó E., Hugyecz M., Institoris A., Farkas E., Bari F.* Changes in pro-oxidant and antioxidant enzyme levels during cerebral hypoperfusion in rats // *Brain Res.* – 2010. – Vol. 1321. – P. 13-19. – DOI: 10.1016/j.brainres.2009.11.080.
  21. *Sacco S.E., Whisnant J.P., Broderick J.P., Phillips S.J., O'Fallon W.M.* Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population // *Stroke*. – 1991. – Vol. 22, N 10 – P. 1236-241.
  22. *Schallert T., Woodlee M.T.* Orienting and placing. In *the Behavior of the Laboratory Rat: A Handbook with Tests*. – Oxford: Oxford University Press, 2005. – P. 129-140.
  23. *White B.C., Sullivan J.M., DeGracia D.J., O'Neil B.J., Neumar R.W., Grossman L.I., Rafols J.A., Krause G.S.* Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury // *J. Neurol. Sci.* – 2000. – Vol. 179, S. 1-2. – P. 1-33.

## К ВОПРОСУ О СИСТЕМНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ТЕТРАПОДОВ

© Яшина И.Н.<sup>1</sup>, Иванов А.В.<sup>2</sup>, Иванов М.А.<sup>3</sup>, Львовский А.А.<sup>2</sup>, Самаха А.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Кафедра анатомии, <sup>2</sup> кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии Курского государственного медицинского университета, Курск; <sup>3</sup> Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург;

<sup>4</sup> кафедра биомедицинских дисциплин Ливанского международного университета, Бейрут, Ливан

E-mail: [anatomy@mail.ru](mailto:anatomy@mail.ru)

Целью исследования явилось изучение системной организации плечевой кости собаки. Остеометрически изучены D=S=39 плечевые кости беспородных собак. Полученные данные нормализованы по значению поперечного диаметра диафиза. Проведен анализ данных методом главных компонент с вращением Equamax normalized с учетом латерализации костей на основе корреляционной матрицы Спирмена. В результате выяснено, что основу системной организации плечевой кости составляют структуры, отвечающие за принятие веса тела животного. Выявленная латентная морфофункциональная асимметрия системной организации проявляется у препаратов правой плечевой кости большими факторными нагрузками на структуры, обеспечивающие сгибательно-разгибательные движения в суставах, для левосторонних плечевых – на структуры, обеспечивающие вращательные движения.

**Ключевые слова:** плечевая кость собаки, системная организация, остеометрия, метод главных компонент.

### ON THE ISSUE OF THE SYSTEM ORGANIZATION OF TETRAPOD HUMERUS

*Yashina I.N.<sup>1</sup>, Ivanov A.V.<sup>2</sup>, Ivanov M.A.<sup>3</sup>, Lvovsky A.A.<sup>2</sup>, Samakha A.A.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Department of Human Anatomy, <sup>2</sup> Department of Histology, Embryology, Cytology of Kursk State Medical University, Kursk; <sup>3</sup> Hospital for Veterans of Wars, St. Petersburg;

<sup>4</sup> Department of Biomedical Sciences of Lebanese International University, Beirut, Lebanese Republic

The main aim of the research is to study the system organization of the dog's humerus. 78 humeral bones of not purebred dogs (D=R) were studied using osteometry methods. The data obtained were normalized by the value of the transverse diameter of the diaphysis. The data analysis was performed using the principal components method with the rotation of Equamax normalized taking into account the lateralization of bones. As a result, it was found, that the basis of the humerus systemic organization is formed of structures, responsible for taking the animal's body weight. The revealed latent morphofunctional asymmetry of the dog's shoulder bone systemic organization is manifested on the right bone - by high values of factor loads on the anatomical structures, which provides flexion/extension in the joints; for the left shoulder bone - on the structures providing rotations.

**Keywords:** dog's shoulder bone, system organization, osteometry, principal components method.

*Canis lupus familiaris* одно из самых известных животных, обитающих рядом с человеком. История взаимодействия двух видов длится на протяжении тысячелетий. И, казалось бы, строение животного должно быть полностью изучено, однако до сих пор вопросы нормального строения и функционирования костей скелета остаются открытыми.

Собаки, наверно, более других подверглись искусственному отбору, в результате чего образовалось огромное количество пород. Некорректная селекционная работа в группах высокопородных животных, издержки содержания, рациона и отсутствие должной физической нагрузки привели к увеличению заболеваемости опорно-двигательного аппарата животных, что вызвало неподдельный интерес к изучению костей стилоподия конечностей и связи последних с нормальной локомоцией животных.

*Canis lupus familiaris* по способу локомоции являются типичным пальцеходящим животным,

как хищники они обладают большим объемом движений как на грудных, так и на тазовых конечностях. При этом они способны развивать достаточно высокую скорость передвижения [1-3]. Центр тяжести у собак смещен кпереди, причем у прыжковых собак, имеющих квадратный формат, таких как эрдельтерьер, доберман, боксер, мопс, шарпей, он находится ближе к плечевому суставу. У собак рысистых пород, имеющих растянутый формат туловища, таких как немецкая овчарка, ротвейлер, такса, – к задней части груди. В состоянии покоя 60% массы тела приходится на передние лапы [4, 7]. Несмотря на то, что грудные конечности у животных не являются толчковыми и выполняют функцию поддержки тела, от их строения зависят скоростные качества, подвижность животных и типы движений [5, 6]. При скоростной локомоции передние конечности не только обеспечивают амортизацию толчков, но и осуществляют вторичный толчок, в результате которого в цикле шага появляется переkreщенный

полет. Помимо этого, для передних конечностей собак характерно наличие ротационных движений в дистальных отделах лапы. Плечевая кость при этом является звеном локомоторной системы животного, которая задействована в осуществлении большинства движений передней конечности.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение системной организации плечевых костей беспородных собак.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на плечевых костях от 39 скелетов беспородных собак с полным синостозированием эпифизов, без признаков костной патологии, неустановленной половой принадлежности. На костях при помощи цифрового штангенциркуля и транспортира были измерены структуры, характеризующие степень развития кости (рисунок 1).

Все исследуемые структуры были разделены на группы, относящиеся к проксимальному эпифизу, диафизу и дистальному эпифизу.

Первую группу составили ширина прокси-

мального эпифиза (ШПЭ) – расстояние между максимально удаленными точками на головке и большом бугре; межбугровое расстояние (МБР) – расстояние между верхушками большого и малого бугра; ширина (ШМББ), глубина (ГМББ) и длина (ДМББ) межбугровой борозды, передне-задний (ГРГ) и верхне-нижний размер (ВРГ) головки, горизонтальный (ГРШ) и вертикальный размер (ВРШ) в области предполагаемой шейки, угол скрученности плечевой кости вокруг вертикальной оси – угол торсии (УТ).

Группу параметров диафиза составили длины кости от большого бугра (Д<sub>б</sub>) и от головки (Д<sub>г</sub>) до плоскости мыщелков, длина дельтовидной бугристости (ДДБ), ширина дельтовидной бугристости (ШДБ) в ее верхней части, поперечный (ДД<sub>в</sub>) и передне-задний размер диафиза в верхней (ДД<sub>в</sub>, ДДП<sub>зв</sub>), средней (ДД<sub>с</sub>, ДДП<sub>зс</sub>) и нижних частях кости (ДД<sub>н</sub>, ДДП<sub>зн</sub>); угол между осью диафиза и горизонтальной плоскостью мыщелков – угол наклона диафиза (УНД).

Группу параметров дистального эпифиза образовали расстояние между максимально удаленными точками надмыщелков – ширина дистального эпифиза (ШДЭ), передне-задний размер

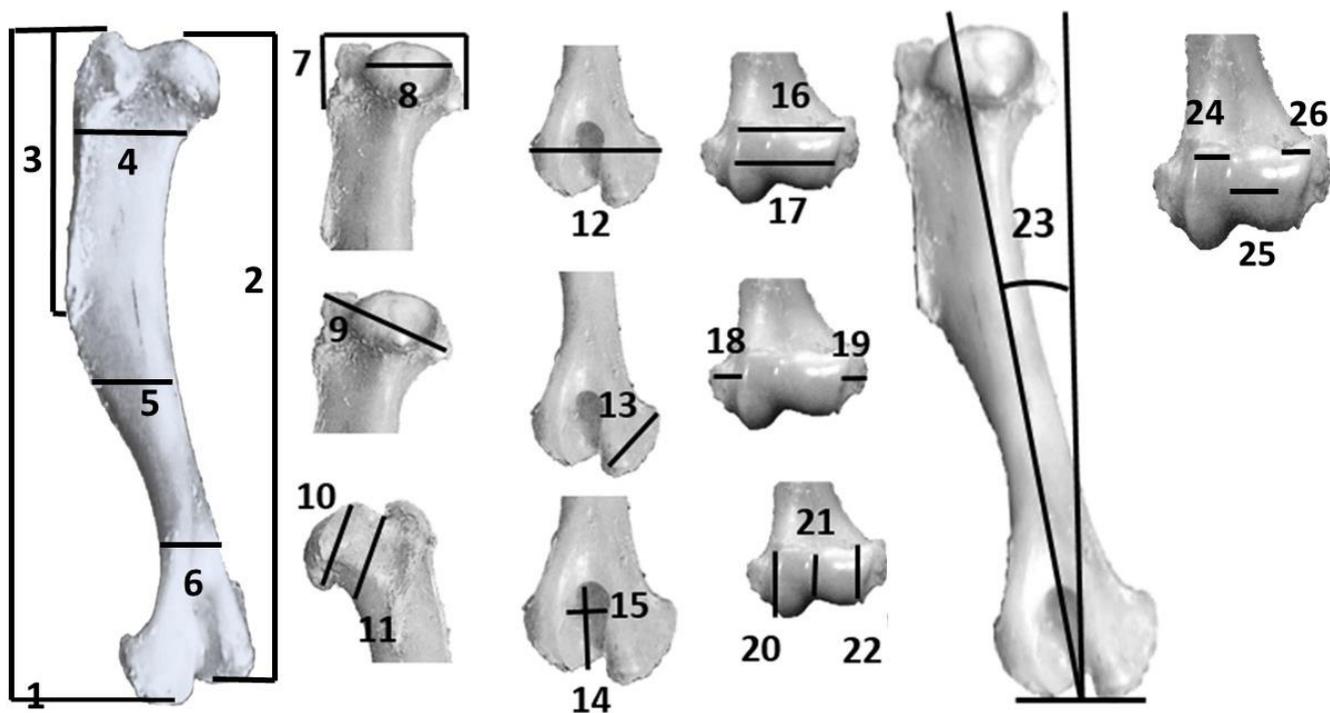


Рис. 1. Методика измерения некоторых линейных и угловых структур плечевой кости *Canis lupus familiaris*.

*Примечание:* 1 – длина кости от большого бугра, 2 – длина кости от головки, 3 – длина дельтовидной бугристости, 4 – верхний поперечный размер диафиза, 5 – средний поперечный размер диафиза, 6 – нижний поперечный размер диафиза, 7 – ширина проксимального эпифиза, 8 – горизонтальный размер головки, 9 – межбугровое расстояние, 10 – вертикальный размер головки, 11 – вертикальный размер шейки, 12 – ширина дистального эпифиза, 13 – длина мышцелка, 14 – длина локтевой ямки, 15 – ширина локтевой ямки, 16 – общая верхняя ширина блока, 17 – общая средняя ширина блока, 18 – ширина медиального надмыщелка, 19 – ширина латерального надмыщелка, 20 – размер медиального гребня блока, 21 – размер латерального гребня блока, 22 – вертикальный размер головочки, 23 – угол наклона диафиза, 24 – верхняя ширина медиальной части блока, 25 – средняя ширина латеральной части блока, 26 – верхняя ширина головочки.

латерального (ДЛМ) и медиального мышелка (ДММ), передний поперечный размер латерального (ШЛНМ) и медиального надмышелка (ШМНМ); общая ширина блока (у собак эта структура состоит из собственно блока и головочки) спереди вверху (ОШБ<sub>В</sub>) и снизу (ОШБ<sub>Н</sub>), вертикальные размеры латерального (ВРЛГБ) и медиального (ВРМГБ) гребней блока, вертикальный размер головочки (ВРГ-чки), ширина латеральной, медиальной части блока вверху, в средней части и снизу (ШЛПБ<sub>В,С,Н</sub> и ШМПБ<sub>В,С,Н</sub>), ширина головочки вверху, в средней части и снизу (ШГ-чки<sub>В,С,Н</sub>), на задней поверхности измерялись длина (ДЛЯ), ширина (ШЛЯ) и глубина локтевой ямки (ГЛЯ).

Полученные цифровые данные заносились в таблицы Excel с учетом принадлежности к стороне тела – D правая сторона и S левая сторона. Для последующего анализа значения всех линейных структур были переведены в относительные величины. Вычисление относительных значений производили по формуле:

$$X = Y/ДД_c,$$

где X – относительное значение вычисляемого параметра; Y – его абсолютное значение в единицах измерения; ДД<sub>с</sub> – абсолютные значения поперечного размера диафиза той же плечевой кости в средней трети, выраженное в таких же единицах измерения.

С целью изучения системной организации плечевых костей собаки, определения общих структур и выявления отличий в строении препаратов разных сторон мы провели многоуровневый факторный анализ на основе корреляционной матрицы Спирмена методом главных компонент,

с вращением Equamax normalized отдельно для D-группы и S-группы препаратов. Выделение факторов остановилось на уровне 4 факторов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты представлены в таблицах 1-3.

Такие структуры, как длина медиального мышелка и ширина локтевой ямки, по результатам факторного анализа не испытывали статистически значимых факторных нагрузок, поэтому в таблицах не представлены.

Результаты исследования позволили выделить основные системообразующие структуры вне зависимости от принадлежности к стороне тела. Эту группу составили поперечные размеры проксимального эпифиза, верхне-нижний размер головки, размеры шейки, передне-задний размер диафиза в верхней части диафиза. Данные структуры задействованы в принятии веса животного при статолокомоции. Передача веса на нижележащие отделы кости осуществляется через диафиз к дистальному эпифизу, что подтверждается большими факторными нагрузками на поперечный размер дистального эпифиза, общую ширину блока, глубину локтевой ямки, вертикальные размеры латерального гребня блока и головочки. Последние структуры обеспечивают стабильность всей конечности при разгибании лапы в локтевом суставе в момент опоры. Величина торсионной деформации, по результатам факторного анализа, ограничивает опороспособность плечевой кости и показывает отрицательные факторные нагрузки.

Таблица 1

Структуры, испытывающие равновеликие факторные нагрузки под действием общих факторов

Структура	D				S			
	F1	F2	F3	F4	F1	F2	F3	F4
ШПЭ	<b>0,95</b>	0,11	-0,03	0,03	<b>0,96</b>	0,10	-0,20	-0,12
ШМББ	<b>0,74</b>	0,14	0,08	-0,39	<b>0,73</b>	-0,32	0,04	0,25
ВРГ	<b>0,93</b>	0,26	0,01	0,01	<b>0,94</b>	-0,23	-0,19	0,10
ГРШ	<b>0,82</b>	-0,10	-0,38	0,12	<b>0,82</b>	0,03	0,46	0,26
ВРШ	<b>0,88</b>	0,00	-0,09	0,23	<b>0,85</b>	0,02	0,32	0,11
УТ	-0,16	<b>-0,86</b>	0,02	0,02	-0,35	<b>-0,89</b>	0,16	0,04
ДДПЗ <sub>В</sub>	<b>0,79</b>	-0,32	-0,08	-0,07	<b>0,79</b>	0,11	0,24	0,24
ШДЭ	<b>0,97</b>	0,20	0,10	-0,05	<b>0,98</b>	-0,06	0,00	-0,15
ОШБ <sub>В</sub>	<b>0,93</b>	0,05	0,12	-0,25	<b>0,94</b>	-0,01	0,04	0,21
ОШБ <sub>С</sub>	<b>0,88</b>	0,11	0,24	-0,14	<b>0,86</b>	-0,13	-0,27	0,05
ОШБ <sub>Н</sub>	<b>0,92</b>	-0,23	-0,05	-0,23	<b>0,94</b>	0,08	0,08	0,15
ВРЛГБ	<b>0,91</b>	0,12	-0,03	0,31	<b>0,93</b>	0,01	-0,02	0,08
ВРГ-чки	<b>0,92</b>	0,04	-0,02	0,29	<b>0,94</b>	0,19	-0,19	-0,08
ГЛЯ	<b>0,94</b>	0,18	-0,14	0,06	<b>0,93</b>	-0,12	0,27	-0,12

Примечание: здесь и во всех последующих таблицах полужирным шрифтом выделены статистически значимые факторные нагрузки при  $p > 0,7$ .

Структуры, испытывающие разновеликие факторные нагрузки под действием общих факторов

Структура	D				S			
	F1	F2	F3	F4	F1	F2	F3	F4
ГРГ	<b>0,82</b>	0,51	0,02	0,13	<b>0,93</b>	-0,23	-0,07	-0,04
Д <sub>Г</sub>	<b>0,92</b>	-0,14	-0,26	0,20	<b>0,88</b>	0,24	0,29	0,07
ШДБ	0,04	<b>0,77</b>	0,29	-0,18	0,29	<b>-0,80</b>	-0,33	0,02
ДДП <sub>ЗН</sub>	<b>0,95</b>	0,07	-0,06	-0,19	<b>0,86</b>	0,12	-0,03	-0,17
УНД	-0,27	0,07	-0,03	<b>-0,90</b>	-0,31	0,25	0,19	<b>-0,80</b>
ДЛМ	<b>0,83</b>	-0,04	0,03	0,50	<b>0,91</b>	-0,09	0,06	0,08
ШЛНМ	<b>0,77</b>	0,03	0,27	-0,11	<b>0,80</b>	-0,35	-0,17	-0,39
ВРМГБ	<b>0,77</b>	0,31	0,14	0,40	<b>0,88</b>	-0,23	0,16	0,00
ШМПБ <sub>Н</sub>	<b>0,78</b>	-0,09	0,14	-0,36	<b>0,91</b>	0,07	-0,05	0,06

Таблица 3

Структуры, испытывающие асимметричные факторные нагрузки

Структура	D				S			
	F1	F2	F3	F4	F1	F2	F3	F4
МБР	0,64	-0,11	0,08	0,65	<b>0,75</b>	-0,06	0,03	0,31
ГМББ	<b>0,78</b>	-0,08	-0,18	-0,22	0,60	0,36	0,39	-0,01
ДМББ	<b>0,80</b>	-0,38	-0,31	0,02	0,68	0,62	0,25	-0,08
Д <sub>Б</sub>	0,31	-0,02	<b>-0,93</b>	-0,01	<b>0,87</b>	0,26	0,29	0,04
ДДБ	<b>0,76</b>	-0,22	-0,51	0,23	0,58	0,43	0,56	-0,06
ДДП <sub>ЗС</sub>	<b>0,71</b>	-0,38	0,18	0,13	0,48	0,12	0,17	0,61
ШМНМ	<b>0,72</b>	-0,10	-0,17	0,22	0,62	-0,06	-0,02	0,13
ШЛПБ <sub>В</sub>	0,69	0,46	0,22	0,42	<b>0,93</b>	-0,10	-0,08	-0,20
ШМПБ <sub>В</sub>	0,16	<b>0,86</b>	-0,02	-0,03	0,19	-0,08	<b>0,95</b>	-0,01
ШЛПБ <sub>С</sub>	0,16	<b>0,86</b>	-0,02	-0,02	<b>0,92</b>	0,21	-0,12	-0,23
ШМПБ <sub>С</sub>	<b>0,76</b>	-0,12	0,13	-0,27	0,19	-0,09	<b>0,95</b>	-0,01
ШЛПБ <sub>Н</sub>	0,37	-0,11	-0,29	-0,01	<b>0,85</b>	0,25	-0,22	0,01
ШГ-чки	0,65	-0,09	0,55	0,15	<b>0,89</b>	0,06	0,03	0,20
ДЛЯ	<b>0,73</b>	-0,38	0,10	0,43	0,65	0,34	0,35	0,26

Примечание: серым цветом выделены названия структур, испытывающих факторные нагрузки только в случае принадлежности лишь к одной из групп D/S.

Вторая группа объединяет структуры, указывающие на различную вовлеченность правой и левой плечевой кости в локомоцию на уровне суставов. Передне-задний размер головки, ширина дельтовидной бугристости, передне-задний размер диафиза, угол наклона диафиза свидетельствуют о асимметрии конечностей в осуществлении движений к плечевому суставу – сгибании-разгибании. Различные факторные нагрузки на длину латерального мыщелка, ширину латерального надмыщелка указывают на асимметрию движений в локтевом суставе, прежде всего ротации нижележащих отделов лапы. При этом для левой плечевой кости по указанным параметрам характерны большие факторные нагрузки. Структуры правой плечевой кости испытывают большие факторные нагрузки на длину кости и размер диафиза в его дистальной части.

Третью группу составили структуры, указывающие на наличие морфофункциональной

асимметрии организации плечевой кости животного. Так, правосторонние препараты испытывают факторные нагрузки на длину кости, измеренную от большого вертела, глубину и длину межбугровой борозды, косвенно указывающие на степень развития двуглавой мышцы плеча и амплитуду разгибания плечевого и сгибания локтевого сустава. Движение передней лапы вперед в плечевом суставе называется разгибание. Факторные нагрузки на ширину медиального надмыщелка и длину локтевой ямки, на наш взгляд, указывают на большую активность правой конечности в осуществлении сгибательно-разгибательных движений в локтевом суставе. Среди левых плечевых костей большие факторные нагрузки испытывают межбугровое расстояние, ширина латеральной и медиальной поверхностей блока и ширина суставной поверхности головочки. Степень развития указанных структур свидетельствует о наличии вращательных движений в суставах, бо-

лее характерных для левой плечевой кости.

В итоге по результатам исследования можно сделать следующие выводы: основу системной организации плечевой кости собаки составляют структуры, отвечающие за принятие веса тела животного, факторный анализ выявил латентную морфофункциональную асимметрию системной организации плечевой кости животного: для правосторонних плечевых костей в большей степени характерно развитие структур, обеспечивающих сгибательно-разгибательные движения в суставах, для левосторонних плечевых костей в большей степени характерны вращательные движения.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Arshovsky Y., Katz Y.M., Orlovsky G.N.* Investigation of the biomechanics of running by the dog // *Biofizika*. – 1965. – Vol. 10. – P. 665.
2. *Iriarte-Díaz J.* Differential scaling of locomotor performance in small and large terrestrial mammals // *J Exp Biol*. – 2002. – Vol. 205, Pt 18. – P. 2897-2908.
3. *Kummer B.* Biomechanische Konsequenzen der tetrapoden Lokomotion // *Zool. Jahrb. Abt. 2*. – 1978. – Vol. 99, N 2. – P. 117-128.
4. *Nunamaker D.M., Blauner P.D.* Normal and abnormal gait. Chapter 91 // *Textbook of Small Animal Orthopaedics* / *Newton C.D., Nunamaker D.M.* (eds). – Philadelphia : J.B. Lippincott, 1985. – P. 1084-1085.
5. *Smith E.J., Marcellin-Little D.J., Harrysson O.L.A., Griffith E.H.* Three-dimensional assessment of curvature, torsion, and canal flare index of the humerus of skeletally mature nonchondrodystrophic dogs // *Am J Vet Res*. – 2017. – Vol. 78, N 10. – P. 1140-1149. – DOI: 10.2460/ajvr.78.10.1140.
6. *Taylor C.R.* Why change gaits? Recruitment of muscles and muscle fibers as a function of speed and gait // *Amer Zool*. – 1978. – Vol. 18. – P. 153-161.
7. *Voss K., Wiestner T., Galeandro L., Hässig M., Montavon P.M.* Effect of dog breed and body conformation on vertical ground reaction forces, impulses, and stance times // *Vet Comp Orthop Traumatol*. – 2011. – Vol. 24, N 2. – P. 106-112. – DOI: 10.3415/VCOT-10-06-0098

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ МАЛОГО ТАЗА КАК ПРЕДПОСЫЛКИ К РАЗВИТИЮ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ

© *Гайворонский И.В.<sup>1,2</sup>, Ниаури Д.А.<sup>2</sup>, Бессонов Н.Ю.<sup>2</sup>, Ничипорук Н.Г.<sup>1,2</sup>, Шкарупа Д.Д.<sup>3,4</sup>, Ковалев Г.В.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Кафедра нормальной анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, <sup>3</sup> Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург;

<sup>4</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург

E-mail: [natashanich777@mail.ru](mailto:natashanich777@mail.ru)

Пролапс гениталий – это ослабление или утрата поддержки тазовых органов, сопровождающаяся их опущением или выпадением. Существует множество этиологических причин развития данной нозологии. Определенную роль в развитии пролапса гениталий может играть форма малого таза. Исследование проведено на 74 препаратах костного таза женщин, проанализированы 30 мультисрезовых спиральных томограмм малого таза пациенток с пролапсом гениталий III – IV степени. Оценены стандартные и нестандартные пельвиометрические показатели, на основании которых рассчитан ряд индексов, позволяющие оценить форму таза. Согласно полученным результатам при антропометрическом исследовании костных препаратов таза наиболее часто встречались следующие формы: мезопелическая, средняя, равномерная, гармоничная и круглая формы малого таза. При этом наиболее часто встречалась цилиндрическая форма полости малого таза. По данным МСКТ у женщин с пролапсом гениталий наиболее часто встречались платипелическая, низкая, расширенная, широкая и поперечно-овальная формы костного таза. Таз женщин, страдающих пролапсом гениталий, преимущественно имел расширяющуюся книзу форму полости малого таза.

**Ключевые слова:** антропометрия, костный таз, пельвиометрия, полость малого таза, пролапс гениталий, морфометрия, форма таза.

## MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE SMALL PELVIS STRUCTURE, AS PREREQUISITES FOR DEVELOPING GENITAL PROLAPSE

*Gaivoronsky I.V.<sup>1,2</sup>, Niauri D.A.<sup>2</sup>, Bessonov N.Yu.<sup>2</sup>, Nichiporuk N.G.<sup>1,2</sup>, Shkarupa D.D.<sup>3,4</sup>, Kovalev G.V.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Department of Normal Anatomy of S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg;

<sup>2</sup> Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology,

<sup>3</sup> Clinic of High Medical Technology named after N.I. Pirogov of St. Petersburg State University, St. Petersburg;

<sup>4</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Genital prolapse is the weakening or loss of support of pelvic organs, accompanied by their descent or prolapse. There are many etiological reasons for developing this nosology. A form of the small pelvis may play a role in the development of genital prolapse. The study was carried out on 74 preparations of women's bone pelvis, 30 multidetector row spiral CT of small pelvis of patients with genital prolapse of III - IV degree. Standard and non-standard pelvimetric indices are estimated, on the basis of which a number of indices have been calculated, which make it possible to evaluate the shape of pelvis. According to the results obtained, in the anthropometric study of pelvic bone preparations, the most common forms were mesopelvic, medium, uniform, harmonious and round forms of the pelvis. In this case, the cylindrical shape of the cavity of the small pelvis was most often encountered. According to the multidetector row spiral CT data, in women with genital prolapse, platypelvic, low, broadened, broad and transversely oval bone pelvis forms were most common. The pelvis of women, suffering from genital prolapse, mainly had a dilating downward form of the small pelvis cavity.

**Keywords:** anthropometry, bone pelvis, pelviometry, pelvic cavity, genital prolapse, morphometry, pelvic form.

Пролапс гениталий – это ослабление или утрата поддержки тазовых органов, сопровождающаяся их опущением или выпадением [1, 7].

Проблема пролапса женских половых органов продолжает оставаться в центре внимания хирургов-гинекологов и врачей смежных специальностей [8]. На сегодняшний день данное заболевание представляет собой важную медицинскую, социальную и этическую проблему. Распространенность среди женского населения, по данным разных авторов, составляет 5-48%. Пролапс гениталий встречается в основном в позднем репро-

дуктивном и перименопаузальном периодах. Но если еще в 70-х годах пролапс тазовых органов все же считался заболеванием лиц пожилого возраста, то в настоящее время средний возраст этих больных составляет 50 лет, причем, по некоторым данным, удельный вес пациенток моложе 40 лет достигает 26%. Среди женщин пожилого и старческого возраста частота пролапса гениталий возрастает до 50-60% и, как правило, сочетается с различными урогенитальными нарушениями до 80% в постменопаузе. В последние годы отмечается тенденция к «омоложению» заболевания, и,

очевидно, в последующие тридцать лет количество женщин, имеющих патогенетические основания для формирования пролапса и нарушений функции тазовых органов, удвоится. В связи с этим данную патологию называют «скрытой эпидемией», что придает ей особую актуальность [9, 10].

Пролапс гениталий является многофакторным заболеванием. Одним из основных этиологических факторов развития данного состояния принято считать наличие дефектов лобково-шеечной, а также и прямокишечно-влагалищной фасции, возникающих в результате травматического повреждения (прежде всего родового травматизма), или несостоятельности соединительной ткани. В этой связи приоритетную роль в этиопатогенезе данного состояния отводят влагалищным родам, особенно родам, осложнившимся акушерской травмой промежности [12]. Доказано и определяющее значение дисплазии соединительной ткани в развитии пролапса гениталий [13]. Также необходимо признать возможное участие в развитии опущения и выпадения органов малого таза наследственной предрасположенности, эстрогенной недостаточности и обменных нарушений [2, 5, 11]. Исходя из ряда ранее проведенных исследований, наряду с указанными этиологическими факторами на формирование генитального пролапса могут оказывать влияние особенности формы и положения костного таза в составе скелета [3, 4, 8].

Существуют многочисленные сообщения по результатам изучения морфометрических характеристик костного таза как целостной структуры и в зависимости от формы телосложения. Применительно к акушерской практике предложены различные классификации формы таза [3, 4, 9]. Вместе с тем анатомические особенности строения костного таза, как фактора, предрасполагающего к пролапсу гениталий, до сих пор не изучались.

Целью исследования явилось изучение формы малого костного таза, а также его полости у взрослых женщин и выявление анатомических предпосылок к развитию пролапса тазовых органов.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки значения морфологических признаков, способствующих опущению органов малого таза, нами было изучено 74 препарата костного таза из коллекции музея кафедры нормальной анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. При этом 40 из них относились ко II зрелому возрасту, 34 – к пожилому (согласно воз-

растной классификации ВОЗ, 1963 г.). Также особенности строения костного таза оценивались на 30 мультисрезовых спиральных компьютерных томограммах (МСКТ) малого таза женщин, страдающих пролапсом гениталий III-IV степени, выполненных на базе клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова. При этом 25 женщин относились ко II зрелому возрасту, а 5 – к пожилому. МСКТ проводилась по стандартным методикам на аппарате Toshiba Aquilion. Технические характеристики данного томографа позволяют выполнить 64 среза с интервалом 0,5 мм. Во всех наблюдениях было произведено 3D – моделирование костного таза, что позволило всесторонне оценить его форму.

Для исследования разработан пельвиометрический бланк, включающий стандартные и нестандартные параметры (таблица 1). Были изучены 15 показателей, на основании которых рассчитаны следующие индексы: индекс тазового кольца, индекс высоты-ширины таза, индекс расширения таза, широтный индекс таза и продольно-поперечный индекс выхода из малого таза.

В анатомической части исследования измерения производились при помощи тазомера Мартина, металлической и гибкой измерительных линеек, транспортира. В клинической части исследования пельвиометрические параметры компьютерных томограмм оценивали с помощью программы RadiAnt DICOM. Статистическая обработка полученных пельвиометрических характеристик производилась с помощью программного пакета Microsoft Excel 2016.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программных продуктов: "Statistica for Windows", "Microsoft Excel". Полученные результаты обработаны вариационно-статистическими методами. Рассчитывали показатели описательной статистики: среднее арифметическое, стандартная ошибка средней, среднеквадратическое отклонение, 95% доверительный интервал. При описании результатов исследования использовалось представление: «среднее значение ( $\bar{X}$ )  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $x_m$ )». Выборки данных проверяли на нормальность распределения с помощью критериев Колмагорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для определения достоверности различий характеристик исследуемых независимых выборок с нормальным распределением использовались параметрический критерий Фишера, t-критерий Стьюдента. В случае распределения, отличного от нормального, применялся непараметрический критерий Манна-Уитни в отношении двух генеральных совокупностей и анализ по Краскелу-Уоллису для сравнения более двух независимых выборок. Различия

значений исследуемых параметров считали достоверными при 95% пороге вероятности ( $P < 0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 2 представлены результаты морфометрического исследования костных препаратов таза и данные компьютерной томографии.

На основании полученных пельвиометрических характеристик были рассчитаны следующие индексы: индекс тазового кольца (ИТК), индекс высоты-ширины таза (ИВШТ), индекс расширения таза (ИРТ), широтный индекс таза (ШИТ) и продольно-поперечный индекс выхода из малого таза (ППИВМТ).

ИТК представляет собой процентное отношение прямого размера входа к поперечному размеру входа в малый таз.

ИВШТ – процентное отношение высоты таза к *distantia intercrystalis*.

ИРТ – процентное отношение *distantia intercrystalis* к поперечному размеру входа в малый таз.

ШИТ – процентное отношение наружной конъюгаты к *distantia interspinosa*.

ППИВМТ – процентное отношение *distantia symphyso-sacralis* к поперечному размеру выхода из полости малого таза.

Цифровые интервалы, согласно которым производилось выделение различных форм таза, были предложены в ранее проведенном исследовании [5].

Согласно полученным результатам исследования среднее арифметическое значение по ИТК на костных тазах составило 86,2%, при стандартном отклонении в 7,3%. По предложенному ИТК выделены три формы таза (рис. 1): платипелическая (18,9%), долихопелическая (20,3%) и мезопелическая (60,8%). В первую группу отнесены таза, индекс которых был менее 80,6%, во вторую – со значениями в пределах 80,6-89,9%, а в третью – при индексе более 89,9%.

Таблица 1

Исследуемые пельвиометрические параметры

№ п/п	Пельвиометрические параметры (см)
1	Высота симфиза – расстояние между верхним и нижним краем лобкового симфиза
2	Ширина симфиза – расстояние между симфизиальными поверхностями лобковых костей в средней трети
3	Толщина симфиза – наибольшее расстояние между передней и задней поверхностями симфиза в срединной плоскости
4	Симфизотуберальное расстояние – расстояние между нижним краем симфиза и наиболее удаленными точками нижневнутренних краев седалищных бугров (правое, левое)
5	Прямой размер входа в малый таз – расстояние в срединной плоскости между верхневнутренним краем симфиза и серединой мыса
6	Поперечный размер входа в малый таз – расстояние между наиболее удаленными точками дугообразных линий во фронтальной плоскости
7	Прямой размер выхода из малого таза – расстояние между нижневнутренним краем лобкового симфиза и верхушкой копчика
8	Поперечный размер выхода из малого таза – расстояние между внутренними поверхностями седалищных бугров
9	Продольный размер полости малого таза – расстояние между нижним краем лобкового симфиза и верхушкой крестца ( <i>distantia symphyso-sacralis</i> )
10	Высота таза – расстояние между наиболее высоко расположенной точкой подвздошного гребня и наиболее низко расположенной точкой седалищного бугра (правая, левая)
11	Подлобковый угол – угол, образованный между нижними ветвями лобковых костей и нижним краем лобкового симфиза
12	Межгребневое расстояние ( <i>distantia intercrystalis</i> ) – расстояние между наиболее удаленными точками гребней подвздошных костей
13	Межостистое расстояние ( <i>distantia interspinosa</i> ) – между передне-верхними остями подвздошных костей
14	Наружная конъюгата ( <i>conjugata externa</i> ) – расстояние от середины верхнего края лобкового симфиза до остистого отростка пятого поясничного позвонка
15	Длина копчика – расстояние между вершиной и основанием копчика

Таблица 2

Сравнительная характеристика пельвиометрических параметров при антропометрическом и компьютерно-томографическом исследованиях

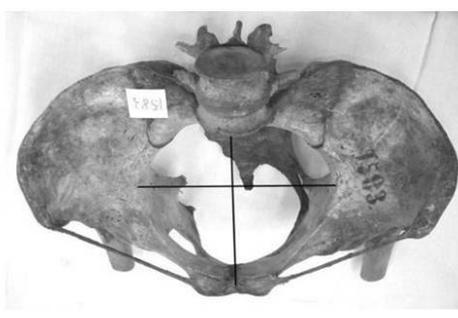
№ п/п	Название параметра	Статистический показатель, см X±mх	
		Антропометрия (n = 74)	МСКТ (n = 30)
1	Высота симфиза	3,9 ±0,4	3,7±0,3
2	Ширина симфиза	0,8 ± 0,2	0,7±0,2
3	Толщина симфиза	1,5±0,3	1,6±0,3
4	Симфизотуберальное расстояние (правое, левое)	8,4 ±0,6 8,4 ±0,5	8,8±0,6; 8,7±0,6
5	Прямой размер входа в малый таз	11,5±0,9	11,5±0,8
6	Поперечный размер входа в малый таз	13,3±0,8	12,9±0,8
7	Прямой размер выхода из малого таза	8,33±0,86	9,34±0,76
8	Поперечный размер выхода из малого таза	10,3 ±0,7	11,2±0,8
9	Продольный размер полости малого таза	12,3 ±0,7	12,5±0,6
10	Высота таза (справа, слева)	20,1±0,7; 20,2±0,7	20,4±0,8; 20,3±0,9
11	Подлобковый угол	75,5 ±6,7 °	78,3±5,7
12	Межребневое расстояние	27,1±1,3	27,3±1,4
13	Межкостистое расстояние	23,9±1,5	24,3±1,5
14	Наружная конъюгата	19,4±1,2	19,6±1,4
15	Длина копчика	3,1±0,6	3,5±0,5



Долихопелическая форма таза



Мезопелическая форма таза



Платипелическая форма таза

Рис. 1. Формы таза по индексу тазового кольца.



Низкая форма таза



Средняя форма таза



Высокая форма таза

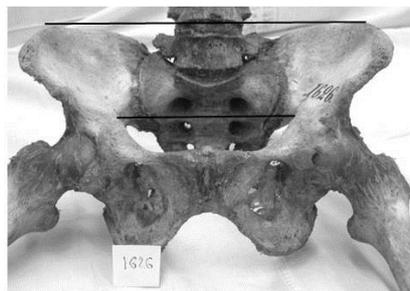
Рис. 2. Формы таза по индексу высоты–ширины таза.

По ИВШТ выделены низкая, средняя и высокая формы костного таза. В первую группу со значением индекса менее 89,4% были отнесены низкие тазы (16,2%), во вторую – средние тазы (ИВШТ в диапазоне 89,4–115,3%) – 73%. Высокие

тазы (индекс более 115,3%) встречались с частотой 10,8%. Среднее арифметическое значение по ИВШТ в общей выборке составило 107,4±8,7%. Варианты формы костного таза по ИВШТ представлены на рисунке 2.



Суженная форма таза

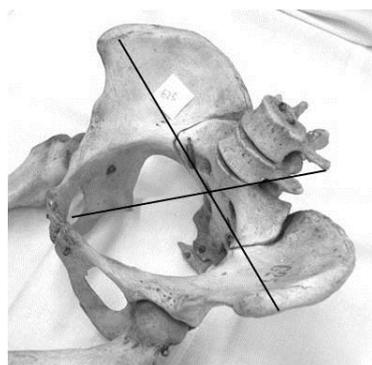


Равномерная форма таза

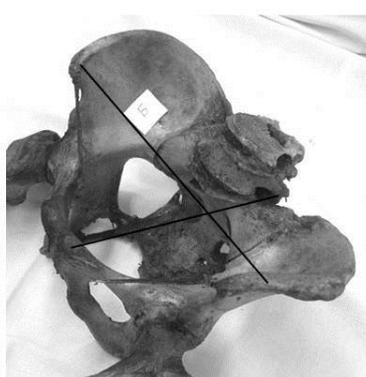


Расширенная форма таза

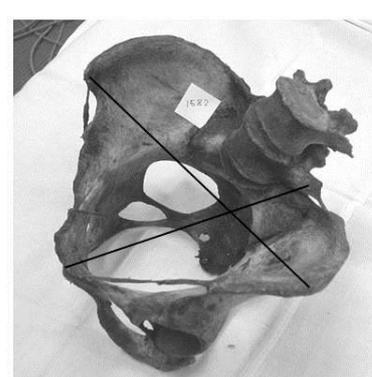
Рис. 3. Формы таза по индексу расширения.



Широкая форма таза



Гармоничная форма таза



Узкая форма таза

Рис. 4. Формы таза по широтному индексу таза.

Согласно результатам оценки индекса расширения таза можно выделить суженную, равномерную и расширенную формы, которые характеризуют степень развернутости крыльев подвздошных костей в латеральные стороны и особенность соотношения между поперечными размерами большого и малого таза. Суженная форма выявлена в 8,1%, равномерная – в 75,7% и расширенная – в 16,2%. Среднее арифметическое по ИРТ –  $80,9 \pm 6,4\%$ . Варианты форм таза по ИРТ представлены на рисунке 3.

О соотношении продольных размеров малого и поперечных размеров большого таза свидетельствует широтный индекс таза (ШИТ), в соответствии с которым выделены широкая, гармоничная и узкая формы. Среднее арифметическое значение ШИТ, согласно полученным данным, составило  $82,3 \pm 6,03\%$ . При этом широкими являлись 14,9%, гармоничными – 64,9%, а узкими – 20,2% тазов. В первую группу были отнесены исследуемые объекты с ШИТ меньше 80,8%, во вторую – в диапазоне 80,8-88,3%, а в третью группу – 88,3% соответственно. Данные формы таза представлены на рисунке 4.

Среднее арифметическое значение по ППИВМТ костного таза выборке составило 99,6%, при этом стандартное отклонение равнялось 9,84%. По данному индексу выделены 3 формы таза – поперечно-овальная, круглая, продольно-овальная. При ППИВМТ менее 89,6% таз считался поперечно-овальным (16,2%), если ис-

следуемый индекс находился в интервале 89,7-99,4% – круглым (67,6%). Форма таза была продольно-овальной у 16,2% при ППИВМТ более 99,5%. Выделенные формы таза представлены на рисунке 5.

Проведенный анализ различных форм таза на анатомическом материале свидетельствует о широком диапазоне их вариантной анатомии. Однако для всех индексов преобладающими по встречаемости являются средние формы: мезопелическая – по ИРТ; средняя – по ИВШТ; равномерная – по ИРТ; гармоничная – по ШИТ; круглая по ППИВМТ. Необходимо отметить, что средние формы встречались в 3-4 раза чаще по сравнению с крайними.

Аналогичные измерения были проведены на МСКТ у женщин, страдающих генитальным пролапсом, с расчетом ранее описанных индексов. Сравнительная характеристика полученных результатов приведена в таблице 3.

При анализе показателей, представленных в таблице 3, установлено, что у женщин с пролапсом гениталий наиболее часто встречались следующие формы костного таза: платипелическая, низкая, расширенная, широкая и поперечно-овальная. Данные формы таза, очевидно, можно отнести к формам, предрасполагающим к развитию пролапса тазовых органов. Вместе с тем существующие многочисленные пельвиометрические индексы характеризуют разные образования или соотношения частей таза, поэтому не могут

быть применены в клинической практике в качестве универсальных. В связи с этим нами предложен оригинальный подход к оценке формы малого таза, основанный на изучении отношений прямых размеров входа и выхода относительно друг друга и аналогично поперечных размеров.

При изучении на костных препаратах со связками прямых размеров входа и выхода из малого таза и их отношений было установлено, что наиболее часто встречается цилиндрическая форма (63%). При этом отношение прямых размеров находилось в диапазоне 0,97-1,52. Если отношение исследуемых параметров было больше 1,52, то тазы относились к расширяющейся книзу форме таза и встречались с частотой 25%. Наиболее редко обнаруживалась форма таза, сужающаяся книзу (12%), которая характеризовалась отношением прямых размеров менее 0,97.

Сопоставимые результаты получены и для

поперечных размеров входа и выхода из малого таза. Цилиндрическая форма таза наблюдалась в 67% случаев, при этом диапазон отношений исследуемых параметров составил 0,86-1,13. Встречаемость расширяющейся книзу формы таза отмечена в 20%. В данном варианте отношение поперечных размеров входа и выхода малого таза было более 1,13. Суженная форма таза, характеризующаяся отношением исследуемых размеров менее 0,86, наблюдалась в 13% изученных препаратов таза.

Таким образом, согласно проведенным измерениям были выделены следующие формы полости малого таза: суживающаяся книзу, цилиндрическая и расширяющаяся книзу (рисунок 6).

Аналогично на МСК – томограммах костного таза женщин, страдающих пролапсом тазовых органов III-IV степени, изучались прямые и



Круглая форма таза

Поперечно-овальная форма таза

Продольно-овальная форма таза

Рис. 5. Формы таза по продольно-поперечному индексу выхода из малого таза.

Таблица 3

Сравнительная характеристика форм костного таза по данным анатомических исследований и мультисрезовой спиральной компьютерной томографии, оцененных по стандартным пельвиометрическим индексам

№ п/п	Индекс	Форма таза	Встречаемость	
			Анатомическое исследование, % (n)	МСКТ, % (n)
1	ИТК	Долихопелическая	20,3 (15)	23,4 (7)
		Мезопелическая	60,8 (45)	30,0 (9)
		Платипелическая	18,9 (14)	46,6 (14)
2	ИВШТ	Низкая	16,2 (12)	4 (2)
		Средняя	73,0 (54)	33,4 (10)
		Высокая	10,8 (8)	26,6 (8)
3	ИРТ	Суженная	8,1 (6)	26,6 (8)
		Равномерная	75,7 (56)	30,0 (9)
		Расширенная	16,2 (12)	43,4 (13)
4	ШИТ	Широкая	14,9 (11)	43,4 (13)
		Гармоничная	64,9 (48)	36,6 (11)
		Узкая	20,2 (15)	20,0 (6)
5	ППИВМТ	Поперечно-овальная	16,2 (12)	50,0 (15)
		Круглая	67,6 (50)	30,0 (9)
		Продольно-овальная	16,2 (12)	20,0 (6)

Примечание: анатомические исследования проводились на костных препаратах без признаков врожденной и приобретенной костной патологии; МСКТ – исследование выполнялось у женщин, страдающих III-IV степенью генитального пролапса.



Рис. 6. Формы полости малого таза.

поперечные размеры входа и выхода из малого. Расширяющаяся книзу форма таза по прямым размерам встречалась в 53% случаев, что на 28% больше, чем при морфометрическом исследовании, проводившемся на костных препаратах. При этом отношение данных параметров было больше 1,62. У 42% женщин отмечалась цилиндрическая форма таза при отношении показателей, находившихся в диапазоне от 1,10 до 1,62. И только в 5% случаев по сагиттальным размерам входа и выхода из малого таза отмечалась сужающаяся форма. При этом отношение изучаемых параметров было менее 1,10. В таком случае можно полагать, что пролапс гениталий среди этих женщин обусловлен этиологическими факторами и не зависит от формы малого таза.

При изучении соотношений поперечных размеров входа и выхода из малого таза расширяющаяся форма малого таза также встречалась чаще (52%) и характеризовалась пельвиометрическим указателем более 1,30. Цилиндрическая форма таза отмечалась в 45% случаев, диапазон указателя малого таза во фронтальной плоскости составил 0,90-1,30. И лишь у 10% женщин, страдающих пролапсом тазовых органов, встречалась суживающаяся форма таза при пельвиометрическом указателе менее 0,90.

Необходимо отметить, что среди женщин с пролапсом гениталий, проходивших МСКТ – исследование, у 20,8% не было беременностей, закончившихся родами. 53,4% рожали одного ребенка, 14,2% – двух, а 11,6% женщин – трех или более. При этом практически все роды (96,4%) проходили через естественные родовые пути. При этом у 3,6% женщин, родоразрешившихся путем операции кесарева сечения, также диагностирован пролапс гениталий III-IV степени. Указанные данные свидетельствуют о том, что ключевым фактором развития пролапса гениталий является анатомическая форма таза, а не количество родов.

Таким образом, при морфометрическом исследовании анатомических параметров женского таза со связками, без видимых изменений его формы по различным индексам выявлено преоб-

ладание мезопелической (60,8%), средней (73%), равномерной (75,7%), гармонической (64,9%) и круглой (67,6%) форм таза.

Индексная оценка форм малого таза по данным МСКТ у женщин, страдающих генитальным пролапсом, отражает преобладание платипелической (46,6%), средней (33,4%), расширенной (43,4%), широкой (43,4%) и поперечно-овальной форм таза (50%), которые могут быть предрасполагающими к развитию пролапса тазовых органов.

Предложенные нами индексы оценки форм малого таза, такие как отношения продольно-продольных и поперечно-поперечных размеров входа и выхода костного малого таза, являются универсальными и позволяют выделять суженную, цилиндрическую и расширяющуюся форму таза. Последняя, по данным нашего исследования, является предрасполагающей к генитальному пролапсу.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алиев Э.А., Ахмедов З.В. Пролапс тазовых органов (обзор литературы) // Колопроктология. – 2016. – № 2 (56). – С. 42-47. [Aliyev E.A., Ahmadova E.V. Pelvic organ prolapse (review). Koloproktologiya. – 2016; 56(2): 42-47 (in Russ.).]
2. Бессонов Н.Ю., Гайворонский И.В. Варианты форм полости малого таза // Морфология. – 2014. – Т. 145, № 3 – С. 32-32а. [Bessonov N.Yu., Gaivoronskiy I.N. Variants of forms of the lesser pelvis cavity. Morfologiya. 2014; 145(3): 32-32 (in Russ.).]
3. Безменко А.А., Шмидт А.А., Коваль А.А., Карпищенко Ж.М. Консервативные методы лечения недержания мочи при напряжении // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – № 1 (45). – С. 227-232. [Bezmenko A.A., Schmidt A.A., Koval A.A., Karpishchenko Zh.M. Conservative ways of urinary stress incontinence treatment. Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. 2014; 45(1): 227-232 (in Russ.).]
4. Гайворонский И.В., Бессонов Н.Ю., Нуаури Д.А. Оригинальные подходы к изучению морфометрических характеристик плоскости выхода из малого таза у взрослых женщин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, № 1 – С. 20-

25. [Gaiyvoronskiy I.V., Bessonov N.Y., Niauri D.A. The original method of the pelvic exit morphometric parameters investigation in oldest women. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2012; LXI(1): 20-25 (in Russ.)].
5. Гайворонский И.В., Труфанов Г.Е., Виноградов С.В. Возможности прижизненных методов исследования в оценке морфометрических характеристик таза взрослого человека // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 3. – С. 76-81. [Gaiyvoronskiy I.V., Trufanov G.E., Vinogradov S.V. Potentialities of intravital methods of investigation for the evaluation of morphometric pelvic characteristics in adult persons. Morfologiya. 2006; 129(3): 76-81 (in Russ.)].
6. Зиганшин А.М., Кулавский В.А. Метод прогнозирования факторов риска пролапса тазовых органов // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 2 – С. 65-68. [Ziganshin A.M., Kulavsky V.A. Method predicting risk of pelvic organ prolapse. Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2016; 19(2): 65-68 (in Russ.)].
7. Ищенко А.И., Александров Л.С., Чушков Ю.В., Горбенко О.Ю., Будникова К.А. Пролапс тазовых органов: патоморфологические аспекты // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 51-57. [Ishchenko A.I., Aleksandrov L.S., Chushkov Iu.V., Gorbenko O.Iu., Budnikova K.A. Pelvic organ prolapse: pathomorphological aspects. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2012; 12(2): 51-57 (in Russ.)].
8. Касян Г.Р., Тупикина Н.В., Гвоздев М.Ю., Пушкарь Д.Ю. Пролапс тазовых органов и скрытое недержание мочи при напряжении // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 1. – С. 98-102. [Kasyan G.R., Tupikina N.V., Gvozdev M.Yu., Pushkar D.Yu. "Primum non nocere". Hippocrates Pelvic organ prolapse and occult stress incontinence. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. 2014; (1): 98-102 (in Russ.)].
9. Луценко Н.С., Мазур О.Д., Евтерева И.А. Пролапс гениталий как проявление несостоятельности тазового дна: современный взгляд на проблему и возможности консервативной коррекции // Охрана материнства и детства. – 2016. – № 1(27). – С. 100-104. [Lutsenko N.S., Mazur O.D., Evtereva I.A. Prolapse as demonstration of insufficiency of pelvic floor: modern view on the problem and possibilities of conservative correction. Okhrana materinstva i detstva. 2016; 27(1): 100-104 (in Russ.)].
10. Памфамиров Ю.К., Романенко Н.М., Пучкина Г.А., Самойленко А.В. К вопросу об оперативном лечении пролапса гениталий // Вестник науки и образования. – 2017. – № 2(26). – С. 92-96. [Pamfamirov Yu.K., Romanenko N.M., Puchkina G.A., Samoilenko A.V. The question of seargical treatment of pelvic prolapse. Vestnik nauki i obrazovaniya. 2017; 26(2): 92-96 (in Russ.)].
11. Русина Е.И., Беженарь В.Ф., Иващенко Т.Э., Пакин В.С., Баранов В.С. Особенности полиморфизма генов NAT2, GST T1, GST M1 у женщин с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 36-40. [Rusina E.I., Bezhenar V.F., Ivashchenko T.E., Pakin V.S., Baranov V.S. NAT2, GST T1, and GST M1 gene polymorphisms in women with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva. 2014; 1(2): 36-40. (in Russ.)].
12. Awwad J., Sayegh R., Yeretizian J., Deeb M.E. Prevalence, risk factors, and predictors of pelvic organ prolapse: a community-based study // Menopause. – 2012. – Vol. 19, N 11. – P. 1235-1241. – DOI: 10.1097/gme.0b013e31826d2d94.
13. Khaskheli M., Baloch S., Baloch A.S. Obstetrical trauma to the tract following vaginal delivery // J Coll Physicians Surg Pak. – 2012. – Vol. 22, N 2. – P. 95-97. – DOI: 02.2012/JCPSP.9597.

## ОСОБЕННОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ 2-ДИМЕТИЛАМИНО-1,3-БИС-(ФЕНИЛСУЛЬФОНИЛТИО)ПРОПАНА (БЕНСУЛТАПА) В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

© Баранов Ю.Н.<sup>1</sup>, Шорманов В.К.<sup>1</sup>, Сухомлинов Ю.А.<sup>1</sup>, Кучер М.М.<sup>2</sup>, Коваленко Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра фармацевтической, токсикологической и аналитической химии  
Курского государственного медицинского университета, Курск;  
<sup>2</sup> кафедра токсикологической и аналитической химии

Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, Львов, Украина  
E-mail: [R-WLADIMIR@yandex.ru](mailto:R-WLADIMIR@yandex.ru)

Обоснованы преимущества изолирования анализируемого соединения из надземных и подземных органов лекарственных растений смесью органических растворителей ацетонитрил-дихлорэтан-этилацетат (6:2:2 по объему) путем двукратного настаивания при продолжительности каждого этапа настаивания 30 минут и массовом соотношении изолирующего агента и биоматрицы 4:1. Для очистки извлекаемого из растительных биоматриц 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана применена макроколоночная адсорбционная хроматография в колонке силикагеля «Merk» 40/63  $\mu$  и элюирование последовательно гексаном и системой растворителей диэтиловый эфир-гексан (8:2 по объему). Разработана методика определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в лекарственном растительном сырье с использованием метода ГХ-МС после предварительной термодеструкции анализируемого соединения. Предел обнаружения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана составляет  $1,0 \cdot 10^{-4}$  г в 100 г биоматериала.

**Ключевые слова:** 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропан (бенсултап), лекарственные растения, изолирование, очистка, ГХ-МС, определение.

## PECULIARITIES OF DETERMINING 2-DIMETHYLAMINE-1.3-BIS- (PHENYLSULPHONYLTHIO) PROPANE (BENSULTAP) IN VEGETABLE RAW MATERIALS

Baranov Yu.N.<sup>1</sup>, Shormanov V.K.<sup>1</sup>, Sukhomlinov Yu.A.<sup>1</sup>, Kucher M.M.<sup>2</sup>, Kovalenko E.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical, Toxicology and Analytical Chemistry of Kursk State Medical University, Kursk;  
<sup>2</sup> Department of Toxicological and Analytical Chemistry

of Lviv National Medical University named after Danil Galitsky, Lviv, Ukraine

The advantages of isolating the analyzed compound from aboveground and underground parts of medicinal plants with a mixture of organic solvents acetonitrile-dichloroethane-ethyl acetate (6:2:2 by volume) are substantiated by double infusion with the duration of each infusion stage of 30 minutes and the mass ratio of the isolating agent to the biomatrix of 4:1. To purify 2-dimethylamino-1.3-bis-(phenylsulphonylthio) propane recovered from plant biomatrices, macrocolumnic adsorption chromatography on a 40/63  $\mu$  silica gel column and successive elution with hexane and a solvent system of diethyl ether-hexane (8:2 by volume) were used. A procedure was developed for the determination of 2-dimethylamino-1.3-bis-(phenylsulphonylthio) propane in medicinal plant raw materials using the GC-MS method after preliminary thermal destruction of the test compound. The detection limit of 2-dimethylamino-1.3-bis-(phenylsulphonylthio) propane is  $1.0 \cdot 10^{-4}$  g in 100 g of biomaterial.

**Keywords:** 2-dimethylamino-1.3-bis-(phenylsulphonylthio) propane (bensultap), medicinal plants, isolation, purification, GC-MS, determination.

Вопросы совершенствования способов контроля присутствия остаточных количеств средств защиты растений в лекарственном растительном сырье, используемом в фармацевтической практике, занимают немаловажное место среди научных проблем фармацевтического и химико-токсикологического анализа.

Содержание определенных количеств пестицидов в надземных и подземных частях лекарственных растений, как правило, является следствием попадания их дикорастущих зарослей в зоны обработки сельскохозяйственных угодий, а также природных объектов в рамках борьбы с

вредными растительными и животными организмами.

Среди пестицидов, которые могут являться нежелательными примесями в лекарственном растительном сырье, довольно значительное место занимают средства защиты растений из группы производных нереистоксина [9, 10, 11].

Один из таких веществ – 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропан или бенсултап – длительное время известен как инсектицид, эффективно воздействующий на целый ряд жесткокрылых насекомых вредителей сельского хозяйства [14, 15].

2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропан – это гидрофобное вещество, плохо растворимое ( $7,0-8,0 \cdot 10^{-4}$  кг/дм<sup>3</sup> при 30°C) в воде и в разной степени растворимое в органических жидкостях, из группы алканолов, аренов, галогеналканов, кетонов, нитрилов, диалкиловых эфиров, алкиловых эфиров алифатических карбоновых кислот [4, 6, 7].

Попадая в организм человека в составе лекарственных форм, приготовленных из содержащего его лекарственного сырья, 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропан способен искажать их основное действие и оказывать токсический эффект, следствием которого могут явиться разного рода патологические изменения в различных органах и системах.

В этой связи совершенствование способов контроля содержания 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в лекарственном растительном сырье, которое потенциально может содержать остаточные количества данного соединения, имеет важное значение.

Для определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в растительных биологических объектах известно использование, в основном, фотометрических и хроматографических методов анализа [1, 2, 4, 5, 12].

Определению обычно предшествуют различные варианты изолирования и очистки токсиканта.

Само определение наиболее часто проводится по выделенному и очищенному исходному веществу или по одному из его метаболитов – нереистоксину [3, 8, 13].

Большинство предлагаемых способов определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в биологическом материале характеризуются недостаточными чувствительностью и селективностью.

Способы, построенные на переведении 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в нереистоксин, обычно длительны и громоздки.

Цель исследования – разработка простой и экспрессной методики количественного определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в лекарственном растительном сырье.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект проведенного исследования – 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропан (квалификация «ч»), который отвечает требованиям СОП 342-034-2003 и содержит 97% или более основного компонента.

Биологическими матрицами – моделями различных видов лекарственного растительного сырья – явились корень одуванчика лекарственного (*Taraxaci officinalis radices*), трава пастушьей сумки (*Bursae pastoris herba*) и корни лабазника вязолистного (*Filipendulae ulmariae radices*).

Извлечение токсичного вещества из растительных тканей осуществляли в режиме настаивания с органическим изолирующим агентом при температуре 18-22°C.

Очистку получаемых извлечений проводили в макроколонке гидроксилорированного сорбента.

Как аналитический метод использована газожидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС).

Оценку количественного содержания 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в биоматрицах методом ГХ-МС проводили косвенно по продукту деструкции аналита.

Прибором для определения явился хроматограф фирмы Agilent Technologies (США) модели 6850 Network GC System с квадрупольным масс-селективным детектором модели 5973 Network этой же фирмы. Хроматографирование осуществляли в кварцевой капиллярной колонке DB-5 MS EVIDEX длиной 25 м и внутренним диаметром 0,2 мм с неподвижной фазой, представляющей собой 5%-фенил-95%-метилполисилоксан, при толщине пленки неподвижной фазы 0,33 мкм.

В качестве газа-носителя использовался гелий. Масс-селективный детектор работал в режиме электронного удара (70 эВ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве органического изолирующего агента для извлечения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана из растительных биологических тканей (надземных и подземных органов) предложена смесь ацетонитрил-дихлорэтан-этилацетат в соотношении 6:2:2 по объему. Оптимальные условия изолирования достигались путем двукратной (по 30 минут) обработки порциями органического изолирующего агента при условии, что масса каждой порции изолирующего агента в 4 раза превышает массу биологического объекта.

Выявлено, что достаточно эффективную очистку аналита можно достичь при хроматографировании в макроколонке (150×10 мм) сорбента «Merk» 40/63  $\mu$ , вначале пропуская через нее 20 мл гексана, а затем элюируя смесью растворителей диэтиловый эфир-гексан в соотношении 8:2 по объему. При сборе элюата фракциями по 2 мл каждая анализируемое вещество обнаруживается

во фракциях с 18 по 24 включительно (35-48 мл элюата).

Для достижения поставленной цели нами предложен вариант определения содержания 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана методом хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) на основе достаточно простой и относительно несложной схемы термического разложения аналита в испарителе газового хроматографа с последующей оценкой времени удерживания и площади пика одного из продуктов термодеструкции.

Подача газа-носителя производилась со скоростью 0,6 мл/мин. Режим без деления потока. Регистрация масс-спектра проводилась по полному ионному току с задержкой 3,5 минуты.

Начальная температура термостата колонки составляла 70°C, данная температура выдерживалась в течение 3 минут, в дальнейшем температура повышалась от 70°C до 290°C со скоростью 20°C в минуту, конечная температура колонки выдерживалась в течение 16 минут, температура инжектора составляла 250°C, температура квадруполя – 150°C, температура интерфейса детектора – 300°C, регистрация интенсивности сигнала осуществлялась по полному ионному току, диапазон сканирования соответствовал интервалу 40-500 m/z.

В предлагаемых условиях проведения процесса анализа на получаемой газовой хроматограмме

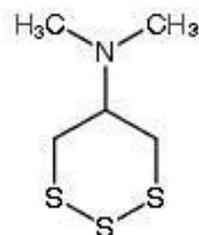
обнаруживались пики трех основных продуктов термодеструкции аналита (рис. 1).

Как видно из рис., значения времени удерживания соседних пиков выявленных продуктов термодеструкции значительно (на 1,5-2 минуты) различаются между собой.

Исследованы масс-спектры каждого из обнаруженных на хроматограмме продуктов. В процессе исследования предпринимались попытки выявления характеристических ионов, в том числе молекулярных, которые могли бы указывать на особенности структуры образующихся в процессе термической деструкции продуктов.

Характеристика масс-спектров выявленных продуктов деструкции 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана представлена в таблице 1.

Как свидетельствуют данные таблицы, продукт *1* предположительно представляет собой тиоциклом, имеющий следующую структуру:



В его масс-спектре основным (масса которого принимается за 100%) является ион 70 m/z.

**Интенсивность,  
усл. ед.**

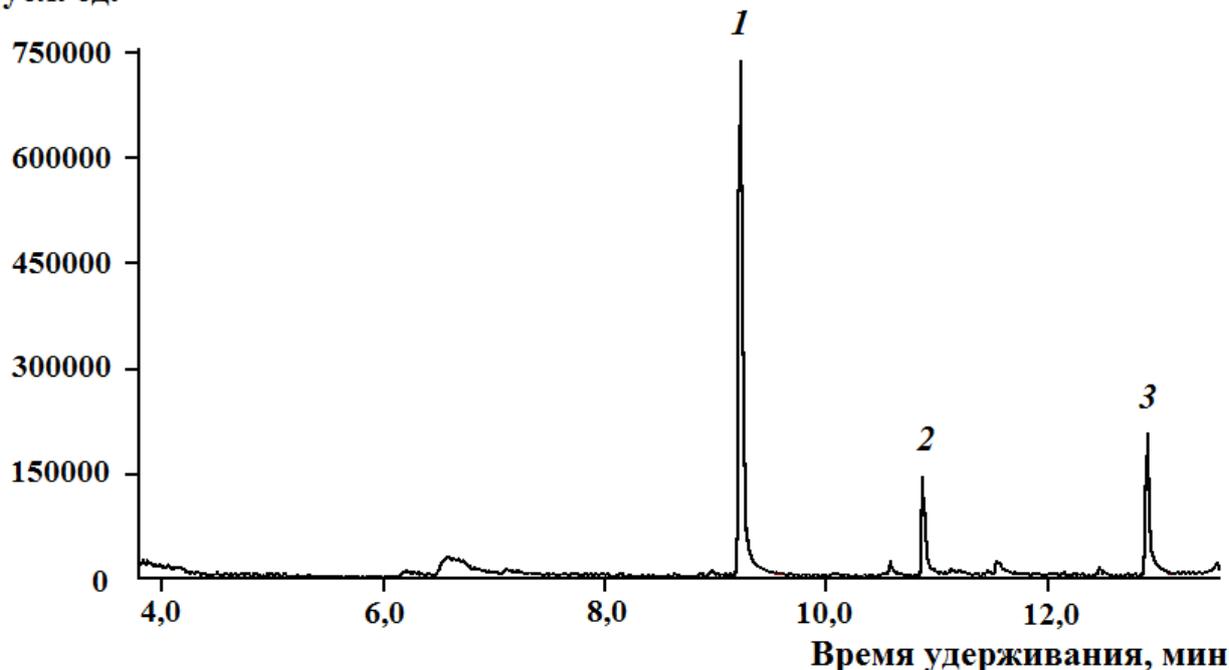


Рис. 1. Хроматограмма продуктов термической деструкции 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана: 1 – продукт с временем удерживания 9,24±0,013 мин.; 2 – продукт с временем удерживания 10,89±0,016 мин.; 3 – продукт с временем удерживания 12,91±0,014 мин.

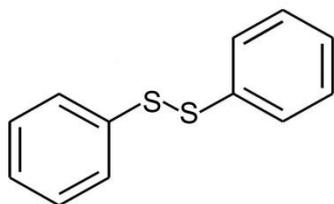
Таблица 1

## Характеристика масс-спектров продуктов термической деструкции 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана

Выявленные продукты деструкции 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана	Время удерживания	Характеристические ионы в масс-спектрах продуктов, m/Z	Молекулярный ион, m/Z	Предполагаемая структура
Продукт 1	9,24±0,013	42, 56, <b>70***</b> , 84, 88, 103, 114, 130, 149		Тиоциклам ИЮПАК: N,N-диметил-1,2,3-третиан-5-иламин; CAS: N,N-диметил-1,2,3-третиан-5-амин
Продукт 2	10,89±0,016	42, 56, <b>71***</b> , 96, 110, 135, 149, 164, 181		Не идентифицирована
Продукт 3	12,91±0,014	51, 65, 82, <b>109***</b> , 126, 140, 154, 171, 185, 203, 218	218	Дифенил-дисульфид ИЮПАК: 1,1'-дисульфид-диилдобензол

Примечание: \*\*\* – основные ионы.

Продукт 2 идентифицировать не удается. Основной ион в его масс-спектре имеет массу 71 m/Z. Продукт 3 предположительно представляет собой дифенилдисульфид, структурная формула которого имеет вид:



В масс-спектре продукта 3 основным ионом является заряженная частица с массой 109 m/Z. Среди заряженных частиц данного масс-спектра присутствует ион 218 m/Z, который можно считать молекулярным. Его масса соответствует массе молекулы дифенилдисульфида.

Наиболее интенсивным из трех обнаруживаемых на хроматограмме пиков является пик с временем удерживания 9,24±0,013, соответствующий продукту 1 (предположительно тиоцикламу). Поэтому 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропан идентифицировали по времени удерживания данного пика. Исходя из площади пика продукта 1, проводили количественное определение анализируемого соединения.

Обнаружена линейная зависимость между содержанием аналита в хроматографируемой пробе и площадью хроматографического пика с временем удерживания 9,24±0,013 в интервале концентраций  $1,6 \cdot 10^{-8}$  –  $1,2 \cdot 10^{-6}$  г.

Данная линейная зависимость описывается уравнением прямой линии, имеющим вид:  $S = 5460 \cdot C - 5677$ , где S – площадь хромато-

графического пика; C – концентрация определяемого вещества в хроматографируемой пробе, нг. Коэффициент корреляции (r) превышает 0,99.

*Методика определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в лекарственном растительном сырье.* 10 г мелкоизмельченного растительного сырья (размер частиц 0,2-0,4 см) заливали 40 г смеси ацетонитрил-дихлорэтан-этилацетат в соотношении 6:2:2 по объему и выдерживали 30 минут при периодическом перемешивании. Извлечение отделяли от твердых частиц биоматериала, операцию настаивания повторяли в указанных условиях. Полученные органические извлечения объединяли, обезвоживали безводным сульфатом натрия путем фильтрации через стеклянный фильтр диаметром 4 см со слоем безводного сульфата натрия высотой 1-1,5 см. Фильтр дополнительно промывали 20 г смеси ацетонитрил-дихлорэтан-этилацетат в соотношении 6:2:2 по объему. Фильтрат и промывную жидкость объединяли, растворитель из объединенного извлечения испаряли в токе воздуха при комнатной температуре. Остаток растворяли в 4 мл ацетона, 2 мл полученного раствора смешивали с 1 г силикагеля «Merk» 40/63  $\mu$  и испаряли остатки ацетона из сорбента в токе воздуха.

В колонку размером 490×10 мм вносили вначале 9 г силикагеля «Merk» 40/63  $\mu$ , а затем, поверх образующегося слоя, – 1 г силикагеля «Merk» 40/63  $\mu$ , содержащего анализируемое вещество, предварительно введенное в виде ацетонового раствора. Хроматографировали в колонке силикагеля «Merk» 40/63  $\mu$ , вначале пропуская через колонку гексан. После истечения из колон-

ки 20 мл элюата растворитель, находящийся над поверхностью столба сорбента, удаляли и начинали элюировать смесью растворителей диэтиловый эфир-гексан в соотношении 8:2 по объему. С момента начала подачи системы растворителей «диэтиловый эфир-гексан» в соотношении 8:2 по объему, выходящий из колонки элюат собирали отдельными фракциями по 2 мл каждая. Фракции элюата с 18 по 24 включительно, содержащие анализируемое вещество, объединяли в выпарительной чашке, элюент испаряли в токе воздуха при комнатной температуре. Остаток растворяли в 10 мл дихлорметана (раствор А). 2,5 мл раствора А вносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили дихлорметаном до метки (раствор Б).

4 мкл раствора Б вводили в хромато-масс-спектрометр и проводили определение в соответствии с приведенными выше условиями.

Анализируемое соединение идентифицировали по времени удерживания ( $9,24 \pm 0,011$ ) продукта его термодеструкции.

По площади хроматографического пика данного продукта вычисляли количество 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в том или ином биологическом объекте, используя уравнение градуировочного графика, и пересчитывали на навеску вещества, внесенную в растительный биологический материал.

Результаты определения анализируемого токсиканта в различных видах лекарственного растительного сырья представлены в таблице 2.

Как свидетельствуют полученные данные, с

помощью разработанной методики в сериях из пяти параллельных испытаний с доверительной вероятностью 0,95 удается определить в корнях одуванчика лекарственного, траве пастушьей сумки и корнях лабазника вязолистного  $94,53 \pm 2,82\%$ ,  $96,87 \pm 2,80\%$  и  $93,22 \pm 3,19\%$  анализируемого вещества соответственно.

Методика характеризуется необходимыми воспроизводимостью и правильностью. Открываемый минимум (предел обнаружения) составляет около 100 мкг в 100 г рассматриваемых видов лекарственного растительного сырья.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Показана целесообразность изолирования 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана из растительного биологического материала смесью растворителей ацетонитрил-дихлорэтан-этилацетат в соотношении 6:2:2 по объему в условиях двукратного (по 30 минут) настаивания и четырехкратного преобладания массы изолирующего агента над массой биоматериала.

2. Оптимальные условия очистки аналита, извлекаемого из растительного биологического материала, достигаются с использованием макроколлоидной адсорбционной хроматографии на силикагеле «Мерк» 40/63  $\mu$  при элюировании вначале гексаном, а затем смесью растворителей диэтиловый эфир-гексан в соотношении 8:2 по объему.

Таблица 2

Результаты определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в надземных и подземных частях лекарственных растений ( $n=5$ ;  $P=0,95$ )

Вид лекарственного растительного сырья	Внесено, г аналита в 10 г биоматериала	Найдено		
		г	%	Метрологические характеристики
Корни одуванчика лекарственного	0,01	0,097381	97,38	$\bar{x}=94,53$ $S=2,27$ $S_{\bar{x}}=1,01$ $\Delta\bar{x}=2,82$ $\varepsilon=2,98$
	0,01	0,093278	93,28	
	0,01	0,095965	95,97	
	0,01	0,091564	91,56	
	0,01	0,094477	94,48	
Трава пастушьей сумки	0,01	0,095352	95,35	$\bar{x}=96,87$ $S=2,25$ $S_{\bar{x}}=1,01$ $\Delta\bar{x}=2,80$ $\varepsilon=2,89$
	0,01	0,094155	94,16	
	0,01	0,098890	98,89	
	0,01	0,096539	96,54	
	0,01	0,099413	99,41	
Корни лабазника вязолистного	0,01	0,091504	91,50	$\bar{x}=93,22$ $S=2,39$ $S_{\bar{x}}=1,07$ $\Delta\bar{x}=2,97$ $\varepsilon=3,19$
	0,01	0,093251	93,25	
	0,01	0,090332	90,33	
	0,01	0,094776	94,78	
	0,01	0,096238	96,24	

3. Предложена методика определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в лекарственном растительном сырье. Методика позволяет определять 93,22-96,87% аналита в модельных смесях с надземными и подземными частями лекарственных растений. Предел обнаружения составляет  $1,0 \cdot 10^{-4}$  г и анализируемого вещества в 100 г биоматериала.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баранов Ю.Н., Шорманов В.К., Коваленко Е.А. Методика определения 2-диметиламино-1,3-бис-(фенилсульфонилтио)пропана в крови и её валидация // Международный научно-исследовательский журнал. – 2018. – № 3 (69). – С. 88-94. [Baranov Yu.N., Shormanov V.K., Kovalenko E.A. Methodology of determination of 2-dimethylamino-1.3-bis-(phenylsulphonylthio) propane in blood and its validation. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2018; 69(3): 88-94 (in Russ.)].
2. Григорьев А.М., Мельник А.А., Рудакова Л.В. Идентификация и определение производных и продуктов метаболизма банкола методами ГЖХ-МС и ВЭЖХ для целей судебно-химического и токсикологического анализа // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2008. – Т. 8, вып. 5. – С. 766-778. [Grigoriyev A.M., Mel'nik A.A., Rudakova L.V. Identification and determination of derivatives and products of benzol metabolism by GLPC-MS and HPLC methods for the purposes of forensic and toxicological analysis. *Sorbtsionnyye i khromatograficheskiye protsessy*. 2008; 8(5): 766-778 (in Russ.)].
3. Григорьев А.М., Недовизина Г.В., Пирожков М.В. Определение производных и метаболитов бенсультапа (банкола) хроматографическими методами // Судебно-медицинская экспертиза. – 2009. – Т. 52, № 5. – С. 30-35. [Grigoriev A.M., Nedovizina G.V., Pirozhkov I.V. Detection of bancol derivatives and metabolites by chromatographic methods. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2009; 52 (5): 30-35 (in Russ.)].
4. Шорманов В.К., Баранов Ю.Н., Дурицын Е.П., Маслов С.В., Прониченко Е.И., Ганиев С.В. Судебно-химическое определение банкола // Судебно-медицинская экспертиза. – 2010. – Т. 53, № 6. – С. 39-41. [Shormanov V.K., Baranov Iu.N., Duritsyn E.P., Maslov S.V., Pronichenko E.I., Ganiev S.V. Detection of bancol for the purpose of forensic chemical expertise. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2010; 53 (6): 39-41 (in Russ.)].
5. Шорманов В.К., Баранов Ю.Н., Терских А.П., Неврова А.Ю., Щербаклова М.Н. Определение бенсультапа в биологическом материале растительного происхождения // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2014. – № 3. – С. 94-101. [Shormanov V.K., Baranov Yu.N., Terskikh A.P., Nevrova A.Yu., Shcherbakova M.N. De-
6. Bensultap [Электронный ресурс] // Lofter. – Режим доступа: <http://docbook.blog.163.com/blog/static/208326047201262412227365/>, свободный (20.01.2018). [Bensultap [Electronic resource]. Lofter. Access mode: <http://docbook.blog.163.com/blog/static/208326047201262412227365/>, free (01/20/2018)].
7. Bensultap [Электронный ресурс] // Pub Chem. – Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bensultap#section=Top>, свободный (20.01.2018). [Bensultap [Electronic resource]. Pub Chem. Access mode: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bensultap#section=Top>, free (01/20/2018)].
8. Inoue M., Yamamoto A. An Analytical Method of Bensultap Residues in Crops and Soils // *Journal of Pesticide Science*. – 1986. – Vol. 11, N 4. – P. 547-555.
9. Kumar A.S., Amalnath D., Dutta T.K. Cartap poisoning: A rare case report // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 15, N 4. – P. 233-235. – DOI: 10.4103/0972-5229.92075.
10. Kurisaki E., Kato N., Ishida T., Matsumoto A., Shinohara K., Hiraiwa K. Fatal human poisoning with Padan: a cartap-containing pesticide // *Clin Toxicol (Phila)*. 2010. – Vol. 48, N 2. – P. 153-155 – DOI: 10.3109/15563650903505166.
11. Nguyen T.D., Lee K.J., Lee M.H., Lee G.H. A multi-residue method for the determination 234 pesticides in Korean herbs using gas chromatography mass spectrometry // *Microchemical Journal*. – 2010. – Vol. 95, N 1. – P. 43-49.
12. Núñez O., Gallart-Ayala H., Ferrer I., Moyano E., Galceran M.T. Strategies for the multi-residue analysis of 100 pesticides by liquid chromatography–triple quadrupole mass spectrometry // *Journal of Chromatography A*. – 2012. – Vol. 1249. – P. 164-180. – DOI: 10.1016/j.chroma.2012.06.028.
13. Rajković M.B., Perić L., Kovačević D. Quality of potatoes grown in various regions of Serbia as influenced by heavy metal and pesticide residues concentrations // *Journal of Agricultural Sciences*. – 2002. – Vol. 47, N 2. – P. 161-177.
14. Węgorzek P. Current status of resistance in Colorado potato beetle (*Leptinotarsa decemlineata* Say) to selected active substances of insecticides in Poland // *Journal of Plant Protection Research*. – 2005. – Vol. 45, N 4. – P. 309-319.
15. Węgorzek P., Zamojska J., Mrówczyński M. Susceptibility Level of the Colorado Potato Beetle (*Leptinotarsa decemlineata* Say) to Chlorpyrifos and Acetamiprid in Poland and Resistance Mechanisms of the Pest to Chlorpyrifos // *Journal of Plant Protection Research*. – 2011. – Vol. 51, N 3. – P. 279-284.

**МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛИСТЬЕВ  
ДРОКА КРАСИЛЬНОГО (GENISTA TINCTORIA L.)**

© Дроздова И.Л., Минакова Е.И.

**Кафедра фармакогнозии и ботаники Курского государственного медицинского университета, Курск**E-mail: [irina-drozdova@yandex.ru](mailto:irina-drozdova@yandex.ru)

Род Дрок (*Genista* L.) семейства бобовые (*Fabaceae*) насчитывает около 75 видов, распространенных в Европе, Северной Африке и Западной Азии. В России произрастает 4 вида, из которых наиболее распространен дрок красильный (*Genista tinctoria* L.). Данный вид широко используется в традиционной медицине как желчегонное и диуретическое средство, для лечения заболеваний щитовидной железы, в онкологии и дерматокосметологии. Однако отсутствует утвержденная фармакопейная статья на лекарственное растительное сырье. Возможность использования нового вида в научной медицине делает необходимым изучение морфологического и анатомического строения дрочка красильного. В результате исследований выявлены диагностические признаки, которые позволяют достоверно идентифицировать лекарственное растительное сырье, и могут быть использованы при разработке нормативной документации по разделам «Внешние признаки» и «Микроскопические признаки». Морфолого-анатомические признаки листьев дрочка красильного изучены впервые.

**Ключевые слова:** дрок красильный, *Genista tinctoria* L., листья, морфологические признаки, анатомические признаки, идентификация растительного сырья.

**MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STUDY OF GENISTA TINCTORIA LEAVES***Drozdova I.L., Minakova E.I.***Department of Pharmacognosy and Botany of Kursk State Medical University, Kursk**

The genus *Genista* L. of *Fabaceae* family includes about 75 species distributed in Europe, North Africa and Western Asia. In Russia 4 species grow, the most common is *Genista tinctoria* L. This species is widely used in traditional medicine as a choleric and diuretic, for the treatment of thyroid diseases, in oncology and dermatocosmetology. Nevertheless, there is no approved pharmacopeial article on the medicinal plant raw materials. The ability to use a new type in scientific medicine makes it necessary to study the morphological and anatomical structure of the *Genista tinctoria*. The result of the research revealed the diagnostic features that allow to reliably identify medicinal plant material, and can be used in the development of regulatory documents for «External features» and «Microscopic features». Morphological and anatomical characteristics of leaves of *Genista tinctoria* were studied for the first time.

**Keywords:** *Genista tinctoria* L., leaves, morphological features, anatomic features, raw material identification.

Одними из перспективных представителей флоры России, которые традиционно применяются в народной медицине для профилактики и лечения самых разных заболеваний, являются представители рода Дрок (*Genista* L.), относящиеся к семейству бобовые (*Fabaceae*). Род Дрок включает около 75 видов, распространенных в Европе, Северной Африке и Западной Азии. В России произрастает 4 вида, из которых наиболее широко распространен дрок красильный (*Genista tinctoria* L.) [7]. Он встречается в Европейской части (исключая только самые северные районы), на Кавказе, в Западной Сибири; имеет значительную базу сырья [2, 3, 9, 11]. В областях Центральной России (в т.ч. в Курской области) является широко распространенным растением [10]. Растет на открытых сухих каменистых склонах, лугах, лесных опушках, в борах, по долинам рек и меловым обнажениям, преимущественно на песчаной или известняковой почве. Его часто культивируют как декоративное растение [2, 3, 9, 11], используя в ландшафтном дизайне для украшения

садовых участков и парков. Дрок красильный представляет собой кустарник высотой 50-150 см; цветет с мая по июль, плодоносит с июля по сентябрь [2, 7, 9].

В настоящее время в России отсутствует утвержденная фармакопейная статья на лекарственное растительное сырье дрочка красильного, поэтому данный вид применяется только в народной медицине. Надземная часть растения используется как диуретическое и желчегонное средство, при гепатитах, для лечения почек и мочевыводящих путей (при циститах), при отеках почечной и сердечной этиологии, болезнях щитовидной железы [3]; цветки и семена – в терапии онкологических заболеваний [3, 11]. Имеются сведения о применении надземной части (в виде настоя) при псориазе и аллергических зудящих дерматозах в дерматокосметологии [4]. Экспериментальными исследованиями доказано гипотензивное, аналептическое, лактогенное, эстрогеноподобное действие экстракта побегов данного вида, а также антибактериальные свойства водно-

спиртовой настойки; установлено, что метанольный экстракт подавляет рост клеток меланомы [3, 11]. Химический состав дрока красильного, по данным литературных источников, представлен алкалоидами, фенольными соединениями (флавоноидами, дубильными веществами); обнаружено эфирное масло и аскорбиновая кислота [3, 11].

Исторические данные об использовании в традиционной медицине, разнообразные классы биологически активных веществ, содержащихся в дроке красильном, достаточная база сырья и возможность культивирования обуславливают перспективность внедрения данного вида в официальную медицину для создания на его основе доступных фитопрепаратов отечественного производства. Возможность использования дрока красильного в научной медицине вызывает необходимость морфологического и анатомического исследования для выявления диагностических признаков лекарственного сырья. Ранее нами проведено исследование строения цветков дрока красильного [5].

Цель работы: изучить морфологическое и анатомическое строение листьев дрока красильного и выявить их диагностические признаки.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования являлись листья дрока красильного. Место заготовки сырья – окрестности г. Курска, фаза вегетации – массовое цветение.

Экспериментальное изучение проводили на свежесобранном, фиксированном (смесь: спирт этиловый 96%, вода очищенная, глицерин (при соотношении компонентов 1:1:1)) и высушенном растительном сырье [1, 6, 8, 14]. Исследование листьев для выявления диагностических призна-

ков проводили согласно статьям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания: «Листья» (ОФС.1.5.1.0003.15) и «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» (ОФС.1.5.3.0003.15) [1]. Микропрепараты исследовали при помощи лабораторного светового микроскопа «Биолам Ломо», используя различное увеличение окуляра и объектива (7×8; 10×8; 10×20; 10×40). Микрофотографии выполняли цифровой фотокамерой и редактировали в программе «Adobe Photoshop CS ×64».

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате выполненных нами исследований впервые были описаны макро- и микродиагностические признаки листьев дрока красильного.

*Внешние признаки.* Листья цельные или частично измельченные, простые, короткочерешковые, с очень короткими прилистниками. Длина листьев варьирует от 1 до 5 см, ширина от 0,3 до 1 см. Листья имеют линейную или ланцетовидную форму. Верхушка листовой пластинки заостренная, основание клиновидное, край цельный. Жилкование перистое. Черешки листьев короткие, длиной до 2 мм, в сечении округло-треугольной формы. Прилистники узколанцетные или шиловидные. При рассмотрении листьев под лупой (10×) или стереомикроскопом (16×) видно, что листовая пластинка по обеим сторонам (особенно вдоль края и по жилкам), а также черешок опушены волосками. На нижней стороне листа хорошо заметны выступающие жилки светло-зеленого цвета. Цвет листьев – зеленый или темно-зеленый (рис. 1).



Рис. 1. Лекарственное растительное сырье – листья дрока красильного.

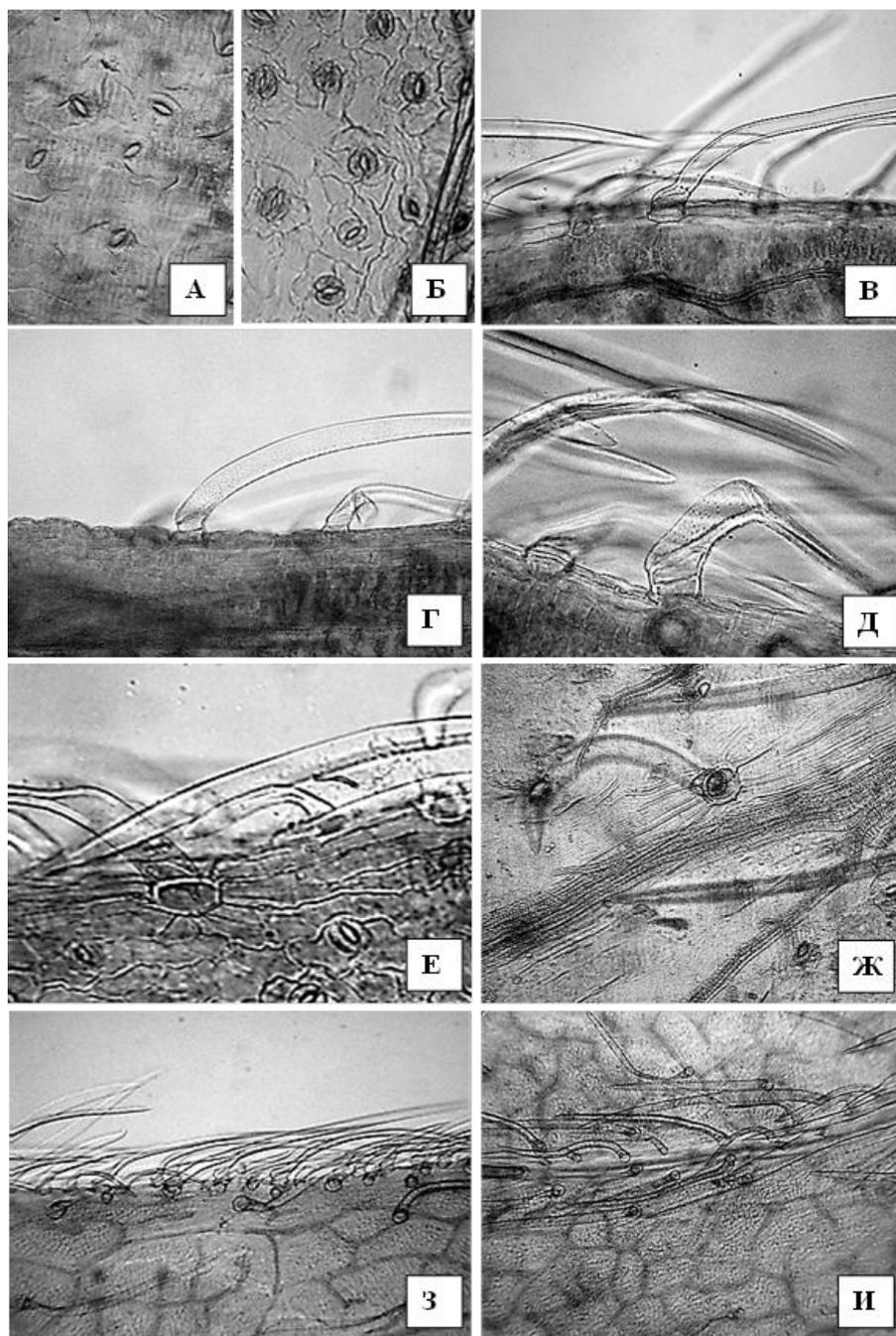


Рис. 2. Фрагменты эпидермиса листа (Ув.  $10\times 8$ ,  $10\times 20$ ,  $10\times 40$ ). А, Б – клетки верхнего (А) и нижнего (Б) эпидермиса, устьица аномоцитного типа; В, Г – простые двухклеточные волоски с короткой базальной и длинной терминальной клетками с гладкой (В) и слабобородавчатой (Г) поверхностью; Д – основание простого волоска; Е – розетка эпидермальных клеток вокруг основания волоска; Ж – продольно-морщинистая складчатость кутикулы; З, И – простые волоски по краю (З) и вдоль жилки (И).

*Микроскопические признаки.*

*Строение листа.* При рассмотрении поверхностного микропрепарата листа дрока красильного видны клетки верхнего эпидермиса паренхимной формы, имеющие слегка извилистые стенки; клетки нижнего эпидермиса более извилисто-стенные (рис. 2А, 2Б). Устьица эллиптической формы, погруженные, окружены 3-6 побочными клетками (аномоцитный тип строения), расположены на верхнем и нижнем эпидермисе (рис. 2А, 2Б), преобладают на нижнем эпидермисе. Лист по

обеим сторонам, особенно вдоль края листовой пластинки и по жилкам, опушен простыми волосками (рис. 2З, 2И). Наиболее многочисленными являются простые двухклеточные волоски с толстыми стенками и гладкой поверхностью, состоящие из базальной короткой клетки и терминальной длинной клетки, которая часто наклонена к эпидермису (рис. 2В). Реже встречаются простые двухклеточные волоски с толстыми стенками, также состоящие из короткой базальной клетки и длинной терминальной, но имеющие слабоборо-

давчатую поверхность (рис. 2Г, 2Д). Вокруг базальной клетки волосков клетки эпидермиса образуют розетку (рис. 2Е). При опадании на местах прикрепления волосков остаются округлые валики. Кутикула имеет выраженную лучисто-морщинистую складчатость (рис. 2Ж).

**Строение черешка.** Черешок в поперечном сечении имеет округло-треугольную форму с ярко выраженным желобком и латеральными выростами, закругленными на концах (рис. 3А). Покровная ткань представлена однослойным эпидермисом, в котором хорошо заметна складчатость кутикулы (рис. 3В, 3Г, 3Е). Устьица эллиптической формы, аномоцитного типа, замыкающие клетки окружены 3-5 побочными клетками (рис. 3Б). Черешок опушен простыми двухклеточными волосками с толстыми стенками и гладкой поверхностью, состоящими из короткой базальной клетки и длинной терминальной клетки,

которая часто крючковидно изогнута или наклонена к эпидермису (рис. 3Д). Колленхима расположена под эпидермисом в 2-4 слоя, имеет угловатый тип строения (рис. 3В, 3Г). В центре черешка имеется один крупный, а в латеральных выростах – по одному закрытому коллатеральному проводящему пучку меньшего размера. Около каждого пучка имеется группа волокон склеренхимы (рис. 3В, 3Г).

Таким образом, нами впервые проведено изучение морфологических и анатомических особенностей строения листьев дрока красильного. В результате установлены макро- и микроскопические признаки, характерные и для других представителей семейства Fabaceae, что согласуется с литературными данными [1, 12, 13, 15, 16], а также выявлена совокупность отличительных диагностических особенностей дрока красильного.

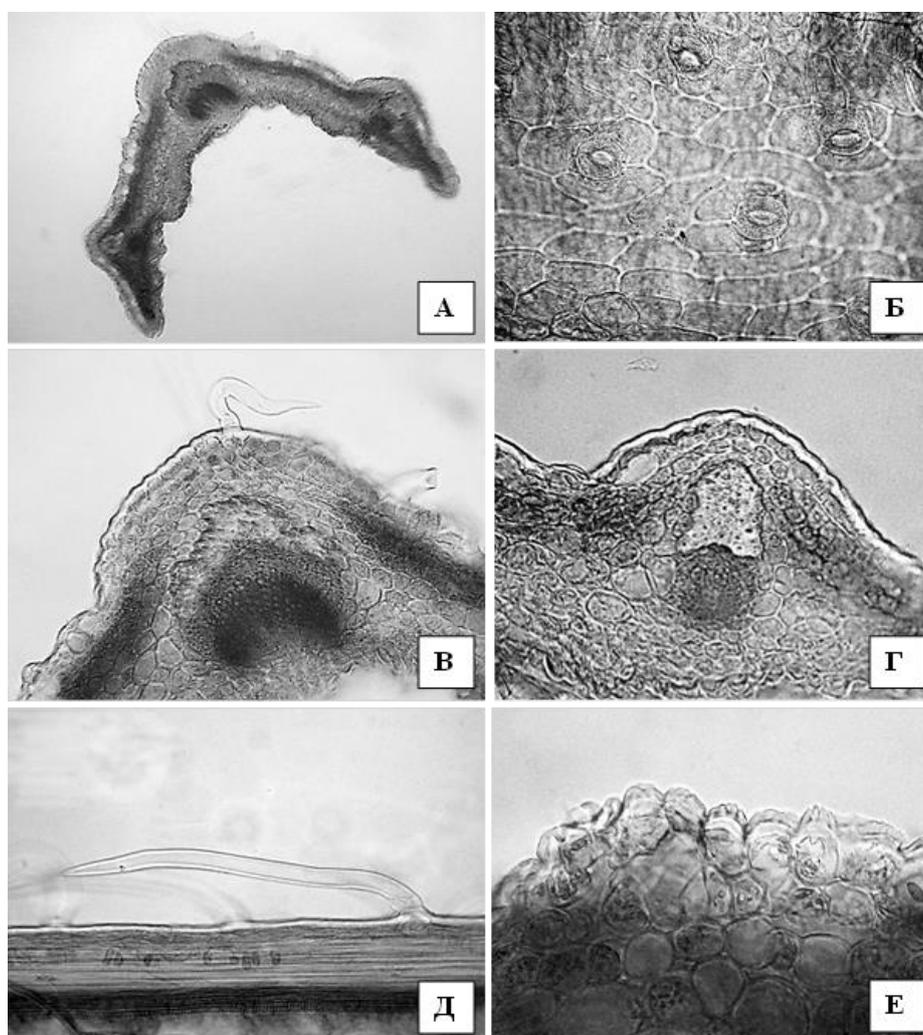


Рис. 3. Фрагменты черешка (Ув. 7×8, 10×20, 10×40). А – фрагмент поперечного среза черешка; Б – клетки эпидермиса с устьицами аномоцитного типа; В – эпидермис с простым волоском, колленхима, закрытый коллатеральный пучок и волокна склеренхимы в центральной части черешка; Г – эпидермис, колленхима, закрытый коллатеральный пучок и волокна склеренхимы в латеральном выросте черешка; Д – простой двухклеточный волосок с короткой базальной и длинной терминальной клетками с гладкой поверхностью; Е – складчатость кутикулы.

Результаты выполненных исследований позволяют достоверно проводить идентификацию и устанавливать подлинность нового вида сырья – листьев дрока красильного и могут использоваться при разработке нормативных документов по разделам «Внешние признаки» и «Микроскопические признаки».

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Впервые проведено морфологическое и анатомическое изучение строения листьев дрока красильного.

2. Установлена совокупность макроскопических и микроскопических признаков, которые имеют диагностическое значение и дают возможность подтверждать подлинность листьев дрока красильного.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания. – М.: МЗ РФ, 2016. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online>, свободный (05.04.2018). [State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIII edition. – М.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2016. [Electronic edition]. Access mode: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online>, free (05/04/2018) (in Russ.)].
2. Губанов И.А., Киселёва К.В., Новиков В.С., Тихомиров В.Н. Иллюстрированный определитель растений Средней России. Том 2: Покрывосеменные (двудольные: раздельнолепестные). – М.: Товарищество научных изданий КМК, Ин-т технологических исследований, 2003. – 665 с. [Gubanov I.A., Kiseleva K.V., Novikov V.S., Tikhomirov V.N. Illustrated determinant of plants in Central Russia. Volume 2: Angiosperms (dicotyledons: dioecious). – М.: Товарищество научных изданий КМК, In-t tekhnologicheskikh issledovaniy; 2003: 665 (in Russ.)].
3. Дикорастущие полезные растения России / Отв. ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2001. – 663 с. [Wild plants of Russia. A.L. Budantsev, E.E. Lesiovskaya, editors. – SPb.: Izd-vo SPKHFA; 2001: 663 (in Russ.)].
4. Дмитрук С.И. Фармацевтическая и медицинская косметология. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 184 с. [Dmitruk S.I. Pharmaceutical and medical cosmetology. – М.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2007: 184 (in Russ.)].
5. Дроздова И.Л., Трембалья Я.С., Минакова Е.И. Морфолого-анатомическое исследование цветков дрока красильного (*Genista tinctoria* L.), применяемых в традиционной медицине России // Традиционная медицина. – 2018. – № 1(52). – С. 33-37. [Drozdova I.L., Trembalya Ya.S., Minakova E.I. Morphological and anatomical study of *Genista tinctoria* flowers, used in traditional medicine in Russia. Traditsionnaya meditsina. 2018; 52(1): 33-37 (in Russ.)].
6. Кахерская Ю.С., Горячкина Е.Г., Федосеева Г.М. Сравнительная морфолого-анатомическая характеристика сырья ортилии однобокой и грушанки круглолистной // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76, № 1. – С. 84-86. [Kakher'skaya U.S., Goryachkina E.G., Fedoseeva G.M. The comparative morphologo-anatomic characteristic of raw material of *Orthilia secunda* L. and *Pyrola rotundifolia* L. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). 2008; 76(1): 84-86 (in Russ.)].
7. Киселёва К.В., Майоров С.Р., Новиков В.С. Флора средней полосы России. – М.: Фитон+, 2010. – 544 с. [Kiseleva K.V., Mayorov S.R., Novikov V.S. Flora of the middle belt of Russia. – М.: Fiton+; 2010: 544 (in Russ.)].
8. Киселёва Т.Л., Фролова Л.Н., Союнова Ж.А., Коновалова Е.В., Мельникова Н.Н., Цветаева Е.В. Морфолого-анатомическое изучение свежеобранного сырья *Artemisia absinthium* L. – полыни горькой, применяемой в гомеопатии // Традиционная медицина. – 2009. – № 1 (16). – С. 20-24. [Kiseleva T.L., Frolova L.N., Soyunova Zh.A., Konovalova E.V., Mel'nikova N.N., TSvetayeva E.V. Morphological and anatomical study of freshly harvested raw material *Artemisia absinthium* L. – wormwood, used in homeopathy. Traditsionnaya meditsina. 2009; 16(1): 20-24 (in Russ.)].
9. Маевский П.Ф. Флора средней полосы Европейской части России. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2006. – 600 с. [Mayevskiy P.F. Flora of the middle belt of the European part of Russia. – М.: Tovarishestvo nauchnykh izdaniy KMK; 2006: 600 (in Russ.)].
10. Прудников Н.А., Полуянов А.В. Сосудистые растения Курской области. – Курск: КГУ, 2005. – 80 с. [Prudnikov N.A., Poluyanov A.V. Vascular plants of the Kursk region. – Kursk: KGU; 2005: 80 (in Russ.)].
11. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т.3. Семейства Fabaceae-Apiaceae / Отв. ред. А.Л. Буданцев. – СПб.; М.: Товарищество научных изданий КМК, 2010. – 601 с. [Plant resources of Russia: Wild flowering plants, their component composition and biological activity. Vol. 3. Families of Fabaceae-Apiaceae. A.L. Budantsev, editor. – SPb.; М.: Tovarishestvo nauchnykh izdaniy KMK; 2010: 601 (in Russ.)].
12. Сампиев А.М., Давитавян Н.А. Микроскопическое изучение травы стальника полевого // Фармация. – 2006. – № 2. – С. 5-7. [Sampiev A.M., Davitavyan N.A. Microscopic study of rest-harrow (*Ononis arvensis* L.). Farmatsiya. 2006; (2): 5-7 (in Russ.)].
13. Самылина И.А., Аносова О.Г. Фармакогнозия. Атлас: в 2-томах. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – 192 с. [Samylina I.A., Anosova O.G. Pharmacognosy. Atlas: in 2 volumes. – М.: GEOTAR-Media. 2007; 1: 192 (in Russ.)].

14. Трембалья Я.С., Дроздова И.Л., Кузькина Э.Е. Анатомическое строение вегетативных органов герани лесной (*Geranium sylvaticum* L.) // Международный научно-исследовательский журнал. – 2018. – № 1-1 (67). – С. 176-180. [Trembalya Y.S., Drozdova I.L., Kuzkina E.E. Anatomical structure of vegetative organs of wood geranium (*Geranium sylvaticum* L.). *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2018; 67(1-1): 176-180 (in Russ.)].
15. Трембалья Я.С., Прокошева Л.И., Лапина Е.С. Анатомическое строение вегетативных органов астрагала нутового (*Astragalus cicer* L.) // Фармация и фармакология. – 2014. – № 6 (7). – С. 33-35. – DOI: 10.19163/2307-9266-2014-2-6(7)-33-35. [Trembalya Ya.S., Prokosheva L.I., Lapina E.S. Anatomical organization of vegetative organs of *Astragalus cicer* L. *Farmatsiya i farmakologiya*. 2014; 7(6): 33-35 (in Russ.)].
16. Serebryanaya F.K., Sharenko O.M., Serkov M.A. Morphological and anatomical investigations of *Vicia truncatula* Fish. ex Bieb // *Pharmacognosy Journal*. – 2015. – Vol. 7. – N 3. – P. 205-209.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА "КУРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК "ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"

Настоящие правила основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

Все публикации в журнале являются бесплатными.

1. В журнале «Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» печатаются ранее не опубликованные работы в области экспериментальной биологии и медицины, клинической медицины, общественного здоровья и фармации. Публикации могут быть представлены в виде оригинальных исследований, научно-методологических статей, обзоров литературы, дискуссионных статей, лекций, кратких сообщений, отчетов о конгрессах, съездах, симпозиумах и конференциях. Направляемые оригинальные работы должны давать полное представление о методах исследования, собранном материале и его статистической обработке (включая указание конкретных статистических критериев).

Не принимаются к печати статьи:

- выполненные с нарушением Правил и норм гуманного обращения с объектами исследования;
- напечатанные ранее в других изданиях или отправленные для публикации.

Ставя подпись под статьей, автор тем самым:

- передает права на издание и переводы своей работы редакции (включая возможность направления в научно-информационные базы и пр.);
- гарантирует оригинальность статьи и соблюдение международных и российских правовых норм при экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях;
- несет полную ответственность за целостность данных и точность их анализа;
- дает согласие для передачи статьи третьим лицам на внешнее рецензирование и возможность публикации любой информации, полученной редакцией (в частности, адресов электронной почты);
- дает согласие на обработку представленных персональных данных;
- полностью принимает настоящие правила.

Организация, направляющая статью, наряду с авторами несет за нее ответственность.

Авторы, если это необходимо, должны обозначить возможные конфликты интересов, связанные с данной работой, а также потенциальные причины для их возникновения. Кроме того, в ряде случаев возможно указание лиц, кому, по мнению авторов, не стоит предлагать рецензировать рукопись с объяснением причин.

Также следует указывать все представления рукописи и предшествующие работы (если таковые были), которые могут быть расценены как дублирующая публикация той же или очень похожей работы.

2. В редакцию представляются:

- официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа (с подписью и печатью руко-

водителя) – 1 экземпляр (кроме работ, выполненных только в КГМУ);

- при необходимости – экспертное заключение (с подписью и печатью) – 1 экземпляр;

- статья (+ таблицы, рисунки, диаграммы и пр.) – 2 экземпляра, с подписями всех авторов на одном из них и визой руководителя учреждения;

- рефераты на русском и английском языках – 2 экземпляра;

- сведения об авторах (фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и должность, контактные номера телефонов (мобильные и рабочие), адреса электронной почты, место работы, домашний адрес). Отдельно указывается автор, ответственный за переписку и автор (поручитель), ответственный за целостность работы как таковой (по умолчанию, это одно лицо, если не указано иное);

- согласие на обработку персональных данных по форме, представленной на сайте журнала;

- диск (CD-R, CD-RW, DVD-R, DVD-RW) или USB-флеш-накопитель, содержащие в отдельных файлах электронные версии: статьи, таблиц, рисунков, диаграмм, рефератов, сведений об авторах в формате \*.doc или \*.rtf.

Электронный и печатный варианты должны быть полностью идентичны по содержанию и оформлению. Для удобства рецензирования и редактирования страницы рукописи нумеруются, начиная с первой.

3. Материалы представляются в формате \*.doc или \*.rtf с использованием шрифта Times News Roman. Страница формата А4, расположение листа – книжное, размер шрифта – 14, межстрочный интервал – полуторный (не более 30 строк на странице), поля – 2 см, отступ в абзаце – 1,25 см, без переносов.

Не допускается использовать:

- разбивку на страницы;
- пронумерованные списки;
- альбомное расположение страниц;
- макросы и стили;
- надписи в колонтитулах;
- более одного пробела подряд (вместо них необходимо использовать автоматическое выравнивание, табуляцию, абзацные отступы);

4. Рефераты как на русском, так и на английском языках обязательно должны иметь следующую структуру (от начала к окончанию):

- УДК (указывается только в реферате на русском);

- название статьи (НЕ ДОПУСКАЕТСЯ использование только ЗАГЛАВНЫХ букв);

- фамилия, а затем инициалы автора (ов);

- полное название учреждений и структурных подразделений, в которых выполнена работа, город, страна.

Не следует указывать универсальные префиксы, говорящие о форме собственности, организационно-

правовых и иных неспецифических особенностях данного заведения (например, ГБОУ, ВПО, ФГБУ и т.д.).

Вначале в именительном падеже указывается название подразделения, а затем в родительном падеже – учреждения (например, Кафедра патофизиологии Курского государственного медицинского университета, Курск).

При наличии нескольких – в верхнем регистре арабскими цифрами указывается принадлежность авторов соответствующим организациям/подразделениям:

- контактный e-mail автора, осуществляющего переписку (указывается только в реферате на русском);
- аннотация;
- ключевые слова или словосочетания через запятую (до 7).

Аннотации должны быть объемом от 600 до 1000 символов, в общих чертах соответствовать структуре статьи и представлять собой 1 абзац логически цельного текста (без выделения подзаголовков). Необходимо учитывать, что достаточно часто аннотация является единственным источником информации о статье в российских и международных научно-информационных базах и служит основой для цитирования работы. Важно использовать официально принятые английские варианты наименований учреждений, правильно транслитерировать фамилии и инициалы авторов.

5. Статьи должны иметь следующую структуру:

- название (ЗАГЛАВНЫМИ буквами с выравниванием по центру) – должно точно отражать содержание статьи;
- фамилия, инициалы автора (ов);
- название учреждения и структурного подразделения, в котором выполнена работа; после чего размещается пустая строка
- далее идет собственно текст работы. Статья должна содержать следующие разделы: введение с четкой формулировкой цели исследования, материалы и методы исследования, полученные результаты и их обсуждение с заключением или выводами, список литературы.

В статье желательно наличие только 3 заголовков: «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ», «РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ», «ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES». Не стоит дополнительно вводить другие заголовки и подзаголовки (напр., «Введение», «Актуальность» и др.).

В разделе «Материалы и методы исследования» должна содержаться информация в таком объеме и с такой детализацией, чтобы обеспечить возможность повторяемости полученных результатов для любых сторонних исследователей.

По желанию авторов в текст статьи может быть включен раздел «БЛАГОДАРНОСТИ», для чего необходимо заручиться письменным согласием (в редакции не предоставляется) перечисляемых лиц.

Объем статей с результатами оригинальных исследований не должен превышать (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме) 15 страниц;

- обзоров, лекций и проблемных статей – до 20 страниц;

Рукописи большого размера, предоставленные без согласования с редакцией, не рассматриваются.

6. Микрофотографии и рисунки предоставляются черно-белыми в форматах jpg или tiff с разрешением не менее 300 dpi. На обороте только второго экземпляра рисунков карандашом указываются номер рисунка, фамилия автора и название статьи, словом обозначается верх рисунка. После каждого изображения должна быть общая подпись и объяснение всех кривых, букв, цифр и прочих сокращений. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать увеличение и метод окраски или импрегнации. Иллюстрации в черно-белом варианте должны быть ясными и разборчивыми, а обозначения на них – контрастными и четко идентифицируемыми.

Число рисунков к статьям не должно превышать 5. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. По просьбе редакции к каждому графику прилагаются цифры для его построения.

Не допускается использовать:

- автофигуры для формирования элементов изображения;
- цветные варианты изображений.

7. Таблицы (не более 5) должны содержать обобщенные и статистически обработанные материалы исследования, иметь номер и заголовок. В таблицах все графы должны иметь заголовки, цифры и единицы измерения соответствовать тексту, сокращения слов не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

8. В статье сокращение слов допускается только с первоначальным указанием полного названия или в соответствии с перечнем, принятым Комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Химические и математические формулы должны быть тщательно выверены. Греческие буквы подчеркиваются красным цветом, латинские – синим.

9. Список литературы приводится в виде полного библиографического описания работ в алфавитном порядке (сначала русского, а затем латинского алфавита).

При оформлении ссылок курсивом указываются ВСЕ АВТОРЫ используемой работы! Обязательным является указание DOI при его наличии у статьи.

#### **Примеры оформления списка литературы**

Для журнальных статей:

*Калюжин О.В., Гитлин И.Г., Калина Н.Г., Мулик Е.Л., Народицкий Б.С., Логунов Д.Ю., Тахватулин А.И.* Влияние композиции клеточных стенок *Bifidobacterium bifidum* и *Saccharomyces cerevisiae* на выживаемость мышей в условиях экспериментального сепсиса // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2012. – № 3. – С. 10-14.

*Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалев В.Н., Космачевская О.В., Крушинский А.Л., Кузнецов В.С., Свинов М.М., Косицын Н.С.* Возможная роль диоксида азота, образующегося в местах бифуркации сосудов, в процессах их повреждения при геморрагических инсультах и образовании атеросклеротических бляшек // Успехи физиол. наук. – 2012. – Т. 43, № 4. – С. 73-93.

Для книг:

Березов Т.Т., Коровин Б.Ф. Биологическая химия : учебник. – 3-е изд., стереотип. – М. : Медицина, 2012. – 704 с.

Акуленко Л.В., Угаров И.В. Медицинская генетика / под ред. О.О. Янушевич, С.Д. Арутюнова – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 208 с.

Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – 848 с.: ил.

Главы в книге:

Еникеев Д.А. Патофизиология экстремальных состояний // Патологическая физиология / под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина – М. : МЕДпресс, 1998. – Т. 1. – С. 447-473.

Электронные источники:

Катетеризация сердца через артерию предплечья [Электронный ресурс] // Российское агентство медико-социальной информации АМИ. – Режим доступа: <http://ria-ami.ru/news/86706>, свободный (07.04.2013).

Швейцарцы предложили диагностировать болезни по дыханию [Электронный ресурс] // Медпортал.ру. – Режим доступа: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2013/04/05/breathprints/>, свободный (02.04.2013).

Патенты:

Способ изготовления гибких трубок : заявка 54-161681 Япония, МКИ В 29 D 23/18 / Йосиаки Инаба. – № 53-69874 ; заявлено 12.06.78 ; опубл. 21.12.79, Бюл. № 34. – 4 с.

Multi-layer polyolefin shrink film : пат. 4194039 США, МКИ В 32 В 7/2, В 32 В 27/08 / W.B. Muelier. – № 896963 ; заявлено 17.04.78 ; опубл. 18.03.80, Бюл. № 9. – 3 с.

Число ссылок не должно превышать 30, для обзорных статей – 100. В тексте в квадратных скобках дается ссылка на порядковый номер работы в списке литературы. НЕ ДОПУСКАЮТСЯ ссылки на материалы конференций, диссертации, авторефераты диссертаций, неопубликованные работы.

Ответственность за правильность и точность библиографических данных возлагается на автора.

10. Присланные материалы обязательно проходят процедуру внешнего рецензирования, являющегося

конфиденциальным. При несогласии с мнением рецензента, авторы вправе изложить мотивированный ответ на рецензию.

Все поступающие рукописи в обязательном порядке проходят экспертизу на соблюдение этических норм при выполнении научных исследований и корректность заимствований.

Если в процессе подготовки к печати у редакторов возникают вопросы, в статье обнаруживаются смысловые или технические дефекты, она может быть возвращена автору для исправления. Редакция также оставляет за собой право корректировать и сокращать принятые материалы, если это необходимо. Кроме того, если это потребует, автор обязуется предоставить первичные данные. В случае возврата статьи на переработку ее предварительное рецензирование не означает, что статья принята к печати. После получения нового текста вместе с первоначальным экземпляром и ответом на все замечания рецензента работа вновь рассматривается редколлегией. После внесения исправлений автор направляет в редакцию полный вариант статьи, включая рисунки, таблицы, диаграммы и пр., а не только части, в которых были внесены изменения. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста.

Возможность любых несоответствий с правилами для авторов должна согласовываться с редакцией.

При отсутствии реакции на замечания редакции со стороны авторов более 6 месяцев статья автоматически считается снятой с рассмотрения. Статьи, не соответствующие обозначенным выше правилам, могут быть отклонены редакцией без разъяснения причин.

Редакция обеспечивает сохранность представленных персональных данных.

Примерный срок от момента подачи статьи до ее опубликования может составлять до 8 месяцев. Периодичность издания журнала – 4 раза в год.

**Адрес редакции:** 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, редакция журнала "Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье".

Тел. (4712) 58-81-48. Факс (4712) 58-81-37.

E-mail: [kursk-vestnik@mail.ru](mailto:kursk-vestnik@mail.ru)

**Контактная информация:** кафедра патофизиологии, к. 336, профессор Игорь Иванович Бобынцев, Андрей Евгеньевич Белых.

Издательство Курского государственного медицинского университета  
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.

Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Усл. печ. л. 18,0.

Тираж 1000 экз.

Подписано в печать 20.06.2018.

Отпечатано в типографии КГМУ.  
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № .