
КУРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК "ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"

Ежеквартальный рецензируемый журнал

Основан в 1998 году

№ 1

2019

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

Учредитель и издатель: ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Редакция:

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
<http://www.kursk-vestnik.ru>

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» 48473.

Цена – свободная.



Знаком информационной продукции не маркируется.

Журнал зарегистрирован Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (Свидетельство о регистрации: ПИ № 77-3066 от 10.04.2000 г. – печатное издание).

Периодичность: 4 раза в год

Оригинал-макет: Издательство Курского государственного медицинского университета

305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.
Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Формат 60x841/8. Усл. печ. л. 18,0.
Тираж 1000 экз.

Подписано в печать 21.03.2019.

Отпечатано в типографии КГМУ.

305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № 238(Г).

Дата выхода в свет 27.03.2019.

Индексация: ПИНЦ (Science Index), Ulrich's International Periodicals Directory, Cyberleninka, Google Scholar, CrossRef, ВИНТИ РАН, Российская книжная палата.

© Редколлегия Курского научно-практического вестника «Человек и его здоровье» (составитель), 2019 г.

KURSK SCIENTIFIC AND PRACTICAL BULLETIN

“MAN AND HIS HEALTH”

A quarterly reviewed journal

Established in 1998

№ 1

2019

EDITORIAL BOARD:

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

STYLE COMMITTEE:

I.V. Gayvoronsky, <i>Professor (St. Petersburg)</i>	Professor (St. Petersburg)	A.V. Karaulov, <i>Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)</i>	Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
A.P. Gesase, <i>Professor (Tanzania)</i>	Professor (Tanzania)	V.G. Kukes, <i>Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)</i>	Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
V.K. Gostishchev, <i>Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)</i>	Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)	A.Yu. Mironov, <i>Professor (Moscow)</i>	Professor (Moscow)
K.G. Gurevich, <i>Professor of Russian Academy of Sciences (Moscow)</i>	Professor of Russian Academy of Sciences (Moscow)	M.Z. Narimanyan, <i>Professor (Armenia)</i>	Professor (Armenia)
I.I. Dolgushin, <i>Academician of Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)</i>	Academician of Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)	G.V. Poryadin, <i>Corresponding Member of Russian Academy of Sciences (Moscow)</i>	Corresponding Member of Russian Academy of Sciences (Moscow)

Founder and publisher: Kursk State Medical University, the Ministry for Healthcare of Russian Federation

The journal is included in the list of peer-reviewed scientific journals, recommended by the Higher Attestation Commission of Russian Federation to publish original research results for Doctoral and PhD theses

Editorial Board Office:

3, K. Marx, Kursk, 305041, 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
<http://www.kursk-vestnik.ru>

Subscription index in «Russian Press» catalogue 48473.
The price – free.

ISSN 1998-5746



9 771998 574460 >

Registered by the Ministry for Press, Television and Radio Broadcasting and Mass Communication of Russian Federation (Certificate of registration: PI No 77-3066 of 10.04.2000)

Publication Frequency: Quarterly

Publisher:

Kursk State Medical University,
3, K. Marx, Kursk, 305041, Russia
License: LR No 020862 dated to 30.04.99.
Signed to print 21.03.2019
Format 60x84/8. C.p.l. 18,0.
1000 copies.
Printed in the Printing House of Kursk State Medical University
3, K. Marx, Kursk, 305041, Russia
Order no 238(G).
Date of publication 27.03.2019.

The journal is indexed: Science Index, Ulrich's International Periodicals Directory, Cyberleninka, Google Scholar, CrossRef, All Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI) of Russian Academy of Sciences, Russian Book Chamber.

© Editorial board of Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and his health» (compiler), 2019

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Кононов С.И., Маль Г.С., Чурилин М.И., Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю., Быканова М.А., Полоников А.В.**
Полиморфный вариант rs7412 гена APOE как маркер риска развития ишемической болезни сердца и эффективности терапии розувастатином 5
- Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Бондарев Г.А.**
Состояние макрогемодинамики и микроциркуляции у пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением магистральных артерий нижних конечностей при различных типах реваскуляризирующих вмешательств 14
- Отдельнов Л.А., Малышев И.О.**
Синдром Бурхава в практике хирурга: реалии и перспективы 23
- Лазаренко В.А., Иванов С.В., Иванов И.С., Иванов А.В., Цуканов А.В., Тарабрин Д.В., Кулабухов А.С., Тарабрина О.В.**
Сравнительный анализ влияния витамина С и оротата калия на морфологическую картину при имплантации герниоимплантата в эксперименте 33
- Михин В.П., Коробова В.Н., Харченко А.В., Громнацкий Н.И., Выгодин В.А.**
Взаимосвязь изменений показателей функционального состояния и доплер-эхокардиографии у больных острым инфарктом миокарда на фоне реабилитации 41

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

- Кутепов И.В., Ляшев Ю.Д., Артюшкова Е.Б., Солин А.В., Ляшев А.Ю., Сериков В.С.**
Влияние аналогов индолицидина на прооксидантно-антиоксидантный баланс крыс с острым пародонтитом 51
- Ваш И.Ю.**
Влияние формальдегида на морфогенез тимуса белых крыс 57
- Дюкарев В.В., Юдина С.М., Кравчук А.Д.**
Состояние факторов врожденного иммунитета у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой 70
- Смахтин М.Ю., Бобынцев Я.И., Корошвили В.Т., Чуланова А.А., Должикова И.Н.**
Иммунотропные, антиоксидантные и репаративные эффекты нового аналога тимогена, модифицированного D-аланином 77
- Яшина И.Н., Иванов А.В., Клочкова С.В.**
К вопросу гомологии в структурной организации костей проксимальных сегментов конечностей человека 83
- Гайворонский И.В., Быков П.М., Гайворонская М.Г., Синенченко Г.И.**
Сравнительная характеристика морфометрических параметров брюшной аорты и ее непарных ветвей у женщин с различным типом телосложения 93
- Литвинова Е.С., Конопля А.И., Дудка В.Т.**
Эффективность белков аллогенных гепатоцитов в коррекции иммунометаболических нарушений при остром ишемическом поражении печени 103
- Овсянников В.Г., Чеботарева Ю.Ю., Подгорный И.В.**
Моделирование гестационных осложнений в условиях эксперимента на крысах 114

CLINICAL MEDICINE

- Kononov S.I., Mal G.S., Churilin M.I., Azarova Yu.E., Klyosova E.Yu., Bykanova M.A., Polonikov A.V.**
Polymorphic rs7412 in APOE gene as a predictor of ischemic heart disease risk and effectiveness of Rosuvastatin therapy 5
- Lazarenko V.A., Bobrovskaya E.A., Bondarev G.A.**
Macrohemodynamic and microcirculation state in patients with occlusive-stenotic lesions of the main arteries of the lower extremities in various types of revascularizing interventions 14
- Otdelnov L.A., Malyshev I.O.**
Boerhaave's syndrome in general surgery: the realities and prospects 23
- Lazarenko V.A., Ivanov S.V., Ivanov I.S., Ivanov A.V., Tsukanov A.V., Tarabrin D.V., Kulabukhov A.S., Tarabrina O.V.**
Comparative analysis of the effect of vitamin C and potassium orotate on the morphological picture during the implantation of a hernia mesh in an experiment 33
- Mikhin V.P., Korobova V.N., Kharchenko A.V., Gromnatsky N.I., Vygodin V.A.**
Correlation of changes in the indicators of functional state and Doppler-echocardiography in patients with acute myocardial infarction against the background of rehabilitation 41

MEDICOBIOLOGICAL SCIENCES

- Kutepov I.V., Lyashev Yu.D., Artyushkova E.B., Solin A.V., Lyashev A.Yu., Serikov V.S.**
Influence of indolicidin analogues on the prooxidant-antioxidant balance in rats with acute periodontitis 51
- Vash I.Yu.**
Effect of formaldehyde on thymus morphogenesis of white rats 57
- Dyukarev V.V., Yudina S.M., Kravchuk A.D.**
Condition of innate immunity factors in patients with severe traumatic brain injury 70
- Smakhtin M.Yu., Bobynceva Ya.I., Koroshvili V.T., Chulanova A.A., Dolzhikova I.N.**
Immunotropic, antioxidant and reparative effects of a new thymogen analogue modified with D-alanine 77
- Yashina I.N., Ivanov A.V., Klochkova S.V.**
To the question of homology in the structural organization of bones of human limb proximal segments 83
- Gaivoronskiy I.V., Bykov P.M., Gaivoronskaya M.G., Sinenchenko G.I.**
Comparative characteristics of the morphometric parameters of the abdominal aorta and its unpaired branches in women with different body types 93
- Litvinova E.S., Konoplya A.I., Dudka V.T.**
Effectiveness of proteins of allogeneic hepatocytes in the correction of immunometabolic disorders in acute ischemic liver damage 103
- Ovsyannikov V.G., Chebotareva Yu.Yu., Podgorniy I.V.**
Modeling of hypertension during pregnancy in experimental studies on rats 114

Дроздова И.Л., Трембалья Я.С., Минакова Е.И.
Анатомическое строение вегетативных органов лунника
однолетнего (*Lunaria annua* L.)..... 124

Drozdova I.L., Trembalya Ya.S., Minakova E.I.
Anatomical structure of *Lunaria annua* L. vegetative
organs..... 124

ПОЛИМОРФНЫЙ ВАРИАНТ rs7412 ГЕНА APOE КАК МАРКЕР РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РОЗУВАСТАТИНОМ

© Кононов С.И., Маль Г.С., Чурилин М.И., Азарова Ю.Э.,
Клёсова Е.Ю., Быканова М.А., Полоников А.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Целью исследования явилась оценка эффективности гиполипидемической терапии розувастатином у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов, а также оценка риска развития ИБС среди жителей Центральной России с учетом носительства полиморфного варианта rs7412 гена APOE.

Материалы и методы. В фармакогенетическом исследовании участвовали 144 пациента с ИБС в возрасте от 40 до 70 лет, которые получали розувастатин в начальной дозе 5 мг/сутки с последующим повышением последовательно до 10-20-40 мг с целью достижения рекомендованных уровней липидов согласно национальным рекомендациям. Для оценки риска развития ИБС использовались 669 образцов ДНК, взятых от пациентов с ИБС и относительно здоровых лиц. Устанавливалось наличие ассоциаций между генотипом и гиполипидемическим эффектом розувастатина у больных ИБС методом линейного регрессионного анализа с внесением поправки на пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ) и дозу розувастатина, а также влияние генотипа на риск развития ИБС методом логистического регрессионного анализа.

Результаты. Наличие генотипов С/Т и Т/Т по полиморфному варианту rs7412 гена APOE было связано со сниженным риском развития ИБС (OR=0.51 95% CI 0.30-0.87, P=0.013). Пациенты с ИБС, гомозиготные по вариантному аллелю rs7412, характеризовались более высокими стартовыми уровнями общего холестерина (ОХС) (P=0.049) в зависимости от ИМТ и возраста. Гиполипидемический эффект розувастатина лучше проявлялся среди пациентов с генотипом Т/Т в отношении ОХС по итогам 1 (P=0.0022) и 12 месяцев терапии (P=0.037), в отношении холестерина липопротеидов низкой плотности – по итогам 1 (P=0.0018) и 6 месяцев наблюдения (P=0.043).

Заключение. Установлена связь между носительством полиморфного варианта rs7412 гена APOE и гиполипидемическим эффектом розувастатина у пациентов с ИБС, а также риском развития ИБС среди жителей Центральной России.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; APOE; розувастатин; фармакогенетика; холестерин; липопротеиды низкой плотности; риск.

Кононов Станислав Игоревич – ассистент кафедры фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7622-7354. E-mail: ck325@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Маль Галина Сергеевна – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-2723-781X. E-mail: MalGS@kursksmu.net

Чурилин Михаил Иванович – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, КГМУ, г. Курск. E-mail: mpmi2@yandex.ru

Азарова Юлия Эдуардовна – канд. мед. наук, доцент кафедры биологической химии, зав. лабораторией биохимической генетики и метаболизма НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8098-8052. E-mail: azzzzar@yandex.ru

Клёсова Елена Юрьевна – инженер-биотехнолог лаборатории биохимической генетики и метаболизма НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1543-9230. E-mail: ecless@yandex.ru

Быканова Марина Алексеевна – канд. биол. наук, мл. науч. сотрудник НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, ассистент кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, КГМУ, г. Курск. E-mail: marina.bickanova@yandex.ru

Полоников Алексей Валерьевич – д-р. мед. наук, профессор, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии; директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-6280-247X. E-mail: polonikov@rambler.ru

Сердечно-сосудистые заболевания распространены во всем мире, лидируя по количеству смертельных исходов. По данным 2017 г. только в России смертность от болезней системы кровообращения составляет 587,6 случаев на 100 000 человек населения [7]. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний обращает на себя внимание ишемическая болезнь сердца (ИБС), в основе которой лежит преимущественно атеросклеротическое поражение коронарных сосу-

дов [15]. Ведущим фактором в развитии и прогрессировании атеросклероза являются нарушения липидного обмена [11]. Данный факт обуславливает существование рекомендованных для пациентов с ИБС уровней липидов плазмы крови, достижение которых снижает риски осложнений и замедляет прогрессирование заболевания [1]. Однако при лечении статинами не все пациенты достигают целевых показателей липидного обмена. При использовании

симвастатина до 31% пациентов [16] не достигают рекомендованных уровней липидов, ато-рвастатина – 23%-33% пациентов [16, 17]. Применение розувастатина сопровождается более высокой результативностью в отношении достижения целевых уровней липидов, тем не менее до 12.7% пациентов их не достигают, принимая во внимание даже достаточно длительную терапию, равную 12 месяцам [16]. Отсутствие достижения целевых уровней липидов, преимущественно общего холестерина плазмы крови (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) связано с индивидуальными особенностями липидного обмена, а также метаболизма и распределения в организме гиполипидемических препаратов [9]. Учесть индивидуальные особенности пациента, то есть персонализировать терапию возможно с применением фармакогенетического тестирования, позволяющего прогнозировать возможную эффективность препарата [8]. Основным механизмом действия препаратов группы статинов является ингибирование гидроксиметилглутарил-коэнзимА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), что приводит к снижению уровня ХС ЛНП в крови. Данное действие реализуется как за счет снижения синтеза холестерина в гепатоцитах, так и за счет усиления захвата ЛНП гепатоцитами из крови. Усиленный эндоцитоз частиц ЛНП клетками печени вызван повышением экспрессии рецепторов к липопротеидам низкой плотности на поверхности клеток печени, вызванный падением концентрации холестерина внутри гепатоцита [23]. Таким образом, гены, вовлеченные в липидный обмен могут влиять на действие статинов, одним из таких является ген *APOE*. Данный ген кодирует аполипопротеин Е, входящий в состав таких липидных частиц крови, как хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности и, образующиеся из последних, липопротеиды низкой плотности [23]. Продукты гена *APOE* представляют собой белки Е2, Е3 и Е4, которые синтезируются при носительстве определенных гаплотипов. Гаплотип $\epsilon 2$ включает в себя сочетание вариантного аллеля Т rs7412 и аллеля «дикого типа» Т rs429358 [9, 23]. Наличие белка Е2 способно усиливать гиполипидемический эффект статинов [12, 25]. Кроме того, носительство минорного аллеля полиморфного варианта rs7412 ассоциировано со снижением риска ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [10, 13]. Комплексных исследований, которые бы оценивали как риск развития ИБС при носительстве полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* среди жителей Центральной России, так и фармакогенетику розувастатина в отношении гиполипидемического эффекта у

пациентов с ИБС с учетом его носительства, ранее не проводилось.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности гиполипидемической терапии розувастатином у пациентов с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов, а также оценка риска развития ишемической болезни сердца среди жителей Центральной России с учетом носительства полиморфного варианта rs7412 гена *APOE*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В фармакогенетическом исследовании участвовали 144 пациента, жителя Центральной России, страдающие ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов (ФК) по классификации канадского сердечно-сосудистого общества, с наличием дислипидемии первичного генеза, в возрасте 40-70 лет, женщины находились в состоянии менопаузы. Диагноз верифицирован клинически и по данным суточного электрокардиографического мониторинга. Средний возраст вовлеченных в исследование больных составил 60.3 ± 6.67 года ($M \pm$ стандартное отклонение), соотношение мужчин и женщин – 76% и 24% соответственно. Исключались пациенты с индивидуальной непереносимостью статинов, эндокринной патологией, повышенным уровнем печеночных трансаминаз (аспартат- и аланинаминотрансферазы) более 3 верхних границ нормы, креатинфосфокиназы более 5 верхних границ нормы, алкоголизмом, наличием миопатии или указания на ее развитие в анамнезе при приеме как статинов, так и других препаратов. Также исключались пациенты с хронической болезнью почек с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин, пациенты со стенокардией напряжения IV ФК, нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью выше IIА стадии по Василенко-Стражеско.

Дизайн представлял собой открытое проспективное исследование. Пациентам назначался розувастатин в стартовой дозе 5 мг с последующим контролем гиполипидемического эффекта через 4 недели терапии. Критерием эффективности было достижение пациентами целевых показателей липидного обмена для больных очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений согласно Российским рекомендациям по лечению и профилактике нарушений липидного обмена [1]. При отсутствии достижения целевых уровней липидов крови (ОХС < 4.0 ммоль/л, ХС ЛНП < 1.8 ммоль/л) доза последовательно повышалась до 10-20-40 мг

в сутки, достижение целевых показателей контролировалось через каждые 4 недели после повышения дозы. Пациенты, достигшие целевых уровней, продолжали терапию на той дозе розувастатина, которая обеспечила достижение целевых показателей. При обработке полученных данных в качестве контрольных точек были приняты: 1 месяц терапии, 6 и 12 месяцев от начала исследования. Оценивалось наличие связи носительства полиморфного варианта rs7412 C>T гена *APOE* с выраженностью гиполлипидемического эффекта препарата. Кровь для определения уровней липидов плазмы крови забиралась натощак после 12-часового голодания. Уровни липидов (ОХС, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ)) определялись с помощью автоматического анализатора «Vitalab Flexor E» (Нидерланды), концентрация ХС ЛНП рассчитывалась по формуле Фридвальда [1, 14] при условии уровня ТГ, не превышавшего 4.5 ммоль/л.

Для оценки ассоциаций исследованного генетического варианта с риском развития ИБС у жителей Центральной России дополнительно использовались образцы ДНК из НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета, взятые от пациентов с ИБС и относительно здоровых лиц, не имевших клинических проявлений сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний (всего 669 человек) [2, 3, 5, 6, 18, 19, 20, 22]. Группы больных и здоровых не отличались по полу и возрасту. Для молекулярно-генетических исследований производился забор крови объемом 5 мл в пробирки с 0,5М ЭДТА. Экстракция ДНК осуществлялась стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции и преципитации этанолом [4]. Концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США), после чего ДНК разводили, аликвотировали и замораживали при температуре -20°C до этапа генотипирования. Генотипирование проводилось по технологии iPLEX мультиплексным генотипированием на генетическом анализаторе MassARRAY 4 (Agena Bioscience, США).

Характер распределения полученных данных устанавливался согласно критерию Колмогорова-Смирнова. Ассоциации исследованного полиморфного варианта с показателями липидного обмена и динамикой их изменений устанавливались методом линейного регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела, дозу розувастатина. В связи с распределением, отличным от нормального, данные подвергались трансформации. Уровни статистической значимости приведены для расчетов с трансформированными переменными. Ас-

социации генотипов с риском развития ИБС оценивались по показателю отношения шансов (OR). OR=1 интерпретировалось как отсутствие ассоциации генотипа с риском развития ИБС; OR>1 свидетельствовало о повышенном риске болезни, тогда как OR<1 – о пониженном риске развития патологии. Отношения шансов и 95% доверительные интервалы (95% CI) рассчитывали методом логистического регрессионного анализа с коррекцией на кофакторы (пол, возраст). Для расчетов методами логистического и линейного регрессионного анализа использовался статистический пакет SNPStats [24]. При установлении ассоциаций тестировались генетические модели: доминантная, рецессивная, сверхдоминантная, кодоминантная, Log-аддитивная.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За общее время наблюдения (12 месяцев) 94% пациентов достигли целевых показателей ХС ЛНП. Большинству больных достижение целевых уровней обеспечило применение розувастатина в дозе 10-20 мг в сутки.

Оценивалось наличие ассоциаций полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* с риском развития ишемической болезни сердца среди жителей Центральной России. Результаты представлены в таблице 1. Снижение риска ИБС было характерно для носителей вариантного аллеля Т (доминантная модель).

Оценивалась связь полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* со стартовыми уровнями липидов (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ) у пациентов с ишемической болезнью сердца. Результаты представлены в таблице 2.

Среди представленных стартовых уровней липидов плазмы крови полиморфный вариант был ассоциирован только с уровнем общего холестерина в зависимости от возраста и ИМТ – более высокий уровень ОХС у гомозигот Т/Т (рецессивная модель) имел место среди пациентов от 60 лет и старше и у лиц с ожирением 1 степени.

Устанавливалась связь полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* с динамикой уровней липидов у больных ИБС при лечении розувастатином. Результаты представлены в таблице 3.

С учетом проведенного анализа, гомозиготы по минорному аллелю Т характеризовались более выраженным снижением уровня общего холестерина (по итогам 1 и 12 месяцев терапии). Эффект по прошествии 12 месяцев терапии зависел от ИМТ и дозы – проявлялся в группе пациентов с ожирением 1 степени и среди больных, получавших розувастатин в дозе 20 мг.

Таблица 1
Table 1Частоты генотипов полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* у пациентов, страдающих ИБС и здоровых жителей Центральной РоссииThe frequencies of genotypes of the polymorphic rs7412 in *APOE* gene in patients with ischemic heart disease and healthy individuals in Central Russia

Ген (SNP) Gene (SNP)	Генотип Genotype	Здоровые (n=108), n (%) ¹ Healthy (n=108), n (%) ¹	Больные (n=561), n (%) ¹ Ischemic heart disease (n=561), n (%) ¹	OR (95% CI) ²	P
<i>APOE</i> rs7412	C/C	80 (74.1%)	474 (84.5%)	1.00	0.013
	C/T	25 (23.1%)	74 (13.2%)	0.51 (0.30-0.87)	
	T/T	3 (2.8%)	13 (2.3%)	0.56 (0.15-2.13)	

Примечание: ¹ – абсолютное число и % пациентов с представленными генотипами; ² – отношение шансов (95% доверительный интервал) с поправкой на пол и возраст.

Note: ¹ – absolute number and % of patients with presented genotypes, ² – odds ratio (95% confidence interval) adjusted for gender and age.

Таблица 2
Table 2Связь полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* со стартовыми уровнями липидов плазмы крови у пациентов с ИБСAssociation of rs7412 variant in *APOE* gene with initial lipid levels in ischemic heart disease patients

Ген (SNP) Gene (SNP)		<i>APOE</i> (rs7412)		
Генотипы Genotypes		C/C	C/T	T/T
Частоты генотипов Genotype frequencies	N	120	21	3
	%	83.3	14.6	2.1
ОХС TC	Me (Q1-Q3)	5.9 (5.65-6.31)	6.1 (5.7-6.4)	6.52 (5.15-7.6)
	$P_{кор}^*$	0.049		
	P_{adj}^*			
ХС ЛНП LDL-C	Me (Q1-Q3)	4.02 (3.2-4.47)	4.29 (4.08-4.58)	4.61 (2.99-5.63)
	$P_{кор}^*$	0.064		
	P_{adj}^*			
ХС ЛВП HDL-C	Me (Q1-Q3)	1.04 (0.95-1.15)	1.01 (0.93-1.2)	1.1 (1.06-1.32)
	$P_{кор}^*$	0.3		
	P_{adj}^*			
ТГ TG	Me (Q1-Q3)	1.74 (1.59-1.9)	1.6 (1.36-1.85)	1.87 (1.81-2.03)
	$P_{кор}^*$	0.19		
	P_{adj}^*			

Примечание: * – уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Note: * – statistical significance level adjusted for gender, age, body mass index; TC – total cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides.

Наличие генотипа Т/Т было ассоциировано и с более выраженным гиполипидемическим эффектом в отношении ХС ЛНП (по итогам 1 и 6 месяцев терапии). Эффект по прошествии 6 месяцев терапии зависел от возраста и дозы препарата – регистрировался среди лиц в возрасте от 60 лет и получавших препарат в дозе 20 мг. Ассоциаций генотипа по полиморфному

варианту rs7412 с динамикой изменения уровней ХС ЛВП и ТГ у пациентов с ИБС при лечении розувастатином в настоящем исследовании установлено не было.

Ген *APOE* кодирует аполипопротеин Е, который входит в состав хиломикрон, ЛОНП и образующихся из них ЛНП, и обеспечивает клиренс данных частиц, взаимодействуя с рецепто-

Таблица 3
Table 3

Связь полиморфного варианта rs7412 гена *APOE*
с динамикой изменения уровней липидов плазмы крови у больных ИБС при лечении розувастатином
Association of rs7412 variant in *APOE* gene with changes of lipid levels in ischemic heart disease patients treated with Rosuvastatin

Ген (SNP) Gene (SNP)		<i>APOE</i> (rs7412)			
Генотипы Genotypes		C/C	C/T	T/T	
Частоты генотипов Genotype frequencies		N	120	21	3
		%	83.3	14.6	2.1
Δ ОХС Δ TC	1 месяц, ммоль/л 1 month, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-0.93 (-1.59--0.53)	-1.06 (-1.74--0.85)	-3.0 (-3.29--1.54)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.0022^R		
	6 месяцев, ммоль/л 6 months, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-2.12 (-2.55--1.6)	-2.37 (-2.79--1.56)	-3.31 (-3.94--1.85)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.06 ^R		
	12 месяцев, ммоль/л 12 months, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-2.28 (-2.8--1.92)	-2.6 (-2.76--1.45)	-3.1 (-4.49--1.88)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.037^R		
Δ ХС ЛНП Δ LDL-C	1 месяц, ммоль/л 1 month, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-0.93 (-1.54--0.58)	-1.24 (-1.65--0.75)	-3.04 (-3.63--1.03)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.0018^R		
	6 месяцев, ммоль/л 6 months, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-2.16 (-2.69--1.53)	-2.5 (-2.96--1.16)	-3.07 (-4.04--1.69)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.043^R		
	12 месяцев, ммоль/л 12 months, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-2.27 (-2.76--1.6)	-2.62 (-2.81--1.17)	-2.92 (-4.18--1.53)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.056 ^R		
Δ ХС ЛВП Δ HDL-C	1 месяц, ммоль/л 1 month, mmol/L	Me (Q1-Q3)	0.07 (-0.01-0.19)	0.07 (-0.01-0.12)	0.04 (0.03-0.08)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.41 ^{Log-AD}		
	6 месяцев, ммоль/л 6 months, mmol/L	Me (Q1-Q3)	0.13 (0-0.27)	0.1 (0.01-0.22)	0.04 (0.02-0.12)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.42 ^{OD}		
	12 месяцев, ммоль/л 12 months, mmol/L	Me (Q1-Q3)	0.17 (0.03-0.31)	0.07 (-0.07-0.24)	-0.07 (-0.45-0.11)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.21 ^{Log-AD}		
Δ ТГ Δ TG	1 месяц, ммоль/л 1 month, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-0.05 (-0.25-0.01)	-0.1 (-0.3--0.01)	-0.65 (-0.73--0.57)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.38 ^R		
	6 месяцев, ммоль/л 6 months, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-0.18 (-0.5--0.06)	-0.19 (-0.5--0.07)	-0.63 (-1.0--0.05)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.75 ^R		
	12 месяцев, ммоль/л 12 months, mmol/L	Me (Q1-Q3)	-0.24 (-0.62--0.08)	-0.21 (-0.77--0.07)	-0.54 (-0.65-0.22)
		$P_{кор}^*$ P_{adj}^*	0.39 ^{Log-AD}		

Примечание: * – уровень статистической значимости с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела; в надстрочном индексе указана генетическая модель: R – рецессивная, OD – сверхдоминантная, Log-AD – Log-аддитивная.

Note: * – statistical significance level adjusted for gender, age, body mass index; TC – total cholesterol, LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, TG – triglycerides; the superscript specifies genetic model: R – recessive, OD – overdominant, Log-AD – Log-additive.

ром к ЛНП [9, 23]. Наличие в генотипе минорного аллеля Т полиморфного варианта этого гена rs7412 (в сочетании с аллелем Т «дикого» типа rs429358, что формирует гаплотип $\epsilon 2$) определяет синтез изоформы E2, которая обладает сниженной аффинностью по отношению к ЛНП-рецептору. Это приводит к снижению захвата печенью липидных частиц, богатых триглицеридами, вследствие чего повышается экспрессия рецепторов к ЛНП на поверхности гепатоцитов и, следовательно, повышается катаболизм частиц ЛНП и снижается их концентрация в крови [13].

В настоящем исследовании было выявлено снижение риска ИБС у носителей вариантного аллеля Т, что согласуется с литературными данными, где, кроме риска развития ИБС, данный вариант ассоциирован со снижением риска инфаркта миокарда. Функциональный эффект полиморфизма выражается в виде более низкого уровня аполипопротеина В (АпоВ) у носителей аллеля Т, более низким соотношением АпоВ/АпоА1 [10, 13]. При использовании гиполлипидемической терапии розувастатином нами был выявлен более выраженный гиполлипидемический эффект у гомозигот по редкому аллелю (Т/Т) rs7412 гена *APOE* (в отношении динамики ОХС и ХС ЛНП), что подтверждается литературными данными в отношении розувастатина [12]. Данное влияние генотипа отражает общность функционального эффекта указанного полиморфизма в отношении не только розувастатина, но и других представителей данной группы препаратов, в частности аторвастатина. Носители вариантного аллеля Т демонстрируют более выраженное ингибирование синтеза холестерина [21].

Таким образом, по итогам проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

В настоящем исследовании была выявлена ассоциация генотипов С/Т и Т/Т по полиморфному варианту rs7412 гена *APOE* со сниженным риском развития ИБС в популяции жителей Центральной России.

У пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения II-III ФК носительство генотипа Т/Т по полиморфному варианту rs7412 гена *APOE* было ассоциировано с более высоким уровнем общего холестерина до применения гиполлипидемической терапии среди лиц с ожирением 1 степени в возрасте от 60 лет.

При лечении розувастатином пациенты с ИБС, гомозиготные по минорному аллелю (Т/Т) по полиморфному варианту rs7412 гена *APOE*, демонстрировали более выраженный гиполлипидемический эффект розувастатина в отноше-

нии динамики общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности в сравнении с носителями генотипов С/С и С/Т.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

В соответствии с Хельсинкской декларацией было получено добровольное информированное согласие пациентов на участие в настоящем исследовании; дизайн одобрен региональным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 5 от 11.05.2015 г.).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Кононов С.И. – написание статьи, разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, реализация клинических и молекулярно-генетических методов исследования, статистическая обработка данных; Маль Г.С. – руководство фармакологической частью исследования, Чурилин М.И. – определение параметров липидного спектра, Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю., Быканова М.А. – генотипирование, Полоников А.В. – руководство генетической частью исследования, статистическая обработка данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Войцов С.А., Бубнова М.Г., Галявич А.С., Грацианский Н.А., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Денисенко А.Д., Драпкина О.М., Ежов М.В., Ерегин С.Я., Зубарева М.Ю., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Мартынов А.И., Мишланов В.Ю., Небиеридзе Д.В., Никитин Ю.П., Ойроткинова О.Ш., Перова Н.В., Покровский С.Н., Рогоза А.Н., Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Симерзин В.В., Смоленская О.Г., Соловьева Е.Ю., Сусеков А.В., Титов В.Н., Чазова И.Е., Шалаев С.В., Щербакова М.Ю. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 4(6-S1): 2-32 [Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Galyavich A.S., Gratsianskiy N.A., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Denisenko A.D., Drapkina O.M., Ezhov M.V., Eregin S.Ya., Zubareva M.Yu., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Kononov G.A., Konstantinov V.O., Kukharchuk V.V.,

- Lyakishev A.A., Martynov A.I., Mishlanov V.Yu., Nebiyeridze D.V., Nikitin Yu.P., Oynotkinova O.SH., Perova N.V., Pokrovskiy S.N., Rogoza A.N., Semanova A.E., Sergiyenko I.V., Simerzin V.V., Smolenskaya O.G., Solov'yeva E.Yu., Susekov A.V., Titov V.N., Chazova I.E., Shalayev S.V., Shcherbakova M.Yu. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V revision. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 4(6-S1): 2-32 (in Russ.)
2. Бушуева О.Ю., Булгакова И.В., Иванов В.П., Полоников А.В. Ассоциация полиморфизма E158K гена флавиновой монооксигеназы 3 с риском развития ишемической болезни сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;159(6): 754-757 [Bushueva O.Y., Bulgakova I.V., Ivanov V.P., Polonikov A.V. Association of Flavin Monooxygenase Gene E158K Polymorphism with Chronic Heart Disease Risk. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 159(6): 754-757 (in Russ.)]
 3. Звягина М.В., Маль Г.С., Бушуева О.Ю., Алыменко М.А., Быканова М.А., Летова И.М., Грибовская И.А., Чурносоев М.И., Солодилова М.А., Полоников А.В. Оценка эффективности гиполипидемической терапии розувастатином у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от генотипов липопротеинлипазы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016; 79(1): 15-19. DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-1-15-19. [Zvyagina M.V., Mal' G.S., Bushueva O. Yu., Alymenko M.A., Bykanova M.A., Letova I.M., Gribovskaya I.A., Churnosov M.I., Solodilova M.A., Polonikov A.V. Estimating the Effectiveness of Hypolipidemic Therapy with Rosuvastatin in Patients with Coronary Heart Disease Depending on the Genotype of Lipoprotein Lipase. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2016; 79(1): 15-19 (in Russ.)]
 4. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. *Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование*. Москва: Мир, 1984. 480 с. [Maniatis T., Frich E., Sembruk Dzh. *Methods of genetic engineering. Molecular cloning*. Moscow: Mir, 1984. 480 p.]
 5. Полоников А.В., Иванов В.П., Солодилова М.А. Промоторный полиморфизм -1293G>C гена CYP2E1 увеличивает риск развития гипертонической болезни у мужчин, злоупотребляющих алкоголем. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 155(6): 695-698 [Polonikov A.V., Ivanov V.P., Solodilova M.A. CYP2E1 gene promoter polymorphism -1293G>C increases the risk of essential hypertension in men with alcohol abuse. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013; 155(6): 695-698 (in Russ.)]
 6. Полоников А.В., Ушачев Д.В., Шестаков А.М., Иванов В.П., Солодилова М.А., Кононенко Е.К., Кожухов М.А., Колесникова О.Е., Ивакин В.Е., Катаргина Л.Н., Кабанина В.А., Куприянова Я.С., Тевс Д.С. Полиморфизм Gly460Trp гена α -аддуцина и предрасположенность к гипертонической болезни. Значение генно-средовых взаимодействий для возникновения заболевания в русской популяции. *Кардиология*. 2011; 51(10): 33-38 [Polonikov A.V., Ushachev D.V., Shestakov A.M., Ivanov V.P., Solodilova M.A., Kononenko E.K., Kozhukhov M.A., Kolesnikova O.E., Ivakin V.E., Katargina L.N., Kabanina V.A., Kupriyanova Ya.S., Tevs D.S. Polymorphism Gly460Trp of Alpha-Adducin Gene and Predisposition to Essential Hypertension. The Role of Gene-Environment Interactions in the Development of the Disease in Russian Population. *Kardiologiya*. 2011; 51(10): 33-38 (in Russ.)]
 7. *Российский статистический ежегодник 2018*. Москва: Росстат, 2018. 694 с. [*Russian statistical yearbook 2018*. Moscow: Rosstat, 2018. 694 p.]
 8. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Прокофьев А.Б. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования по SLCO1B1 для прогнозирования развития статин-индуцированной миопатии и персонализации применения статинов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9(6): 698-700 [Sychev D.A., Shuev G.N., Prokofiev A.B. Applied aspects of SLCO1B1 pharmacogenetic testing for predicting of statin-induced myopathy and personalization of statins therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013; 9(6): 698-700 (in Russ.)]
 9. Alfonsi J.E., Hegele R.A., Gryn S.E. Pharmacogenetics of Lipid-Lowering Agents: Precision or Indecision Medicine? *Curr Atheroscler Rep*. 2016; 18(5): 24. DOI: 10.1007/s11883-016-0573-6.
 10. Anand S.S., Xie C., Paré G., Montpetit A., Rangarajan S., McQueen M.J., Cordell H.J., Keavney B., Yusuf S., Hudson T.J., Engert J.C.; INTERHEART Investigators. Genetic variants associated with myocardial infarction risk factors in over 8000 individuals from five ethnic groups: The INTERHEART Genetics Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 2(1): 16-25. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.813709.
 11. Blackburn H. Invited Commentary: 30-Year Perspective on the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol*. 2017; 185(11): 1143-1147. DOI: 10.1093/aje/kwx071.
 12. Chasman D.I., Giulianini F., MacFadyen J., Barratt B.J., Nyberg F., Ridker P.M. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012; 5(2): 257-264. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961144.
 13. Dergunov A.D. Apolipoprotein E genotype as a most significant predictor of lipid response at lipid-lowering therapy: mechanistic and clinical studies *Biomed Pharmacother*. 2011; 65(8): 597-603. DOI: 10.1016/j.biopha.2011.04.003.
 14. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation on the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18(6): 499-502
 15. Gould K.L., Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*. 1974; 34(1): 48-55.
 16. Harley C.R., Gandhi S.K., Heien H., McDonough K., Nelson S.P. Lipid levels and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in diabetic patients: rosuvastatin compared with other statins in usual care.

- Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9(5): 669-676. DOI: 10.1517/14656566.9.5.669.
17. Kirac D., Bayam E., Dagdelen M., Gezmis H., Sarikaya S., Pala S., Altunok E.C., Genc E. HMGCR and ApoE mutations may cause different responses to lipid lowering statin therapy. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2017; 63(10): 43-48. DOI: 10.14715/cmb/2017.63.10.6.
 18. Polonikov A., Kharchenko A., Bykanova M., Sirotina S., Ponomarenko I., Bocharova A., Vagaytseva K., Stepanov V., Bushueva O., Churnosov M., Solodilova M. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population. *Gene*. 2017; 627: 451-459. DOI: 10.1016/j.gene.2017.07.004.
 19. Polonikov A.V., Ivanov V.P., Solodilova M.A., Khoroshaya I.V., Kozhuhov M.A., Ivakin V.E., Kataragina L.N., Kolesnikova O.E. A common polymorphism G-50T in cytochrome p450 2J2 gene is associated with increased risk of essential hypertension in a Russian population. *Dis Markers*. 2008; 24(2): 119-126.
 20. Polonikov A.V., Vialykh E.K., Churnosov M.I., Illig T., Freidin M.B., Vasileva O.V., Bushueva O.Yu., Ryzhaeva V.N., Solodilova M.A. The C718T polymorphism in the 3-untranslated region of glutathione peroxidase-4 gene is a predictor of cerebral stroke in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2012; 35(5): 507-512. DOI: 10.1038/hr.2011.213.
 21. Postmus I., Trompet S., Deshmukh H.A., Barnes M.R., Li X., Warren H.R., Chasman D.I., Zhou K., Arsenault B.J., Donnelly L.A., Wiggins K.L., Avery C.L., Griffin P., Feng Q., Taylor K.D., Li G., Evans D.S., Smith A.V., de Keyser C.E., Johnson A.D., de Craen A.J., Stott D.J., Buckley B.M., Ford I., Westendorp R.G., Slagboom P.E., Sattar N., Munroe P.B., Sever P., Poulter N., Stanton A., Shields D.C., O'Brien E., Shaw-Hawkins S., Chen Y.D., Nickerson D.A., Smith J.D., Dubé M.P., Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Kastelein J.J., McKeigue P.M., Betteridge J., Neil A., Durrington P.N., Doney A., Carr F., Morris A., McCarthy M.I., Groop L., Ahlqvist E.; Welcome Trust Case Control Consortium, Bis J.C., Rice K., Smith N.L., Lumley T., Whitsel E.A., Stürmer T., Boerwinkle E., Ngwa J.S., O'Donnell C.J., Vasani R.S., Wei W.Q., Wilke R.A., Liu C.T., Sun F., Guo X., Heckbert S.R., Post W., Sotoodehnia N., Arnold A.M., Stafford J.M., Ding J., Herrington D.M., Kritchevsky S.B., Eiriksdottir G., Launer L.J., Harris T.B., Chu A.Y., Giulianini F., MacFadyen J.G., Barratt B.J., Nyberg F., Stricker B.H., Uitterlinden A.G., Hofman A., Rivadeneira F., Emilsson V., Franco O.H., Ridker P.M., Gudnason V., Liu Y., Denny J.C., Ballantyne C.M., Rotter J.L., Adrienne Cupples L., Psaty B.M., Palmer C.N., Tardif J.C., Colhoun H.M., Hitman G., Krauss R.M., Wouter Jukema J., Caulfield M.J. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun*. 2014; 5: 5068. DOI: 10.1038/ncomms6068.
 22. Sirotina S., Ponomarenko I., Kharchenko A., Bykanova M., Bocharova A., Vagaytseva K., Stepanov V., Churnosov M., Solodilova M., Polonikov A. A Novel Polymorphism in the Promoter of the CYP4A11 Gene Is Associated with Susceptibility to Coronary Artery Disease. *Dis Markers*. 2018; 2018: 5812802. DOI: 10.1155/2018/5812802.
 23. Soko N.D., Masimirembwa C., Dandara C. Pharmacogenomics of Rosuvastatin: A Global (Global+Local) African Perspective and Expert Review on a Statin Drug. *OMICS*. 2016; 20(9): 498-509. DOI: 10.1089/omi.2016.0114.
 24. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006; 22(15): 1928-1929. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl268
 25. Thompson J.F., Hyde C.L., Wood L.S., Paciga S.A., Hinds D.A., Cox D.R., Hovingh G.K., Kastelein J.J. Comprehensive whole-genome and candidate gene analysis for response to statin therapy in the Treating to New Targets (TNT) cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 2(2): 173-181. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.818062.

Поступила в редакцию 27.11.2018

Подписана в печать 21.03.2019

Для цитирования: Кононов С.И., Маль Г.С., Чурилин М.И., Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю., Быканова М.А., Полоников А.В. Полморфный вариант rs7412 гена *APOE* как маркер риска развития ишемической болезни сердца и эффективности терапии розувастатином. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(1):5-13. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/01.

POLYMORPHIC RS7412 IN *APOE* GENE AS A PREDICTOR OF ISCHEMIC HEART DISEASE RISK AND EFFECTIVENESS OF ROSUVASTATIN THERAPY

© Kononov S.I., Mal G.S., Churilin M.I., Azarova Yu.E., Klyosova E.Yu., Bykanova M.A., Polonikov A.V.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx st., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the hypolipidemic therapy with Rosuvastatin in patients, suffering from ischemic heart disease (IHD), II-III class stable angina, and to estimate the risk of IHD development among the inhabitants of Central Russia taking into account carriers of *APOE* rs7412 gene variant.

Materials and methods. We participated 144 patients in pharmacogenetic study, aged 40-70 years, who were prescribed Rosuvastatin in initial dose 5 mg daily with gradual increase up to 10-20-40 mg to attain the target lipid levels in accordance with national recommendations. To estimate IHD risk we used 669 DNA samples, taken from IHD patients and relatively healthy individuals. We estimated the association between genotype and hypolipidemic effect of Rosuvastatin in IHD patients using linear regression, corrected by sex, age, body mass index (BMI), and Rosuvastatin dose. The influence of genotype on IHD risk was estimated using logistic regression.

Results. The presence of *APOE* rs7412 C/T and T/T genotypes was associated with decreased IHD risk (OR=0.51 95% CI 0.30-0.87, $P=0.013$). IHD patients, being homozygotes in rs7412 had higher initial total cholesterol (TC) levels ($P=0.049$) in interaction with age and BMI. T/T genotype was associated with increased response to Rosuvastatin in terms of TC in 1 month ($P=0.0022$) and 12 months of therapy ($P=0.037$), and in terms of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in 1 ($P=0.0018$) and 6 months ($P=0.043$).

Conclusion. We have found the association between *APOE* rs7412 polymorphism and hypolipidemic effect of Rosuvastatin in IHD patients, and IHD risk in inhabitants of Central Russia.

Keywords: Rosuvastatin; CAD; *APOE*; ischemic heart disease; pharmacogenetics; risk; LDL-C; cholesterol.

Kononov Stanislav I. – Assistant of Pharmacology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7622-7354. E-mail: ck325@yandex.ru (correspondence author)

Mal Galina S. – DM, Professor, Head of Pharmacology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2723-781X. E-mail: MalGS@kursksmu.net

Churilin Mikhail I. – Assistant of Department of Infectious Diseases and Epidemiology, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: mpmi2@yandex.ru

Azarova Yulia E. – PhD in Medicine, Associate Professor of Biochemistry Department, Head of the Laboratory of Biochemical Genetics and Metabolomics of Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8098-8052. E-mail: azzzzar@yandex.ru

Klyosova Elena Yu. – Biotechnology Engineer of Laboratory of Biochemical Genetics and Metabolomics of Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1543-9230. E-mail: ecless@yandex.ru

Bykanova Marina A. – PhD in Biology, Junior Researcher of Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, Assistant of Biology, Medical Genetics and Ecology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: marina.bickanova@yandex.ru

Polonikov Alexey V. – DM, Professor, Professor of Biology, Medical Genetics and Ecology Department; Director of Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6280-247X. E-mail: polonikov@rambler.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

In accordance with the Declaration of Helsinki, voluntary informed consent was obtained from patients to participate in

this study; the design was approved by the Regional Ethical Committee under KSMU (Protocol No. 5 of 11.05.2015).

AUTHORS CONTRIBUTION

Kononov S.I. – writing the manuscript, developing the research concept and design, data analyzing and interpreting, implementing the clinical and molecular genetic research methods, statistical data analysis; Mal G.S. – guidance of the pharmacological part of the study, Churilin M.I. – determination of lipid spectrum parameters, Azarova Yu.E., Klyosova E.Yu., Bykanova M.A. – genotyping, Polonikov A.V. – guidance of the genetic part of the study, statistical data analysis.

Received 27.11.2018

Accepted 21.03.2019

For citation: Kononov S.I., Mal G.S., Churilin M.I., Azarova Yu.E., Klyosova E.Yu., Bykanova M.A., Polonikov A.V. Polymorphic rs7412 in *APOE* gene as a predictor of ischemic heart disease risk and effectiveness of Rosuvastatin therapy. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye"* = *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1):5–13. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/01.

СОСТОЯНИЕ МАКРОГЕМОДИНАМИКИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОККЛЮЗИОННО-СТЕНОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ РЕВАСКУЛЯРИЗУЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

© Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Бондарев Г.А.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель исследования – изучить состояние макрогемодинамики, микроциркуляторного русла и их взаимоотношения у пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошно-бедренного артериального сегмента до и после реваскуляризирующих операций. **Материалы и методы.** Представлены результаты анализа состояния макрогемодинамики и микроциркуляторного русла у 330 пациентов облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при различных типах реваскуляризирующих вмешательств: бедренно-подколенное (I группа, n=140), аорто-бедренное (II группа, n=97) шунтирование, ангиопластика со стентированием подвздошных артерий (III группа, n=93). **Результаты.** Установлено снижение микроциркуляции в I группе – в 2,39 раза, $p < 0,001$, во II – в 3 раза, $p < 0,001$, в III – в 2,31 раза, $p < 0,001$, резерва капиллярного кровотока – в I группе в 1,63 раза, $p < 0,001$, во II – в 2,18 раза, $p < 0,001$, в III – в 1,77 раза, $p < 0,001$ и повышение артериоло-венулярного шунтирования вне зависимости от уровня поражения, а также угнетение эндотелиального, увеличение нейрогенного механизмов регуляции микроциркуляции во всех группах. Выполнение реваскуляризирующих операций не нормализует макрогемодинамику. Установлены корреляционные взаимосвязи макрогемодинамики, изменения клинического статуса и показателей микроциркуляции как базального кровотока, так и в условиях постокклюзионной гиперемии. Изменения клинического статуса после операции и показатель шунтирования имели корреляционную взаимосвязь отрицательной направленности во всех группах исследования ($r = -0,2-0,3$, $p < 0,05-0,01$), а лодыжечно-плечевой индекс до и после операции и РКК – взаимосвязь положительной направленности ($r = 0,2-0,4$, $p < 0,05-0,001$). **Заключение.** Состояние микроциркуляции оказывает влияние на изменение клинического статуса после операции, в связи с этим необходимо учитывать параметры нарушения микроциркуляции и механизмы регуляции тканевого кровотока при хирургической реваскуляризации.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; реваскуляризирующие вмешательства; макрогемодинамика; микроциркуляторное русло; механизмы регуляции тканевого кровотока; окклюзионные функциональные пробы; лазерная доплеровская флоуметрия.

Лазаренко Виктор Анатольевич – д-р. мед. наук, профессор, ректор, зав. кафедрой хирургических болезней ФПО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2069-7701. E-mail: azaroks@mail.ru

Бобровская Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры хирургических болезней ФПО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3898-5522. E-mail: ea-bobrovskaya@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Бондарев Геннадий Алексеевич – д-р. мед. наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней ФПО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-6761-562X. E-mail: gennadiy_bondarev@mail.ru

Одной из актуальных проблем реконструктивно-восстановительных операций на аорто-бедренно-подколенном артериальном сегменте является рестенотический процесс в зоне анастомозов и в стенке. Частота рестенозов, по данным авторов, составляет от 6% до 60%, приводя к прогрессированию ишемии конечности и повторным оперативным вмешательствам [2, 3, 8, 18], при этом сам характер повторных реконструкций сложен с позиции тактики и выбора оптимального объема операции [1, 5, 20].

Важным фактором, определяющим эффективность как открытых реконструктивных, так и эндоваскулярных вмешательств, является состояние путей притока и оттока [1, 7, 9, 14]. При оценке русла оттока наиболее распространенной является балльная шкала периферического сопротивления по R. Rutherford (1997 г.) [19]. Ю.И. Казаков и соавт. разработали коэффициент состоятельности русла оттока, прогнозирующий длительность работы шунта, при двухуровневой атеросклеротической окклюзии бедренно-подколенного сегмента в стадии критической ишемии с окклюзированной по-

верхностной бедренной артерией и всех магистральных артерий голени [7]. Так, при значении $0,8 \pm 0,18$ – средняя длительность проходимости шунта составляет $0,68 \pm 0,1$ года, при $1,28 \pm 0,13$ – $3,80 \pm 1,30$ года, а при $1,65 \pm 0,25$ – более 5 лет.

Вместе с тем оценка только состояния артерий оттока является недостаточной, поскольку емкостные свойства сосудистого русла присущи не магистральным артериям, а именно системе микроциркуляции [1, 6, 15]. Низкая пропускная способность микроциркуляторного русла, как самостоятельный фактор, в 25% случаев приводит к развитию тромбоза при реконструктивных операциях в бедренно-подколенной зоне [15]. В работах показано, что у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей отмечается нарушение функциональных возможностей микроциркуляторного русла [11, 12]. Основной функцией микроциркуляторного русла является обеспечение тканевого гомеостаза на оптимальном уровне независимо от действия внешних и внутренних факторов [17].

В связи с этим целью исследования стало изучение состояния макрогемодинамики, микроциркуляторного русла и их взаимоотношения у пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошно-бедренного артериального сегмента до и после реваскуляризирующих операций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 330 больных мужского пола с атеросклеротическим окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошно-бедренного артериального сегмента, которым выполнялись реваскуляризирующие операции. Вариант хирургического лечения определялся согласно общепризнанным установкам в сосудистой хирургии [13]. В зависимости от типа хирургического вмешательства больные были распределены на три группы исследования: I группу составили 140 пациентов, которым было выполнено бедренно-подколенное шунтирование (БПШ), II группу – 97 пациентов, которым выполнено аорто-бедренное шунтирование (АБШ), III группу – 93 пациента, которым проведена трансбаллонная ангиопластика (ТБА) со стентированием подвздошных артерий.

Критерии включения: пациенты мужского пола с наличием облитерирующего атеросклероза аорты и артерий нижних конечностей, хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей II–III степени по классификации R. Fontaine – А.В. Покровского.

Критерии исключения: пациенты с наличием аутоиммунных заболеваний, острой и хронической патологией в стадии обострения, очагов воспаления любой локализации, заболеваниями печени, системы крови, сахарного диабета, онкологическими заболеваниями на момент обследования либо в анамнезе, декомпенсированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, дегенеративными заболеваниями нервной системы, пациенты, перенесшие реконструктивные вмешательства коронарных и периферических артерий в анамнезе.

У 57,27% (189) больных установлена II, у 42,73% (141) III степень хронической ишемии нижних конечностей по R. Fontaine – А.В. Покровскому. Все пациенты в послеоперационном периоде получали традиционную консервативную терапию согласно «Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей» [13].

Помимо общеклинических методов исследования всем пациентам выполняли ультразвуковую диагностику брюшного отдела аорты и магистральных артерий нижних конечностей (LOGIQ 5 Expert, GE, Medical systems, Inc (США) с измерением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) до и после операции, аортографию и селективную ангиографию нижних конечностей (ангиографический комплекс GE OEC 9800, Medical systems, Inc

(США) перед операцией с балльной оценкой состояния путей оттока.

Состояние микроциркуляции тканей исследовали методом чрескожной ЛДФ-метрии (ЛАКК – 02, НПО «ЛАЗМА», Россия) в точке, расположенной на тыле стопы, в условиях физиологического покоя (базальный кровоток) и после окклюзионной пробы [10]. Выполняли амплитудно-частотный анализ спектра осцилляций кровотока и оценку активных (нейрогенный, миогенный и эндотелиальный) и пассивных (дыхательный и сердечный) механизмов контроля микрогемодинамики, измерение показателя микроциркуляции (ПМ) с расчетом среднего значения в относительных перфузионных единицах (п.е.), резерва капиллярного кровотока (РКК) (%) и показателя шунтирования (ПШ) (отн.ед.). Группу контроля для определения нормальных флоуметрических характеристик микроциркуляторного кровотока составили 20 здоровых добровольцев в возрасте $25,6 \pm 0,6$ года. Изучение микроциркуляции выполняли в группах исследования до и после реваскуляризирующих вмешательств, в контрольной группе однократно.

Группы исследования были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности заболевания, характеру сопутствующей патологии и среднему баллу периферического сопротивления русла «оттока» (табл. 1).

Статистический анализ результатов исследования выполняли с помощью стандартного набора офисных программ Statistica 10.0, Microsoft Office, Microsoft Excel. Характер распределения анализируемых параметров оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для попарного сравнения двух групп нормально распределенных данных использовали парный или непарный критерий Стьюдента, при ненормальном распределении – критерий Манн-Уитни или Вилкоксона. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M \pm m$ и $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего и σ – стандартное отклонение признака. Применялись методы параметрического корреляционного анализа, включающего определение коэффициентов корреляции с поправкой Р. Фишера z . Значимость показателей r оценивали путем вычисления критериев t и t_z и сравнения их значений с контрольными точками t_{st} . Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выполнение оперативных вмешательств позволило добиться гемодинамического улучшения в I группе исследования в 99,3% случаев, во II группе – в 100% случаев, в III группе – в 83,9% случаев со значимым увеличением показателя ЛПИ после реконструктивно-восстановительных операций во всех группах исследования.

Уровень микроциркуляторного кровотока при окклюзионно-стенотическом поражении аорты и магистральных артерий нижних конечностей был снижен у пациентов всех групп по сравнению с контрольной: в I – в 2,39 раза, $p < 0,001$, во II – в 3 раза, $p < 0,001$, в III – в 2,31 раза, $p < 0,001$. На фоне проведения прямой реваскуляризации конечности в I группе в объеме БПШ отмечался значимый прирост ПМ в 1,47 раза ($p < 0,001$), во II группе, после АБШ – в 2,1 раза, $p < 0,05$, в III группе, после проведения ТБА со стентированием подвздошного сегмента, в 1,35 раза, $p = 0,0003$ по сравнению с исходным дооперационным уровнем, что согласуется с данными литературы [4, 16] и указывает на реперфузию тканей. Вместе с тем значения ПМ, несмотря на макрогемодинамически эффективное восстановление кровотока в конечности, были значимо ниже, чем в контрольной группе: в I группе в 1,6 раза, $p < 0,001$, во II – в 1,45 раза, $p < 0,001$, в III – в 1,71 раза, $p < 0,001$. Таким образом, даже после выполнения оперативного вмешательства с восстановлением магистрального кровотока микрокровооток не достигал уровня здоровых лиц.

Установлено статистически значимое снижение РКК: в I группе в 1,63 раза, $p < 0,001$, во II – в 2,18 раза, $p < 0,001$, в III – в 1,77 раза, $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой, который после реваскуляризации увеличивался: в I группе на 15,8%, $p = 0,028$, во II группе на 46,8%, в III – на 17,3%, $p = 0,04$ по сравнению с дооперационным периодом, однако оставался значимо ниже по сравнению со здо-

ровыми пациентами в I группе в 1,4 раза, во II – в 1,47 раза, в III – в 1,5 раза, $p < 0,001$.

Амплитудно-частотный анализ базального кровотока исходно до операции показал, что у пациентов отмечались изменения активных компонентов по сравнению с контрольной группой в виде снижения эндотелиального ритма в I и III группах (71,7%, $p < 0,001$ и 71,5%, $p < 0,001$ соответственно) (рис. 1, 3) и практически полное отсутствие микроциркуляторного ритма в диапазоне эндотелиальной активности во II группе (рис. 2) (-96,5%, $p < 0,001$), а также повышения нейрогенного ритма – в I группе на 26,9%, $p = 0,01$, во II – на 65%, $p < 0,001$ и в III – на 32,3%, $p = 0,039$. Изменения пассивных механизмов характеризовались снижением сердечного ритма в I (40,6%, $p = 0,002$) и во II (52,6%, $p < 0,001$) группах.

Выполнение реваскуляризирующих операций не приводило к нормализации амплитудно-частотного спектра, несмотря на восстановление макрокровотока. Так, в I группе после БПШ при анализе базального кровотока по сравнению с дооперационным периодом наблюдался значимый прирост эндотелиальной активности (112,1%, $p < 0,001$) и увеличение нейрогенного ритма (12,4%, $p = 0,026$), а по сравнению с контрольной группой сохранялась та же тенденция, как и до операции: значимо низкий эндотелиальный (39,9%, $p = 0,0001$), высокий нейрогенный (42,7%, $p = 0,011$) и низкий сердечный (43,9%, $p = 0,0005$) ритмы.

Таблица 1

Table 1

Клиническая характеристика пациентов

Clinical characteristics of patients

Показатели Parameter	I группа I group	II группа II group	III группа III group	P между группами P between groups
Возраст, лет Age, years	58.64±7.73	56.82±6.69	57.27±7.23	PI-II=0.061 PI-III=0.174 PII-III=0.661
Средняя длительность заболевания, мес. The average duration of the disease, months	43.53±3.42	52.65±3.07	47.64±4.12	PI-II=0.06 PI-III=0.44 PII-III=0.33
ИБС, абс. (%) Ischemic heart disease, abs. (%)	82 (58.6%)	53 (54.6%)	48 (51.6%)	PI-II=0.55 PI-III=0.29 PII-III=0.67
Гипертоническая болезнь, абс. (%) Hypertension, abs. (%)	98 (70%)	71 (73.2%)	75 (80.6%)	PI-II=0.59 PI-III=0.07 PII-III=0.22
Хроническая обструктивная болезнь легких, абс. (%) Chronic obstructive pulmonary disease, abs. (%)	24 (17.1%)	21 (21.6%)	14 (15%)	PI-II=0.39 PI-III=0.67 PII-III=0.24
ОНМК в анамнезе, абс. (%) Acute disturbance of cerebral circulation in the anamnesis, abs. (%)	1 (0.7%)	1 (1.03%)	4 (4.3%)	PI-II=0.79 PI-III=0.06 PII-III=0.16
Средний балл состояния путей оттока The average score of the peripheral resistance of the "out-flow" channel	3.99±0.16	4.44±0.20	4.05±0.36	PI-II=0.071 PI-III=0.846 PII-III=0.343

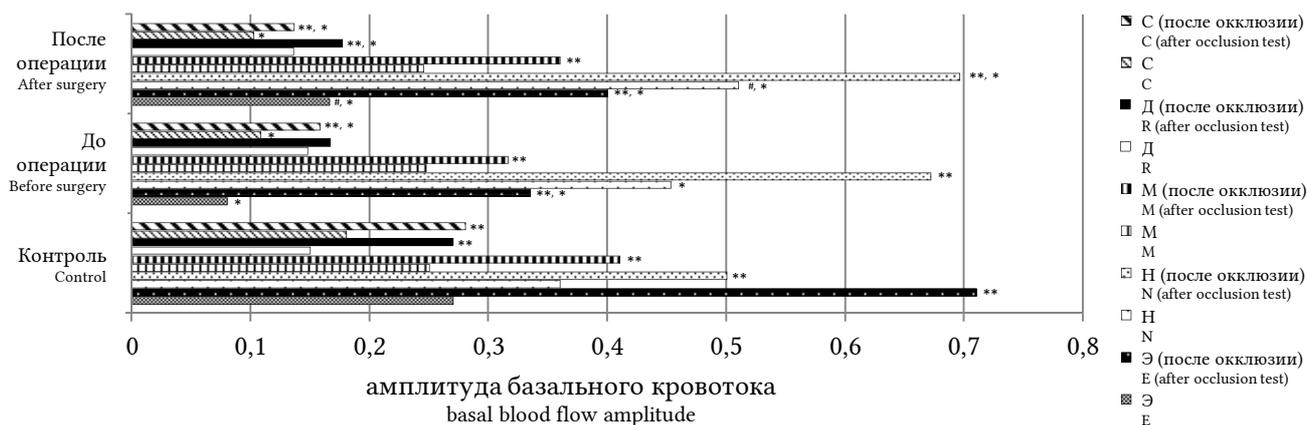


Рис. 1. Функциональная активность регуляторных механизмов модуляции кровотока у пациентов I группы исследования.

Примечания (здесь и на рис. 2, 3): регуляторные механизмы микроциркуляции: Э – эндотелиальный, Н – нейрогенный, М – миогенный, Д – дыхательный, С – сердечный; * – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, # – $p < 0,05$ по отношению к группе пациентов до операции, ** – $p < 0,05$ значимость различий значений после проведения окклюзионной пробы по отношению к значению базального кровотока.

Fig. 1. Functional activity of regulatory mechanisms of blood flow modulation in group I patients

Note (here and in Fig. 2, 3): regulatory mechanisms of microcirculation: E – endothelial, N – neurogenic, M – myogenic, R – respiratory, C – cardiac; * – $p < 0.05$ in relation to the control group, # – $p < 0.05$ in relation to the group of patients before surgery, ** – $p < 0.05$ significance of differences in values after occlusion test in relation to the value of basal blood flow.

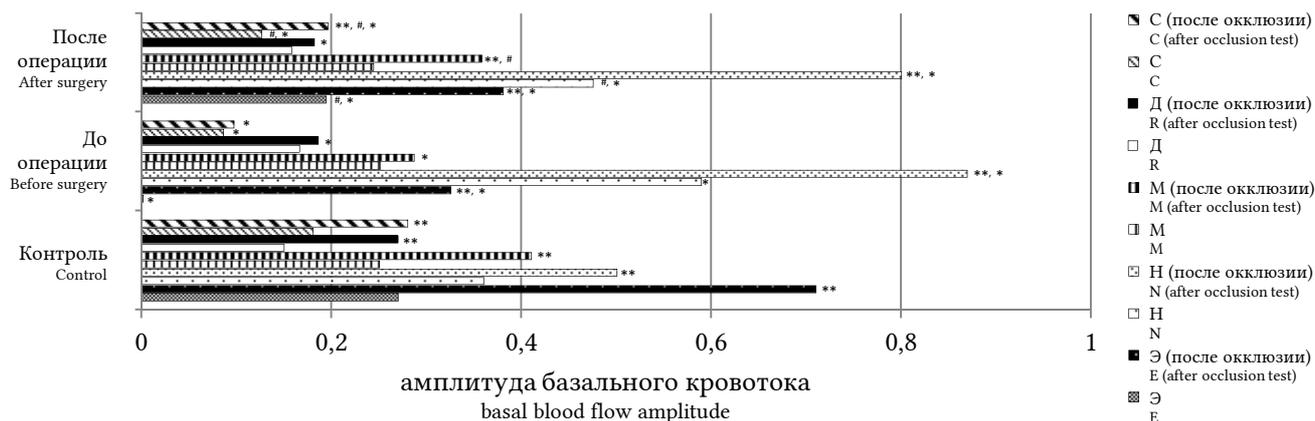


Рис. 2. Функциональная активность регуляторных механизмов модуляции кровотока у пациентов II группы исследования.

Fig. 2. Functional activity of regulatory mechanisms of blood flow modulation in group II patients.

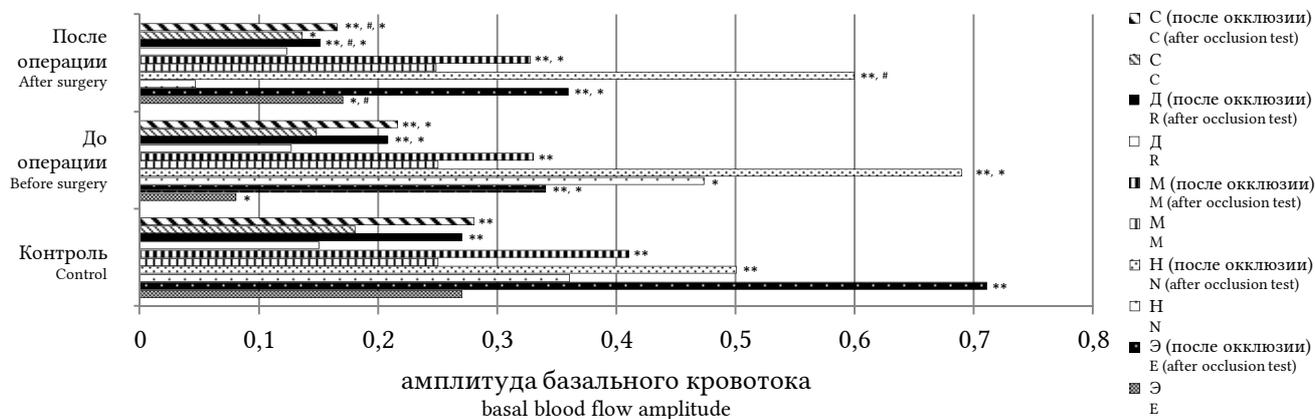


Рис. 3. Функциональная активность регуляторных механизмов модуляции кровотока у пациентов III группы исследования.

Fig. 3. Functional activity of regulatory mechanisms of blood flow modulation in group III patients.

Во II группе после АБШ при амплитудно-частотном анализе ЛДФ-грамм базального кровотока по сравнению с показателями до оперативного вмешательства установлено значимое увеличение эндотелиального (в 21 раз, $p < 0,001$), снижение нейрогенного (19,5%, $p = 0,0002$) и повышение сердечного (46,9%, $p < 0,001$) ритмов, вместе с тем значимых изменений миогенного ритма после операции не наблюдалось, а по сравнению с контрольной группой, регистрируемый эндотелиальный ритм в послеоперационном периоде был значимо ниже контрольной группы (29,9%, $p = 0,045$), сохранялись высокие значения нейрогенного (19,5%, $p = 0,017$) и низкие сердечного (30,4%, $p = 0,008$) ритмов.

У пациентов III группы по сравнению с исходным дооперационным уровнем значимых изменений в динамике микроциркуляторных ритмов после ТБА со стентированием подвздошного сегмента не наблюдалось, за исключением выраженного прироста эндотелиальной активности в 2,18 раза, $p < 0,001$ и по сравнению с контрольной группой сохранялись низкие значения эндотелиального (38,5%, $p = 0,0002$) и сердечного (25,2%, $p = 0,05$) ритмов, а нейрогенный компонент был повышен (28,2%, $p = 0,056$), однако не был статистически значимым.

Проведенные исследования показали, что амплитуда колебаний в миогенном частотном диапазоне у больных не претерпевает значимых изменений в послеоперационном периоде, в отличие от работ Н.Н. Стрельцовой и соавт, наблюдавших увеличение роли как эндотелиальных, так и миогенных механизмов контроля после эндоваскулярной реваскуляризации конечности, наряду со снижением амплитуды в нейрогенном частотном диапазоне на 59,4% [16].

Изменения в постокклюзионной вейвлет-грамме, с одной стороны, характеризовались зна-

чимым повышением амплитуды колебаний активных механизмов модуляции микрокровотока, как исходно в до операционном периоде (эндотелиального, нейрогенного, миогенного в I и III группах, эндотелиального и нейрогенного во II группе), так и после операции (во всех группах), указывающих на сохранение функциональности, с другой стороны, изменение пассивных механизмов модуляции микрокровотока в виде увеличения амплитуды сердечных (в I и III группах) и дыхательных колебаний (в III группе) исходно до операции, так и после операции (сердечных ритмов во всех группах и дыхательных ритмов в I и III группах), что может свидетельствовать о нарушениях венозного оттока и усилении венозного застоя при увеличении кровотока.

ПШ, характеризующий соотношение шунтового и нутритивного кровотока, демонстрировал исходно высокий уровень до операции (рис. 4), превышая контрольные значения в I группе на 31,9%, $p < 0,001$, во II – на 48,4%, $p < 0,001$, в III – на 28,1%, $p = 0,001$ с приростом ПШ в постокклюзионной вейвлет-грамме (14,6%, $p < 0,001$, 16,2%, $p = 0,008$, 17,2%, $p < 0,001$ соответственно). После прямой реваскуляризации ПШ снижался относительно дооперационных значений в I группе (20,1%, $p < 0,001$), не отличаясь от контрольной группы ($p = 0,41$), и во II группе (14,7%, $p = 0,0002$), оставаясь высоким и превышая показатель контрольной группы на 26,7%, $p = 0,001$). В III группе после операции имелась некоторая недостоверная тенденция к снижению ПШ (7,6%, $p = 0,06$), превышая контрольные значения на 18,3%, $p = 0,02$. Наблюдался прирост показателя после проведения окклюзионной пробы во всех хирургических группах (23,2%, $p < 0,001$, 11,8%, $p = 0,003$, 14,6%, $p = 0,001$ в I, II и III группах соответственно), что не являлось нормальной реакцией микрососудистого русла и свидетельствовало о повышении артериоло-венулярного сброса.

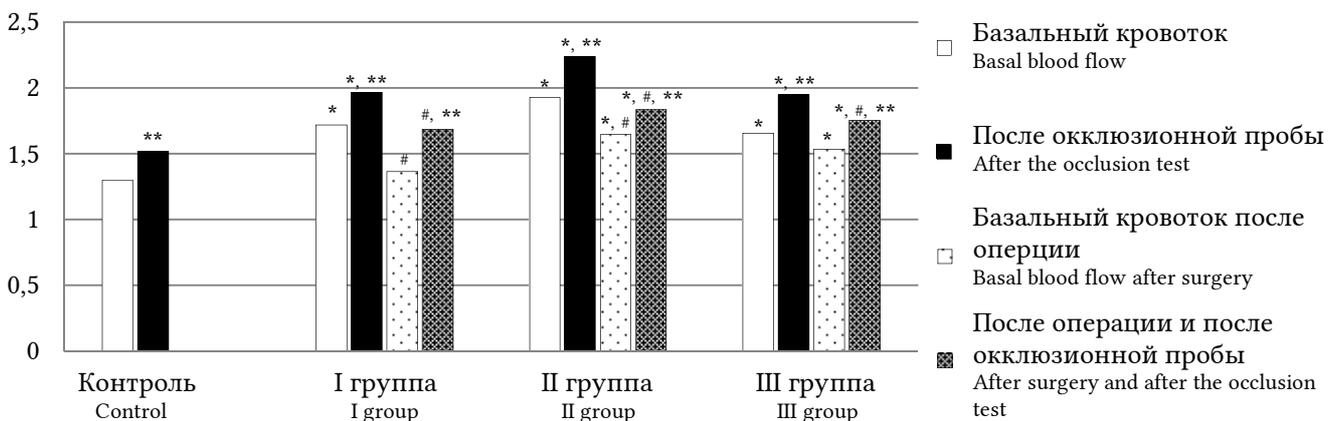


Рис. 4. Динамика ПШ (отн. ед.) в группах исследования.

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, # – $p < 0,05$ по отношению к группе пациентов до операции, ** – $p < 0,05$ по отношению к значению базального кровотока.

Fig 4. Dynamics of bypass index (relative units) in study groups.

Note: * – $p < 0.05$ in relation to the control group, # – $p < 0.05$ in relation to the group of patients before surgery, ** – $p < 0.05$ in relation to basal blood flow.

Корреляционные взаимосвязи макрорегуляции, изменения клинического статуса и данных микроциркуляции

Correlations of macrohemodynamics, changes in clinical status and microcirculation data

Показатели Parameter	Группы Groups	До/ После before/ after	ПМ The mi- crocircu- lation index	Регуляторные механизмы микроциркуляции Regulatory mechanisms of microcirculation					ППШ Bypass index	РКК Capillary blood flow reserve
				Э	Н	М	Д	С		
				Е	Н	М	Р	С		
Состояние путей оттока The index of peripheral resistance of the outflow	I	До before	-0.19*	0.03	0.03	-0.23**	0.20*	0.11	0.12	-0.15
		п/о after		0.00	0.06	-0.04	-0.03	-0.06	0.09	
	II	До before	-0.31**	-0.06	0.14	-0.24*	0.03	-0.15	0.25*	-0.19
		п/о after		-0.01	0.07	-0.22*	0.00	-0.19	0.05	
	III	До before	0.10	-0.01	0.06	-0.09	0.02	0.07	0.04	
		п/о after		0.06	0.12	0.06	0.00	0.04	0.01	0.13
ЛПИ до операции ABI before sur- gery	I	До before	0.29***	0.08	-0.22**	0.21*	-0.18*	-0.11	-0.24**	
		п/о after		-0.00	-0.14	-0.02	-0.07	-0.03	-0.20*	0.25**
	II	До before	0.46***	0.13	-0.29**	0.30**	0.18	0.16	-0.29**	
		п/о after		0.04	-0.11	0.17	0.04	-0.05	-0.06	0.43***
	III	До before	0.29**	0.46***	-0.24*	0.03	0.04	-0.07	-0.41***	
		п/о after		0.51***	0.09	0.14	0.05	-0.16	-0.25*	0.25*
ЛПИ после операции ABI after surgery	I	До before	0.31***	0.19*	-0.13	0.19*	-0.13	-0.10	-0.22**	
		п/о after		0.01	-0.19*	0.06	0.06	-0.19*	-0.23**	0.19*
	II	До before	-0.01	0.19	-0.08	0.04	-0.16	-0.06	-0.19	
		п/о after		0.03	-0.20*	0.15	-0.26**	0.05	-0.23*	0.29**
	III	До before	0.45***	0.34**	-0.26*	0.31**	0.01	-0.21*	-0.41***	
		п/о after		0.51***	-0.11	0.46***	-0.06	-0.30**	-0.39***	0.34**
Изменение клиниче- ского статуса после операции Change in clinical status after surgery	I	До before	0.30***	0.18*	-0.10	0.13	-0.16	-0.16	-0.19*	
		п/о after		0.08	-0.14	0.09	-0.01	-0.17*	-0.19*	0.08
	II	До before	-0.03	0.13	-0.15	0.01	-0.10	-0.06	-0.21*	
		п/о after		0.07	-0.19	0.13	-0.23*	0.05	-0.21*	0.28**
	III	До before	0.34**	0.33**	-0.29**	0.22*	-0.03	-0.18	-0.33**	
		п/о after		0.34**	-0.18	0.33**	-0.07	-0.33**	-0.29**	0.29**

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; до – базальный кровоток (до окклюзии), п/о – после окклюзионной пробы; Э – эндотелиальный, Н – нейрогенный, М – миогенный, Д – дыхательный, С – сердечный механизмы микроциркуляции.

Note: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; before – basal blood flow (before the occlusion test), after – after the occlusion test; E – endothelial, N – neurogenic, M – myogenic, R – respiratory, C – cardiac mechanisms of microcirculation; ABI – ankle-brachial pressure index.

Корреляционные взаимосвязи макрогемодинамики, изменения клинического статуса и данных микроциркуляции представлены в таблице 2. Как видно из таблицы 2, между показателями, характеризующими состояние макрогемодинамики и показателями микроциркуляции как базального кровотока, так и в условиях постокклюзионной гиперемии установлены значимые корреляционные взаимосвязи в группах исследования, что свидетельствует о том, что макро- и микроциркуляция имеют сопряженное значение в регуляции гемодинамики.

Результаты корреляционного анализа позволили установить взаимосвязи состояния путей оттока и показателя микроциркуляции базального кровотока в I и II группах ($r=-0,19$, $p<0,05$ и $r=-0,31$, $p<0,01$), миогенного компонента в I ($r=-0,23$, $p<0,01$) и II группе (как до ($r=-0,24$, $p<0,05$), так и после ($r=-0,22$, $p<0,05$) окклюзии), а также дыхательного компонента микроциркуляции в I группе ($r=0,20$, $p<0,05$) и ПШ во II группе ($r=0,25$, $p<0,05$). Обращает внимание, что в III группе не установлено значимых корреляционных связей состояния путей оттока и параметров микроциркуляции. Увеличение периферического сопротивления русла оттока сопровождается увеличением ПШ и, как следствие, ухудшением нутритивного кровотока при поражении аорто-подвздошного и бедренно-подколенного артериального сегмента.

Следует отметить, что изменения клинического статуса после операции и ПШ как базального кровотока, так и после окклюзионной пробы имели тесную корреляционную взаимосвязь отрицательной направленности во всех группах исследования ($r=-0,2-0,3$, $p<0,05-0,01$), а ЛПИ до и после операции и РКК – корреляционную взаимосвязь прямой направленности ($r=0,2-0,4$, $p<0,05-0,001$).

Таким образом, изучение состояния макрогемодинамики и микроциркуляции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом аорты и магистральных артерий нижних конечностей до и после различных типов реваскуляризирующих вмешательств позволило сделать следующие выводы:

1. У пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением магистральных артерий нижних конечностей установлено снижение показателя микроциркуляции, РКК и повышение артериоло-веноулярного шунтирования вне зависимости от уровня поражения, с угнетением эндотелиального, увеличением нейрогенного механизмов регуляции микроциркуляции во всех группах исследования и снижением пульсового кровенаполнения в I и II группах по сравнению с контрольной группой.

2. Выполнение реваскуляризирующих операций не нормализует макрогемодинамику, проявляющуюся увеличением нейрогенного компонента (в I группе) на фоне отсутствия динамики миогенной активности во всех группах по сравнению с данными до операции и сохраняющимся угнетением эндотелиальной активности (во всех группах), повышением нейрогенной активности (в I и II груп-

пах) и снижением сердечного ритма (во всех группах) по сравнению с контрольной группой.

3. Установлено, что состояние макро и микроциркуляции имеет сопряженное значение в регуляции гемодинамики. Состояние микроциркуляции оказывает влияние на изменение клинического статуса после операции, в связи с этим необходимо учитывать параметры нарушения микроциркуляции и механизмы регуляции тканевого кровотока при хирургической реваскуляризации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено Региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете (протокол № 1 от 21.01.2012 г.). Каждым пациентом было подписано индивидуальное согласие на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белов Ю.В., Виноградов О.А., Ульянов Н.Д., Дзюндзя А.Н. Прогнозирование результатов реваскуляризирующих операций на артериях нижних конечностей на основе методов оценки регионарного кровотока. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014; 7(5): 62-67. [Belov Yu.V., Vinogradov O.A., Ulianov N.D., Dziundzia A.N. Prognosis of revascularization surgery results on lower limbs arteries on the basis of assessment of regional blood flow. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2014.7(5): 62-67 (in Russ.)]
2. Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 17(6): 91-95. [Berezovskaya G.A., Ganyukov V.I., Karpenko M.A. Restenosis and in-stent stenosis: pathogenetic mechanisms and prognostic markers. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2012; 17(6): 91-95 (in Russ.)]
3. Бурков Н.Н., Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Ануфриев А.И., Барбараш Л.С. Предикторы неблагоприятных исходов реконструктивных вмешательств на аортобедренном сегменте в отдаленном периоде наблюдения. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018; 60(1): 55-60. [Burkov N.N., Kazantsev A.N., Tarasov R.S., Anufriyev A.I., Barbarash L.S. Predictors of adverse reasons of reconstructive interventions on the aorto-femoral segment in a remote period of observation. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2018; 60(1): 55-60 (in Russ.)]
4. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Саламова Л.А. Функциональное состояние микрогемодинамики кожи у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей по данным лазерной доплеровской флоуметрии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017; 16(4): 35-41 [Vasiliev A.P., Streltsova N.N., Salamova L.A. Functionality of skin microhemocirculation in patients with obliterating

- atherosclerosis of lower extremity arteries as per laser Doppler flowmetry. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya*. 2017; 16(4-64): 35-41 (in Russ.)]
5. Гавриленко А.В., Кравченко А.А., Шаталова Д.В. Повторные реконструкции после эндоваскулярного вмешательства у больной с критической ишемией нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017; 23(4): 118-121. [Gavrilenko A.V., Kravchenko A.A., Shatalova D.V. Secondary reconstructions after endovascular treatment of a woman with critical lower limb ischaemia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2017; 23(4): 118-121 (in Russ.)]
 6. Гавриленко А.В., Омаржанов О.А., Куклин А.В. Прогностическая ценность функционального резерва микроциркуляции и воспалительно-некротической реакции для определения тактики хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей. *Анналы хирургии*. 2005; 5: 23-28 [Gavrilenko A.V., Omarzhanov O.A., Kuklin A.V. Predictive value of the microcirculatory functional reserve and an inflammatory-and-necrotic reaction for determination of surgical treatment policy in patients with critical ischemia of the lower extremity. *Annaly khirurgii*. 2005; 5: 23-28 (in Russ.)]
 7. Казаков Ю.И., Лукин И.Б. Система оценки состоятельности русла оттока для определения возможности выполнения бедренно-подколенного шунтирования в изолированный артериальный сегмент у больных с критической ишемией. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014; 7(5): 30-34. [Kazakov Yu.I., Lukin I.B. Assessment of outflow channel for determination the possibility of the femoropopliteal bypass surgery in isolated arterial segment in patients with critical limb ischemia. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2014; 7(5): 30-34 (in Russ.)]
 8. Карпенко А.А., Стародубцев В.Б., Игнатенко П.В., Рабцун А.А., Митрофанов В.О. Результаты эндоваскулярных вмешательств у больных с окклюзионно-стенотическими поражениями артерий аорто-подвздошного сегмента. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016; 22(2): 77-84 [Karpenko A.A., Starodubtsev V.B., Ignatenko P.V., Rabtsun A.A., Mitrofanov V.O. Results of endovascular interventions in patients with occlusive stenotic lesions of arteries of the aortoiliac segment. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2016.22(2): 77-84 (in Russ.)]
 9. Кордецкий К., Мишальяк П., Левчук А., Новицкий М., Завадски М., Мол М., Лукашевич А., Валецки Ж. Эффективность эндоваскулярного лечения окклюзионно-стенотических поражений подвздошных артерий при помощи самораскрывающегося стента Jaguar SM. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2011; 5(2): 35-43 [Kordetski K., Mishalyak P., Levchuk A., Novitski M., Zavadski M., Mol M., Lukashevich A., Valetski Zh. The effectiveness of endovascular treatment of occlusive-stenotic lesions of the iliac arteries with the help of self-opening stent Jaguar SM. *Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya*. 2011; 5(2): 35-43 (in Russ.)]
 10. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. Москва: ЛИБРОКОМ, 2013. 496 с. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Functional diagnostics of microcirculatory tissue systems: oscillations, information, nonlinearity: a guide for physicians*. Moscow: LIBROKOM, 2019. 496 p. (in Russ.)]
 11. Лазаренко В.А., Бобровская Е.А. Оценка результатов бедренно-подколенного шунтирования у больных облитерирующим атеросклерозом с позиции микроциркуляции. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016; 2(58): 67-69 [Lazarenko V.A., Bobrovskaya E.A. Evaluation of the results of femoral-popliteal bypass in patients with atherosclerosis obliterans from a microcirculation view. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 2(58): 67-69 (in Russ.)]
 12. Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Путинцева Е.В. Микроциркуляторные изменения у больных облитерирующим атеросклерозом при реконструкции аорто-бедренного артериального сегмента. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2014; 7(4): 315-320. [Lazarenko V.A., Bobrovskaya E.A., Putintseva E.V. Microcirculatory changes in patients with obliterating atherosclerosis in the reconstruction of the aorto-femoral arterial segment. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2014; 7(4): 315-320 (in Russ.)]
 13. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013; 19(2): 1-75. [National guidelines for the management of patients with lower limb artery disease. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2013; 19(2): 1-75 (in Russ.)]
 14. Покровский А.В., Яхонтов Д.И. Значение оценки путей оттока при бедренно-тибиальных реконструкциях. *Вестник Национального Медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2013; 4: 18-24. [Pokrovskij A.V., Jahontov D.I. Role of venous cuff in femoral-tibial bypass surgery. *Vestnik Natsional'nogo Mediko-khirurgicheskogo TSentra im. N.I. Pirogova*. 2013; 4: 18-24 (in Russ.)]
 15. Савельев В.С., Кузнецов М.Р., Вирганский А.О., Москаленко Е.П., Евграфов А.И. Физиологические аспекты диагностики пропускной способности микроциркуляторного русла нижних конечностей. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2002; 1: 31-37 [Savel'yev V.S., Kuznetsov M.R., Virganskiy A.O., Moskalenko E.P., Evgrafov A.I. Physiological aspects of diagnostics of capacity of microcirculatory bed of lower extremities. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2002; 1: 31-37 (in Russ.)]
 16. Стрельцова Н.Н., Васильев А.П., Бессонов И.С., Колунин Г.В. Изменение микроциркуляторной картины у больных перемежающейся хромотой после эндоваскулярного восстановления магистрального кровотока конечности. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2018; 17(2): 42-48 [Streltsova N.N., Vasilyev A.P., Bessonov I.S., Kolunin G.V. The microcirculatory changes in patients with intermittent claudication after endovascular restoration of main blood flow to the extremity. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya*. 2018; 17(2): 42-48 (in Russ.)]
 17. Федорович А.А., Багдасарян А.Г., Учкин И.Г., Соболева Г.Н., Бойцов С.А. Современные возможности неинвазивного контроля микроциркуляции и обмена веществ у человека. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018; 24(1): 7-18 [Fedorovich A.A., Bagdasaryan A.G., Uchkin I.G., Soboleva G.N., Boytsov S.A. Present-day possibilities of non-invasive control over microcirculation and metabolism in man. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2018; 24(1): 7-18 (in Russ.)]
 18. Хабазов Р.И., Амиров Н.Ш., Амирова А.В., Лысенко Е.Р., Азарян А.С., Троицкий А.В. Отдаленные ре-

зультаты эндопротезирования и стентирования подвздошных артерий после гибридных вмешательств. *Вестник Национального Медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2016; 11(1): 22-26. [Habazov R.I., Amirov N.Sh., Amirova A.V., Ly-senko E.R., Azarjan A.S., Troickij A.V. Long-term results after endoprosthesis replacement and stenting operations of the iliac arteries after hybrid interventions. *Vestnik Natsional'nogo Mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*. 2016; 11(1): 22-26 (in Russ.)]

19. Rutherford R.B., Baker J.D., Ernst C., Johnston K.W., Porter J.M., Ahn S., Jones D.N. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997; 26(3): 517-538.
20. Zierler R.E., Jordan W.D., Lal B.K., Mussa F., Leers S., Fulton J., Pevec W., Hill A., Murad M.H. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on follow-up after vascular surgery arterial procedures. *J Vasc Surg*. 2018; 68(1): 256-284. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.04.018.

Поступила в редакцию 23.12.2018

Подписана в печать 21.03.2019

Для цитирования: Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Бондарев Г.А. Состояние макрогемодинамики и микроциркуляции у пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением магистральных артерий нижних конечностей при различных типах реваскуляризирующих вмешательств. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(1):14–22. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/02.

MACROHEMODYNAMIC AND MICROCIRCULATION STATE IN PATIENTS WITH OCCLUSIVE-STENOTIC LESIONS OF THE MAIN ARTERIES OF THE LOWER EXTREMITIES IN VARIOUS TYPES OF REVASCULARIZING INTERVENTIONS

© *Lazarenko V.A., Bobrovskaya E.A., Bondarev G.A.*

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx st., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective. The aim was to study the state of macrohemodynamics, microcirculatory bed and their relationship in patients with occlusive-stenotic lesions of the aorto-iliac-femoral arterial segment before and after revascularizing operations. **Materials and methods.** The results of the analysis of macrogемодинаmic and microcirculatory bed state in 330 patients with obliterating atherosclerosis of lower limb arteries in various types of revascularizing interventions are presented: femoral-popliteal (group I, n=140), aorto-femoral (group II, n=97) bypass surgery, angioplasty with iliac artery stenting (group III, n=93). **Results.** There was a decrease in microcirculation in group I – 2.39 times, p<0.001, II – 3 times, p<0.001, III – 2.31 times, p<0.001, capillary blood flow reserve – in group I 1.63 times, p<0.001, II – 2.18 times, p<0.001, III – 1.77 times, p<0.001 and an increase in arterial-venular bypass regardless of the level of damage, as well as an oppression of endothelial mechanism and an increase in neurogenic mechanisms of regulation of microcirculation in all groups. Surgeries do not normalize microhemodynamics. Correlation interrelations of macrohemodynamics, changes in clinical status and microcirculation indices both in basal blood flow and under conditions of post-occlusive hyperemia were established. Changes in clinical status after surgery and bypass surgery had a negative-oriented correlation in all study groups (r=-0.2-0.3, p<0.05-0.01), and ankle-brachial index before and after surgery and RCC – the positive-oriented relationship (r=0.2-0.4, p<0.05-0.001). **Conclusion.** The state of microcirculation affects the change in clinical status after surgery, in this regard, it is necessary to take into account the parameters of microcirculation disorders and the mechanisms of regulation of tissue blood flow in surgical revascularization.

Keywords: obliterating atherosclerosis of lower extremity arteries; revascularizing interventions; macrohemodynamics; microcirculatory bed; mechanisms of regulation of tissue blood flow; occlusive functional tests; laser Doppler flowmetry.

Lazarenko Viktor A. – DM, Professor, Rector, Head of Surgical Diseases Department of FPE, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2069-7701. E-mail: azaroks@mail.ru

Bobrovskaya Elena A. – PhD, Associate Professor, Associate Professor of Surgical Diseases Department of FPE, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3898-5522. E-mail: ea-bobrovskaya@yandex.ru (correspondence author)

Bondarev Gennady A. – DM, Associate Professor, Professor of Surgical Diseases Department of FPE, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6761-562X. E-mail: gennadiy_bondarev@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the Ethical Committee under Kursk state medical university (Protocol No. 1 of 21.01.2012). Each patient signed the individual consent to participate in the study.

Received 23.12.2018

Accepted 21.03.2019

For citation: Lazarenko V.A., Bobrovskaya E.A., Bondarev G.A. Macrohemodynamic and microcirculation state in patients with occlusive-stenotic lesions of the main arteries of the lower extremities in various types of revascularizing interventions. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1):14–22. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/02.

СИНДРОМ БУРХАВЕ В ПРАКТИКЕ ХИРУРГА: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© Отдельнов Л.А.^{1,2}, Малышев И.О.²¹ Приволжский исследовательский медицинский университет (ПИМУ)

Россия, 60300, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского 1/10;

² Городская клиническая больница № 13

Автозаводского района г. Нижнего Новгорода (ГКБ № 13)

Россия, 603018, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, ул. Патриотов, 51.

Спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхаве) признается относительно редкой, трудно диагностируемой патологией, характеризующейся высокими показателями летальности. Относительная редкость патологии обуславливает отсутствие единого понимания хирургами проблемы диагностики и лечения.

Цель исследования – определение наиболее информативных методов диагностики и оптимальных методов лечения синдрома Бурхаве на основании анализа мирового опыта последних десяти лет.

Материалы и методы. Произведен анализ 32 клинических наблюдений синдрома Бурхаве, опубликованных в доступной отечественной и зарубежной литературе последних десяти лет (по базам данных "e-library" и "pubmed"). Данный анализ дополнен собственными наблюдениями двух случаев спонтанного разрыва пищевода.

Результаты. Авторами сделано предположение о высокой диагностической значимости выявления при обзорной рентгенографии пневмогидроторакса у пациентов с небольшой продолжительностью заболевания, острым началом и явлениями плевропульмонального шока. Данное сочетание симптомов требует целенаправленного исследования спонтанного разрыва пищевода посредством КТ с пероральным контрастированием. Рассмотрены возможности консервативного лечения, традиционной открытой хирургии и малоинвазивных вмешательств, показания к ним, их преимущества и недостатки.

Заключение. Принципиально важна ранняя диагностика спонтанного разрыва пищевода. Наиболее информативным методом диагностики является КТ с пероральным контрастированием. Реалиями хирургического лечения синдрома Бурхаве на сегодняшний день являются ранние операции, предусматривающие первичное ушивание разрыва с укреплением линии швов дном желудка и наложением гастростомы. Перспективным направлением следует считать развитие методик эндоскопического закрытия дефекта пищевода.

Ключевые слова: разрыв пищевода; спонтанный разрыв пищевода; синдром Бурхаве; медиастинит.

Отдельнов Леонид Александрович – канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургии ФДПО, ПИМУ, г. Нижний Новгород. ORCID ID: 0000-0003-4446-2082. E-mail: leonotdelnov@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Малышев Игорь Олегович – врач-хирург операционного отделения, ГКБ № 13, г. Нижний Новгород. E-mail: izeshajn@mail.ru

Спонтанный разрыв пищевода (СРП), известный также как синдром Бурхаве, впервые был описан в 1724 г. голландским врачом Hermann Boerhaave (1668-1738). Разрыв нижней трети пищевода был обнаружен им при вскрытии тела гранд-адмирала голландского флота Jan Gerrit Wassenaer, умершего от медиастинита. Спустя более ста лет – в 1858 г. СРП впервые прижизненно диагностировал V. Myers, а о первом случае излечения путем дренирования плевральной полости сообщил N.W. Fink в 1947 г.

Синдром Бурхаве считается барогенетической травмой пищевода, возникающей вследствие внезапного резкого повышения внутрипищеводного давления более 150 мм рт. ст. Это происходит при забросе в пищевод желудочного содержимого и спазме крико-эзофагеального сфинктера [9]. Обычно это ассоциировано со рвотой и попытками ее сдерживания, чаще – на фоне злоупотребления алкоголем, что определило появление синонима СРП – «банкетный пищевод».

Описаны случаи СРП в шейном и абдоминальном отделах, но чаще разрыв происходит в нижней трети грудного отдела – в ретроперикардальном или наддиафрагмальном сегменте в области задне-левой стенки. Разрыв располагается продольно к оси пищевода, его длина обычно составляет 4-7 см [10, 26].

На сегодняшний день синдром Бурхаве признается редкой, трудно диагностируемой патологией с неоднозначными подходами к лечению и высокой летальностью, превосходящей таковую при всех прочих видах гастроинтестинальных перфораций [12, 14, 27]. На долю СРП приходится 10-35% от всех перфораций пищевода. В каждом втором случае имеет место несвоевременное установление диагноза, что увеличивает частоту гнойных осложнений до 78%, а летальность – до 25-85% [11, 27, 39, 43]. При столь неутешительных данных единое понимание подходов к лечению отсутствует [13, 17, 20, 23, 35]. Очевидно, что данные литературы о распространенности и результатах диагностики и лечения СРП не отражают истинной картины в связи с единичностью наблюдений отдельных

клиник и объяснимым нежеланием публиковать случаи, окончившиеся летальным исходом. В доступных публикациях имеются лишь немногочисленные работы, обобщающие сколько-либо значительный опыт диагностики и лечения СРП. В.И. Темирбулатов (2016) за десять лет наблюдал 6 пациентов, трое из которых умерли [19]. М.С. Кошелев (2006) опубликовал данные о 21 случае синдрома Бурхаве, 10 из них окончились летальным исходом [10]. В.М. Субботин (2013), анализируя десятилетний опыт работы больниц пермского края, сообщает о 24 больных: из 20 оперированных умерли 12 [17]. Е. Pezzetta (2016) обобщил опыт 23 операций за двадцать лет с послеоперационной летальностью 32% [41]. S.M. Griffin (2008) сообщает об 11 летальных исходах из 31 оперированных [34]. L. Sulprice (2013) обобщил опыт лечения 53 больных в двух французских центрах с 1985 по 2010 гг.: общая летальность составила 23,1% [44].

Цель исследования: определение наиболее информативных методов диагностики и оптимальных методов лечения на основании анализа мирового опыта последних десяти лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены публикации клинических наблюдений СРП в отечественных и зарубежных источниках последних десяти лет, а также анализирован собственный опыт лечения двух пациентов.

В доступной литературе, датированной 2009-2018 гг. описано 32 клинических наблюдения синдрома Бурхаве у 26 мужчин и 6 женщин

в возрасте от 18 до 76 лет (средний возраст $53,8 \pm 4,5$ года). Умерли 4 пациента, при этом в одном случае диагноз был установлен только посмертно. За данный период клиника располагает опытом лечения двух пациентов.

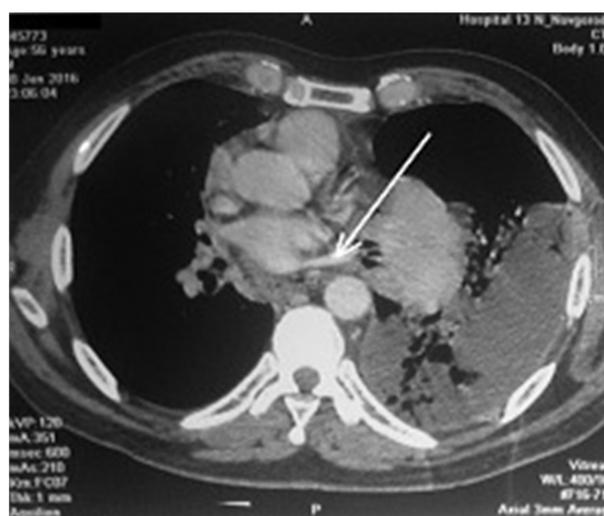
1. Больной П., 56 лет, обратился через 12 часов с момента появления болей в груди после рвоты. При обзорной рентгенографии грудной клетки выявлен левосторонний гидропневмоторакс (А на рис. 1). Диагноз подтвержден данными КТ с пероральным контрастированием (Б на рис. 1).

Оперирован через 20 часов с момента перфорации: выполнена лапаротомия, диафрагмотомия, ушивание разрыва пищевода с укрытием линии швов дном желудка, дренирование плевральной полости. В раннем послеоперационном периоде развилась недостаточность швов пищевода, потребовавшая торакотомии, ушивания недостаточности, дренирования средостения, санации плевральной полости. Летальный исход от эндогенной интоксикации на фоне медиастинита и эмпиемы плевры на 46 сутки.

2. Пациент А., 50 лет, доставлен в первые часы с момента появления внезапных болей в грудной клетке слева с подозрением на острый коронарный синдром, который был исключен. При обзорной рентгенографии грудной клетки выявлен малый гидропневмоторакс слева (А на рис. 2). При ФГДС – дефекты слизистой пищевода, покрытые фибрином. После эндоскопии у больного narosли явления дыхательной недостаточности, стала определяться подкожная эмфизема на шее. Диагноз СРП подтвержден данными КТ с пероральным контрастированием (Б на рис. 2).



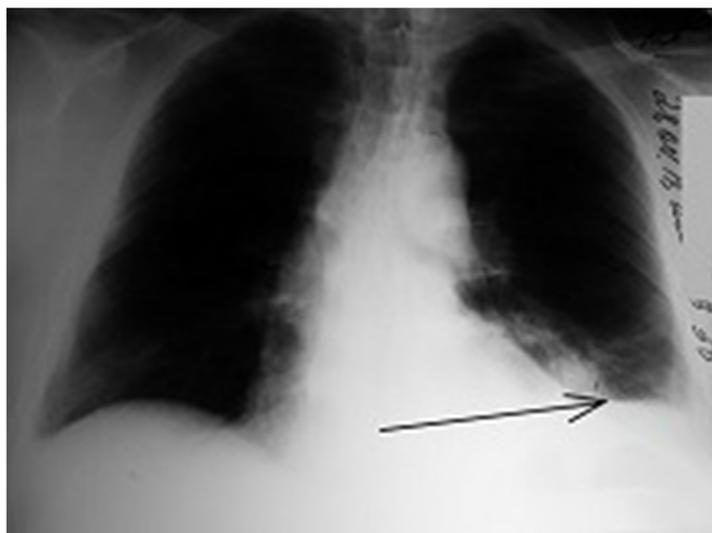
А.



Б.

Рис. 1. А – гидропневмоторакс слева; Б – КТ с пероральным контрастированием: контраст за пределами пищевода.

Fig. 1. А – left-side hydropneumothorax, Б – CT scan with oral contrast: leak of contrast around esophagus.



А.



Б.

Рис. 2. А – малый гидропневмоторакс слева; Б – КТ с пероральным контрастированием: контраст распространяется за пределы пищевода по плевральной полости.

Fig. 1. А – left-sided pneumohydrothorax, В – CT scan with oral contrast: leak of contrast into the pleural cavity.

Через 6 часов с момента начала заболевания выполнена торакотомия слева, ушивание разрыва пищевода с укреплением линии швов медиастинальной плеврой, санация, дренирование плевральной полости. Реторакотомия на 5-е сутки в связи с подозрением на несостоятельность швов, которая не подтвердилась: вскрыт абсцесс плевральной полости, выполнено дренирование средостения. В послеоперационном периоде – массивная антибиотикотерапия, неоднократные плевральные пункции. Выписан в удовлетворительном состоянии на 40-е сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика СРП признается большинством исследователей трудной задачей [38, 45]. По наблюдениям А.Е. Демко (2016), из 14 больных правильный диагноз при поступлении установлен только в одном случае.

Для спонтанного разрыва пищевода характерны резкие боли в груди или эпигастрии, возникающие сразу после рвоты. Необходимо отметить, что рвота не является строго обязательным симптомом: у одного из наблюдавшихся у нас пациентов рвота и позывы к ней отсутствовали, а боли в груди появились во время приема пищи. Характерной особенностью заболевания является стремительное развитие клиники плевропульмонального шока. Обращают внимание бледность кожных покровов, тахикардия, холодный липкий пот, учащенное поверхностное дыхание. Воздух из пищевода, распространяясь по клетчаточным пространствам, в ряде случаев приводит к появ-

лению подкожной эмфиземы. Рвота, боль в груди и шейно-грудная подкожная эмфизема составляют триаду Маклера, считающуюся «классическим» проявлением СРП [9]. Тем не менее, изучив 53 случая синдрома Бурхаве за 25 лет, L. Sulpice (2013) выявил триаду Маклера лишь у 2 пациентов, что составило 5,1% [44].

Неспецифичность симптомов обуславливает важность дифференциальной диагностики со спонтанным пневмотораксом, острым инфарктом миокарда, расслаивающей аневризмой аорты, панкреонекрозом и перфоративной гастродуоденальной язвой [35, 40].

Из 32 изученных нами клинических наблюдений в 14 случаях первоначальный диагноз отличался от истинного. У 7 больных диагностирована патология желудочно-кишечного тракта: перфоративная гастродуоденальная язва (n=4), синдром Мэллори-Вейса, желудочно-кишечное кровотечение, острый гастрит. Четверо пациентов проходили «под флагом» острой коронарной патологии, у двоих заподозрены нагноительные заболевания легких и плевры и в одном случае боли в груди объясняли остеохондрозом позвоночника.

Связанное с редкостью патологии отсутствие у хирургов собственного опыта диагностики объясняет неготовность заподозрить и объективно подтвердить данный диагноз. Из 22 больных, анализированных В.М. Тимербулатовым (2009), лишь в 4 случаях первично установлен правильный диагноз, а при ретроспективном рассмотрении установлено, что в большинстве случаев начало заболевания было типичным [20].

По нашему мнению, которое подтверждается данными литературы, важнейшую диагностиче-

скую информацию дают результаты простого рентгенологического исследования грудной клетки. По данным W. Lee (2013), у 90% больных со СРП на обзорных снимках грудной клетки выявляется плевральный выпот, что можно считать наиболее характерным симптомом [38]. Из 32 изученных нами наблюдений в 22 приводятся результаты обзорной рентгенографии грудной клетки. У 17 больных (а также в обоих собственных наблюдениях) обнаружены признаки гидропневмоторакса, у одного пациента со спонтанным разрывом абдоминального отдела пищевода выявлен пневмоперитонеум, в 3 случаях – гидроторакс и лишь в одном случае исследование оказалось неинформативным. Рентгенологическая картина гидропневмоторакса характерна для нагноительных заболеваний легких при сообщении очага с бронхом, однако это всегда – состояния, имеющие соответствующий длительный анамнез. Острое начало, тяжесть состояния больных, обусловленная явлениями плевропульмонального шока в сочетании с рентгенологической картиной гидропневмоторакса, на наш взгляд, в первую очередь требуют активного исключения синдрома Бурхаве.

Объективно подтвердить диагноз позволяют инструментальные методы исследования. В 12 из 32 изученных наблюдений диагноз подтвержден при ФГДС. Несмотря на кажущуюся однозначность выбора данного метода в качестве приоритетного, отношение современных исследователей к нему неоднозначное. Есть мнение, что для диагностики синдрома Бурхаве ФГДС применять не следует, поскольку она способствует большему распространению инфекции в средостение [17]. Рядом авторов признается информативным рентгеноконтрастное исследование пищевода [17, 45]. Данный метод позволил выявить затеки контраста в 4 из анализированных наблюдений. При обнаружении гидропневмоторакса больным производилось дренирование плевральной полости. Появление в дренаже примесей пищи или синьки, данной *per os*, стало объективным подтверждением диагноза в четырех из изученных случаев. «Золотым стандартом» диагностики СРП признается КТ с пероральным контрастированием [21]. В 10 из опубликованных в литературе и в обоих собственных наблюдениях именно КТ позволила подтвердить диагноз.

Лечение больных с синдромом Бурхаве является наиболее сложным и до сих пор нерешенным вопросом. Большинство исследователей едины во мнении о том, что СРП требует незамедлительной операции, поскольку ее результаты напрямую зависят от продолжительности дооперационного периода. Это связано с тем, что уже через 12-18 часов с момента разрыва развиваются медиасте-

нит и сепсис, которые и определяют тяжесть патологии [11, 39]. Считается, что если операция задерживается более чем на 24 часа, то риск неблагоприятного исхода превышает 50%, а если дооперационный период превышает 48 часов, погибают до 90% больных [5, 15].

Оперативное вмешательство при СРП призвано решать следующие задачи: 1) закрытие дефекта для прекращения контаминации плевральной полости и средостения; 2) временное выключение пищевода; 3) санацию и дренирование плевральной полости и средостения.

Очевидным решением первой задачи является ушивание разрыва, которое признается большинством исследователей необходимой составляющей оперативного пособия [16, 41, 45]. Тем не менее отношение хирургов к первичному ушиванию подчас весьма противоречивое: от признания эффективности данного вмешательства только в первые 6 часов с момента разрыва до решения о необходимости его выполнения в любые сроки [6, 14, 37]. Большинство авторов высказывается мнение о возможности ушивания разрыва лишь в течение первых суток [33, 45]. Эти ограничения связаны с тем, что возникающие со временем воспалительные изменения в стенках пищевода обрекают попытки ушивания на несостоятельность швов, частота которой по сводным литературным данным составляет 30-90%.

Вследствие высокой частоты несостоятельности, принято производить укрепление линии швов прочной и хорошо васкуляризованной тканью: диафрагмальным лоскутом на питающей ножке по Петровскому, дном желудка по Woodward (1968), листком плевры и пр.

Представляет интерес экспериментальное исследование, проведенное Райхан Мд Аль (2018), включившее моделирование синдрома Бурхаве на крысах с последующим изучением эффективности различных вариантов ушивания, выполненных в различные временные интервалы. Сравнилось ушивание разрыва «край в край», ушивание с укрытием линии швов дном желудка и закрытие разрыва манжетой из дна желудка без его предварительного ушивания. В первых двух случаях при несостоятельности швов умерли все лабораторные животные, и лишь при последнем варианте большинство животных выжили, а при выводе из эксперимента несостоятельности не обнаружено ни в одном случае. Сделан вывод о том, что ушивание пищевода «край в край» возможно лишь в первые 6 часов, но нежелательно. Во всех случаях операцией выбора следует признать укрытие разрыва манжетой из дна желудка [14]. Однако в доступной литературе сообщений о применении данного способа у человека не встретилось.

Другим нерешенным вопросом является выбор оперативного доступа: одни отдают предпочтение торакотомии [41], другие рекомендуют лапаротомию, поскольку она технически более удобна и лучше переносится больными [4, 7].

В опубликованных клинических наблюдениях из 29 оперированных ушивание перфорации произведено в 13 случаях. Девяти больным – из лапаротомного доступа, четверем – посредством торакотомии. В девяти случаях ушивание дополнялось укреплением линии швов: дном желудка по Woodward – $n=7$ [2, 3, 7, 9, 11, 31], плеврой [45] и сеткой «Mersilk» [33].

Альтернативой ушиванию является формирование управляемой фистулы посредством установки Т-образного дренажа, что было впервые предложено в 1970 г. Abbott. В изученных наблюдениях торакотомия с установкой Т-образного дренажа выполнена лишь одному больному [5]. Сравнивая первичное ушивание и формирование эзофагеальной фистулы у 53 пациентов с синдромом Бурхаве в двух французских центрах за 25 лет, Sulpice L. et al. (2013) не выявили между ними достоверных различий. При этом авторы отметили, что результаты были лучше при укреплении линии первичных швов (желудком или рассасывающейся сеткой). Общая летальность составила 23,1%, повторная операция потребовалась 41% больных [44].

При невозможности ушивания разрыва в силу его протяженности или выраженных воспалительных изменений стенки «операциями отчаяния» являются резекционные вмешательства. Так, о резекции нижней трети пищевода с эзофагогастроанастомозом сообщает M. Oh (2016) [40]. J.S. Baudet (2011) публикует случай успешной экстирпации пищевода с шейной эзофагостомией [24].

Высокая травматичность прямых операций на пищеводе, делающая их невыполнимыми у больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью, определила поиск возможностей малоинвазивных вмешательств [8]. Решения этой задачи подчас неординарны: так, О.М. Абрамзон (2010), не прибегая к попытке ушивания разрыва семидневной давности, успешно использовал для его закрытия зонд Блэкмора [1].

В современной литературе все чаще встречаются сообщения об успешном эндоскопическом лечении СРП. М. Schweigert (2013) публикует результаты лечения 20 больных с синдромом Бурхаве, тринадцати из них выполнены эндоскопические вмешательства. По частоте осложнений и длительности госпитализации последние не отличались от «традиционных» открытых операций [43]. Систематический обзор 340 случаев перфорации пищевода, излеченных путем эндо-

скопических методик, показал, что последние были эффективны в 81%, повторные эндоскопические вмешательства потребовались 17% больных, а «традиционная» хирургия – лишь 10% [28]. Считается, что при разрывах до 1,5 см и отсутствии выраженных воспалительных изменений стенки пищевода возможно эндоскопическое клипирование, а при более обширных разрывах следует выполнять стентирование [42].

В опубликованных клинических наблюдениях последних десяти лет эндоскопические операции выполнены 7 пациентам (24,1%): стентирование – $n=3$ [8, 25, 32], клипирование – $n=1$ [42], эндоскопическое наложение заплаты из полигликолевой кислоты – $n=2$ [36] и Т-образное дренирование разрыва – $n=1$ [30].

Одной из задач оперативного вмешательства является выключение пищевода из пассажа пищевого комка. Этот этап преследует целью профилактику несостоятельности швов, а также позволяет проводить энтеральное питание в раннем послеоперационном периоде. При этом относительно самой необходимости выключения пищевода и его технических решений у современных исследователей нет единого мнения. В.П. Кочуков (2012) считает, что гастростомия целесообразна при неушитой ране пищевода и при неуверенности в надежности наложенных швов, в остальных случаях от нее можно отказаться в пользу трансназального дренирования [9]. Из опубликованных в анализированной литературе клинических наблюдений питательная стома наложена лишь 14 из 29 оперированных: гастростомы – $n=9$, еюностомы – $n=3$, двум больным наложена питательная еюностома, а для декомпрессии желудка и предотвращения гастроэзофагеального рефлюкса дополнительно выполнена гастростомия.

Выключение пищевода, как правило, не рассматривается хирургами в качестве самостоятельного оперативного пособия. Распространено мнение о том, что любые способы дренирования и гастростомии с надеждой на самостоятельное закрытие дефекта обречены на неудачу [17]. Тем не менее в доступных публикациях последних десяти лет сообщается о четырех случаях выключения пищевода (путем наложения гастростомы – $n=2$, гастростомы и еюностомы – $n=1$, гастростомы и эзофагостомы – $n=1$) без попыток закрытия дефекта, три из которых окончились выздоровлением [15, 16, 35]. Есть сообщение об успешном излечении пациента с синдромом Бурхаве только посредством дренирования плевральной полости [18].

Важным этапом операции является адекватная санация и дренирование плевральной полости и средостения. Открытую санационную торако-

томию и медиастинотомию некоторые хирурги считают предпочтительнее закрытого дренирования [16].

Несмотря на широкое признание синдрома Бурхаве абсолютным показанием к операции, в литературе последних лет все чаще встречаются сообщения об успешности консервативного лечения, включающего заведение назоеюнального зонда, полное парентеральное питание, антибиотикотерапию и дренирование плевральной полости. Считается, что такой подход возможен в тех случаях, когда диагноз установлен в ранние сроки, больной стабилен и имеет минимальные проявления SIRS [23, 34], либо напротив – когда состояние очень тяжелое, и пациент не в состоянии перенести операцию [35]. В проспективном исследовании, включившем 51 пациента с синдромом Бурхаве, 17 больных пролечены консервативно, среди них летальных исходов не было, в то время как из 31 оперированного умерли 11 человек [34]. В анализированных клинических наблюдениях консервативное лечение проводилось двум больным, один из них умер [16, 38].

При столь неоднозначных подходах к лечению, отсутствие у хирургов достаточного количества собственных наблюдений не позволяет выработать единой лечебной тактики. Исследователи едины лишь во мнении о необходимости дифференцированного подхода к лечению.

В.М. Тимербулатов (2009), располагая опытом лечения 22 больных, считает, что при разрывах в ранние сроки (не уточняет какие именно) показано его ушивание в сочетании с дренированием средостения, плевральной полости и гастростомией. При обширных (более 5 см) или множественных разрывах требуется экстирпация пищевода [20].

В.М. Субботин (2013) при небольших (до 1-5 см) разрывах предлагает выполнить срединную лапаротомию, мобилизовать пищевод, ушить его слизистую и укрыть линию швов диафрагмальным лоскутом, прядью большого сальника или манжетой из дна желудка (что предпочтительнее). При больших разрывах, локализованных до уровня нижней легочной вены, показана экстирпация пищевода с последующей пластикой желудочным трансплантатом [17].

В попытках обобщения мирового опыта для определения эффективного лечебного алгоритма наиболее масштабно исследование De Scipper J.P. (2009). Изучив литературу за период с 1975 по 2008 гг., автор выделил 3 принципиально возможных на сегодняшний день лечебных подхода: 1) консервативное лечение, 2) эндоскопические вмешательства, 3) «традиционную» открытую хирургию. Предложен следующий алгоритм: при установлении диагноза до 48 часов и отсутствии

сепсиса показано эндоскопическое лечение в сочетании с дренированием плевральной полости; при наличии сепсиса – «традиционная» хирургия, объем которой остается предметом дискуссий [29].

Таким образом, учитывая принципиальную важность ранней диагностики СРП, первоочередной задачей хирурга является своевременно заподозрить это состояние. Анализ приведенных в литературе наблюдений, а также собственного опыта свидетельствует о высокой диагностической значимости гидропневмоторакса при небольшой продолжительности заболевания, остром начале и явлениях плевропульмонального шока. Методом выбора для объективного подтверждения диагноза следует признать КТ с пероральным контрастированием.

В вопросах лечения синдрома Бурхаве реалиями сегодняшнего дня являются ранние вмешательства, предусматривающие ушивание дефекта. Большинство исследователей выбирают для этой цели лапаротомный доступ, а также рекомендуют укреплять линию швов дном желудка и накладывать гастростому.

В современной литературе все более широко встречаются сообщения об успешном применении для лечения СРП эндоскопических методик. Став реалиями сегодняшнего дня для ведущих клиник мира и научно-исследовательских институтов, малоинвазивные вмешательства являются перспективным направлением для всех остальных учреждений, оказывающих urgentную хирургическую помощь.

Ввиду редкой встречаемости заболевания и недостаточной осведомленности хирургов о его проявлениях, возможностях диагностики и лечения, следует более широко освещать эти вопросы в специальной литературе, публиковать не только успешный, но и негативный опыт, анализировать ошибки и искать пути для их профилактики.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Имеется письменное согласие пациента и родственников умершего больного на публикацию результатов обследования и лечения при неразглашении личных данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абрамзон О.М., Мухамадеев М.Б., Скоробогатых Ю.И., Хотян А.Р. Случай успешного закрытия пищеводно-плеврального свища при синдроме Бурхаве с помощью зонда Блэкмора. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010; 1: 68. [Abramzon O.M., Mukhamadeyev M.B., Skorobogatikh Yu.I., Khotyan A.R. A case of successful closure of the esophageal-pleural fistula Boerhaave's syndrome with Blakemore tube. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2010; 1: 68. (in Russ.)]
2. Быков В.П., Собинин О.В. Успешное лечение осложненного спонтанного разрыва абдоминального отдела пищевода. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2013; 172(2): 55-56. [Bykov V.P., Sobinin O.V. Successful treatment of complicated spontaneous rupture of the abdominal esophagus. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2013; 172(2): 55-56. (in Russ.)]
3. Дергаль С.В., Корытцев В.К., Катков С.С., Марковский И.А. Спонтанный разрыв пищевода у больного со стенозом выходного отдела желудка. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012; 8: 108-109. [Dergal S.V., Korutsev V.K., Katkov S.S., Markovsky I.A. Spontaneous rupture of the esophagus in a patient with stenosis of the output part of the stomach. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2012; 8: 108-109. (in Russ.)]
4. Зибзеева Н.В., Шурыгина Е.П. Синдром Бурхаве: описание клинического случая. *Успехи современного естествознания*. 2013; 9: 37-39. [Zebzeyeva N.V., Shurygina E.P. Boerhaave's syndrome: description of a clinical case. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2013; 9: 37-39. (in Russ.)]
5. Карпицкий А.С., Шестюк А.М., Боуфалик Р.И., Журбенко Г.А., Вакулич Д.С., Шишкевич О.А. Случай успешного хирургического лечения спонтанного разрыва пищевода, осложненного медиастинитом и эмпиемой плевры. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2011; 170(1): 82-83. [Karpitskiy A.S., Shestyuk A.M., Boufalik R.I., Zhurbenko G.A., Vakulich D.S., Shishkevich O.A. A case of successful surgical treatment of spontaneous esophageal rupture complicated by mediastinitis and pleural empyema. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2011; 170(1): 82-83. (in Russ.)]
6. Комаров Б.Д., Каншин Н.Н., Абакумов М.М. *Повреждение пищевода*. Москва: Медицина; 1981. 176 с. [Komarov B.D., Kanshin N.N., Abakumov M.M. *Esophagus damage*. Moscow: Meditsina; 1981. 176 p. (in Russ.)]
7. Корьмасов Е.А., Бенян А.С., Пушкин С.Ю., Боровинский А.Ю., Макарычева Ю.Ю., Разумовский А.Ю., Гераськин А.В., Шарипов А.М., Батаев С.М., Куликова Н.В., Задвернюк А.С., Степаненко Н.С. Спонтанный разрыв пищевода, осложненный распространенным гнойно-некротическим медиастинитом и сепсисом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011; 1: 70-71. [Korymasov E.A., Benian A.S., Pushkin S.Iu., Borovinskiy A.Iu., Makarycheva Iu.Iu. Boerhaave syndrome complicated by generalized necrotic suppurative mediastinitis and sepsis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2011; 1: 70-71. (in Russ.)]
8. Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Бреднев А.О., Фуфаев Е.Е., Белевич В.Л., Егоров В.И., Дейнега И.В. Минимально инвазивные методы в лечении спонтанного разрыва пищевода. *Новости хирургии*. 2015; 23(4): 465-473. [Kotiv B.N., Dzidzava I.I., Brednev A.O., Fufaev E.E., Belevich V.L., Egorov V.I., Deynega I.V. Minimally invasive methods in treatment of spontaneous esophageal rupture. *Novosti khirurgii*. 2015; 23(4): 465-473. (in Russ.)]
9. Кочуков В.П. Спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхаве). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012; 7: 83-84. [Kochukov V.P. The spontaneous rupture of the esophagus (the Burhave syndrome). *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2012; 7: 83-84. (in Russ.)]
10. Кошелев М.С., Кошелев А.М., Кузьмичев В.А., Мазурин В.С., Прищепо М.И. Общие принципы диагностики и лечения спонтанного разрыва пищевода. *Альманах клинической медицины*. 2006; 11: 56-58. [Koshelev M.S., Koshelev A.M., Kuz'michev V.A., Mazurin V.S., Prishchepo M.I. General principles of diagnosis and treatment of spontaneous esophageal rupture. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2006; 11: 56-58. (in Russ.)]
11. Малков А.П., Ходаков В.В., Ранцев М.А. Спонтанный разрыв пищевода. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2008; 1(1): 57-59. [Malkov A.P., Khodakov V.V., Rantsev M.A. Spontaneous rupture of the esophagus. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2008; 1(1): 57-59. (in Russ.)]
12. Полянко Н.И., Галкин В.Н., Годулян А.В., Каниболотский А.А. Спонтанный разрыв пищевода: синдром Бурхаве. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008; 2: 114-116. [Polyanko N.I., Galkin V.N., Godulyan A.V., Kaniabolotskiy A.A. Spontaneous rupture of the esophagus: Boerhaave's syndrome. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2008; 2: 114-116. (in Russ.)]
13. Рабаданов К.М. Спонтанный разрыв пищевода. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014; 6: 81-83. [Rabadanov K.M. Spontaneous rupture of the esophagus. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2014; 6: 81-83. (in Russ.)]
14. Райхан Мд Аль, Булынин В.В., Лейбович Б.Е., Бондаренко Е.В., Булынин Д.В. Экспериментальное обоснование тактики хирургического лечения пациентов с синдромом Бурхаве. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2018; 41(1): 166-177. [Raykhan Md Al', Bulynin V.V., Leybovich B.E., Bondarenko E.V., Bulynin D.V. Experimental substantiation of surgical treatment tactics in patients with Boerhaave's syndrome. *Belgorod State University Scientific Bulletin: Medicine. Pharmacy*. 2018; 41(1): 166-177. (in Russ.)]
15. Ринчинов В.Б., Плеханов А.Н., Цыбикджоржиев Б.Д., Султумов Т.В., Гаврилова А.К. Первый опыт применения эндоскопической вакуумно-

- аспирационной терапии в лечении спонтанного разрыва пищевода (синдром Бурхава). *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(1): 136-140. [Rinchinov V.B., Plekhanov A.N., Tsybikdzhorzhiyev B.D., Sultumov T.V., Gavrilova A.K. First experience of using endoscopic vacuum-assisted and aspiration therapy in the treatment of spontaneous rupture of the esophagus (Boerhaave syndrome). *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(1): 136-140. (in Russ.)]
16. Сарпов Е.Н., Николайчук Н.М., Назихин К.П., Соколов В.Н. Синдром Бурхава (спонтанный разрыв грудного отдела пищевода) в практике общехирургического отделения. *Медицинский альманах*. 2015; 38(3):227-230. [Sarpov E.N., Nikolaichuk N.M., Nazikhin K.P., Sokolov V.N. Boerhaave Syndrome (Spontaneous Disruption of Thoracic Esophagus) in Practical Experience of the Department of General Surgery. *Meditinskiy al'manakh*. 2015; 38(3):227-230. (in Russ.)]
 17. Субботин В.М., Плаксин С.А., Щеткина И.Н. Спонтанный разрыв пищевода. Клиника, диагностика, лечение. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2013; (2): 30-34. [Subbotin V.M., Plaksin S.A., Schetkina I.N. Spontaneous rupture of the esophagus. clinical picture, diagnosis, treatment. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii*. 2013; (2): 30-34. (in Russ.)]
 18. Таинкин А.А., Богданова Т.М. Синдром Бурхава (описание клинического случая). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016; 12(1): 61-66. [Tainkin A.A., Bogdanova T.M. Boerhaave's syndrome (case report). *Saratovskiy nauchno-meditinskiy zhurnal*. 2016; 12(1): 61-66. (in Russ.)]
 19. Темирбулатов В.И., Яковенко О.В., Сергачёв Д.А., Евдокимов С.В., Клеткин М.Е. Результаты лечения спонтанного разрыва пищевода. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2016; 19(3): 179-183. [Temirbulatov V.I., Yakovenko O.V., Sergachyov D.A., Evdokimov S.V., Kletkin M.E. Results of treatment of the spontaneous rupture of the gullet. *Prikladnyye informatsionnyye aspekty meditsiny*. 2016; 19(3): 179-183. (in Russ.)]
 20. Тимербулатов В.М., Нартайлаков М.А., Авзалетдинов А.М., Тимербулатов Ш.В. Спонтанный разрыв пищевода. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009; 2: 34-37. [Timerbulatov V.M., Nartailakov M.A., Avzaletdinov A.M., Timerbulatov Sh.V. Spontaneous esophageal rupture. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2009; 2: 34-37. (in Russ.)]
 21. Чикаев В.Ф., Бондаров Ю.В., Мавзютов А.Л., Сорокина Е.С. Синдром Бурхава в неотложной абдоминальной хирургии. *Казанский медицинский журнал*. 2016; 97(6): 963-966. [Chikaev V.F., Bondarev Yu.V., Mavzyutov A.L., Sorokina E.S. Boerhaave syndrome in emergency abdominal surgery. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 97(6): 963-966. (in Russ.)]
 22. Abbott O.A., Mansour K.A., Logan W.D., Hatcher C.R., Symbas P.N. Atraumatic so-called spontaneous rupture of the esophagus. A review of 47 personal cases with comments on a new method of surgical therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1970; 59(1): 67-83.
 23. Anwuzia-Iwegby C., Al Omran Y., Heaford A. Against all odds. Conservative management of Boerhaave's syndrome. *BMJ Case Rep*. 2014; 2014. pii: bcr2013200485. DOI: 10.1136/bcr-2013-200485.
 24. Baudet J.S., Arencibia A., Soler M., Redondo I., Hernandez G. Spontaneous esophageal rupture (Boerhaave's syndrome). An uncommon image. *Rev. Esp. Enferm. Dig. (Madrid)*. 2011; 103(9): 482-483.
 25. Cayci H.M., Erdogdu U.E., Dilektasli E., Turkoglu M.A., Firat D., Cantay H. An unusual approach for the treatment of oesophageal perforation: Laparoscopic-endoscopic cooperative surgery. *J Minim Access Surg*. 2017; 13(1): 69-72. DOI: 10.4103/0972-9941.181760
 26. Czopnik P., Aporowicz M., Szajerka T., Domszlawski P. Barogenic rupture of oesophagus (Boerhaave syndrome) as diagnostic and therapeutic challenge requiring rapid and effective interdisciplinary cooperation - case report. *Pol Przegl Chir*. 2017; 89(6): 37-39. DOI: 10.5604/01.3001.0010.6750.
 27. Darien J.H., Kasem H. Minimally invasive endoscopic therapy for the management of Boerhaave's syndrome. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013; 95(8): 552-556. DOI: 10.1308/003588413X13629960049315
 28. Dasari B.V., Neely D., Kennedy A., Spence G., Rice P., Mackle E., Epanomeritakis E. The role of esophageal stents in the management of esophageal anastomotic leaks and benign esophageal perforations. *Ann Surg*. 2014; 259(5): 852-860. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000564.
 29. De Schipper J.P., Pullter Gunne A.F., Oostvogel H.J.M., van Laarhoven C.J.H.M. Spontaneous rupture of the oesophagus: Boerhaave's syndrome in 2008. *Dig Surg*. 2009; 26(1): 1-6. DOI: 10.1159/000191283
 30. Doo Y.W., Lee C.Y., Lee S., Kim He Eun, Kim B.J., Lee J.G. Successful management of delayed esophageal rupture with T-tube drainage using video-assisted thoracoscopic surgery. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 49(6): 478-480. DOI: 10.5090/kjtcs.2016.49.6.478
 31. Emmanouilidis N., Jagger M.D., Winkler M., Klempnauer J. Boerhaave's syndrome as a complication of colonoscopy preparation: a case report. *J Med Case Rep*. 2011; 5: 544. DOI: 10.1186/1752-1947-5-544.
 32. Fernandes S.R., Noronha-Ferreria C., Freire J.P., Velosa J. An unusual cause of Boerhaave's syndrome in a young patient. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017; 109(5): 376.
 33. Gang S., Chai Y., Zhang G. Successful surgical strategy in a late case of Boerhaave's syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(35): 12696-12700. DOI: 10.3748/wjg.v20.i35.12696.
 34. Griffin S.M., Lamb P.J., Shenfine J., Richardson D.L., Karat D., Hayes N. Spontaneous rupture of the oesophagus. *Br J Surg*. 2008; 95(9): 1115-1120. DOI: 10.1002/bjs.6294.
 35. Gupta R.K., Sah P.L., Sapkota S. Atypical presentation of Boerhaave's syndrome. *BMJ Case Rep*. 2012;2012. pii: bcr2012006368. DOI: 10.1136/bcr-2012-006368.

36. Ishikawa Y., Tagami T., Hirashima H., Fukuda R., Moroe Y., Unemoto K. Endoscopic treatment of Boerhaave syndrome using polyglycolic acid sheets and fibrin glue: a report of two cases. *J Nippon Med Sch.* 2017; 84(5): 241-245. DOI: 10.1272/jnms.84.241
37. Jougon J., McBride T., Delcambre F., Minniti A., Velly J.F. Primary esophageal repair for Boerhaave's syndrome whatever the free interval between perforation and treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 25(4): 475-479.
38. Lee W., Sian K., Singh G. Boerhaave's syndrome presenting as an upper gastrointestinal bleed. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013. pii: bcr2013201267. DOI: 10.1136/bcr-2013-201267.
39. Lucendo A.J., Frigal-Ruiz B.R. Boerhaave's syndrome as the primary manifestation of adult eosinophilic esophagitis. Two case reports and a review of the literature. *Dis Esophagus.* 2011; 24(2): E11-15. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2010.01167.x.
40. Oh M.K., Jeon W.J., Cho S.Y., Kwon Y.D., Kim K.N. Development of bilateral tension pneumothorax under anesthesia in a Boerhaave's syndrome patient - a case report. *Korean J Anesthesiol.* 2016; 69(2): 175-80. DOI: 10.4097/kjae.2016.69.2.175
41. Pezzetta E., Kokudo T., Uldry E., Yamaguchi T., Kudo H., Ris H.B., Christodoulou M., Vuilleumier H., Halkic N. The surgical management of spontaneous esophageal perforation (Boerhaave's syndrome) – 20 years of experience. *Biosci Trends.* 2016; 10(2): 120-124. DOI: 10.5582/bst.2016.01009.
42. Ramhamadany E., Mohamed S., Jaunoo S., Baker T., Mannath J., Harding J., Menon V. Delayed presentation of Boerhaave's syndrome with mediastinitis managed using the over-the-scope clip. *J Surg Case Rep.* 2013; 2013(5). pii: rjt020. DOI: 10.1093/jscr/rjt020
43. Schweigert M., Beattie R., Solynos N., Booth K., Dubecz A., Muir A., Moskorz K., Stadlhuber R.J., Ofner D., McGuigan J., Stein H.J. Endoscopic stent insertion versus primary operative management for spontaneous rupture of the esophagus (Boerhaave syndrome): on international study comparing the outcome. *Am Surg.* 2013; 79(6): 634-640.
44. Sulpice L., Dileon S., Rayar M., Badic B., Coudjema K., Bail J.P., Meunier B. Conservative surgical management of Boerhaave's syndrome: experience of two tertiary referral centers. *Int J Surg.* 2013; 11(1): 64-67. DOI: 10.1016/j.ijso.2012.11.013
45. Tamatey M.N., Serebae L.A., Tettey M.M., Entsua-Mensah K., Gyan B. Boerhaave's syndrome: diagnosis and successful primary repair one month after the esophageal perforation. *Ghana Med J.* 2013; 47(1): 53-55.

Поступила в редакцию 29.10.2018

Подписана в печать 21.03.2019

Для цитирования: Отдельнов Л.А., Малышев И.О. Синдром Бурхава в практике хирурга: реалии и перспективы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019;(1):23–32. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/03.

BOERHAAVE'S SYNDROME IN GENERAL SURGERY: THE REALITIES AND PROSPECTS

© *Otdelnov L.A.*^{1,2}, *Malyshev I.O.*²

¹ **Privolzhsky Research Medical University (PRMU)**

10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, Nizhegorodsky region, 603005, Russian Federation

² **Hospital N 13 of Avtozavodskoy district of Nizhny Novgorod**

51, Patriotov str., Nizhny Novgorod, Nizhegorodsky region, 603018, Russian Federation

Spontaneous rupture of esophagus is a rare condition and is associated with a high mortality. Currently, there is no single approach in diagnosis and treatment of Boerhaave's syndrome.

Objective. The aim is to analyze the world literature for seeking the most informative methods for diagnosis of Boerhaave's syndrome and optimal methods of surgery.

Materials and methods. 32 case reports with spontaneous rupture of esophagus in English and Russian articles within the last 10 years (according to "e-library" and "pubmed" databases) were analyzed. In this period we have had experienced the treatment of two patients with spontaneous rupture of esophagus.

Results. Pneumohydrothorax in X-ray picture in patients with a short duration and acute attack of the disease with pleuropulmonary shock is an important complex of symptoms of spontaneous rupture of esophagus. In this case, the diagnosis must be confirmed in CT with oral contrast. The study presents the modern possibilities for non-operative management, traditional open surgery and minimally invasive methods. Advantages, disadvantages and indications of different operative approaches for operative treatment were also discussed in the study.

Conclusion. It is crucial to diagnose Boerhaave's syndrome early. CT with oral contrast is the most informative diagnostic method. Nowadays the surgical treatment of Boerhaave's syndrome includes the early primary surgical repair of esophagus rupture with fundoplication and gastrostomy. Endoscopic techniques for the treatment of Boerhaave's syndrome are the promising areas in management strategies.

Keywords: rupture of esophagus; spontaneous rupture of esophagus; Boerhaave's syndrome; mediastinitis.

Otdelnov Leonid A. – PhD in Medicine, assistant of Department of Surgery of Professional Development Faculty, PRMU, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-4446-2082. E-mail: leonotdelnov@yandex.ru (correspondence author)

Malyshev Igor' O. – surgeon of Department of Surgery, Hospital N 13 of Avtozavodskoy district, Nizhny Novgorod, Russian Federation. E-mail: izeshajn@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

There is a written consent of the patient and the relatives of the deceased patient to publish the results of examination and treatment in terms of private policy.

Received 29.10.2018

Accepted 21.03.2019

For citation: Otdelnov L.A., Malyshev I.O. Boerhaave's syndrome in general surgery: the realities and prospects. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1):23–32. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/03.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ВИТАМИНА С И ОРОТАТА КАЛИЯ НА МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ КАРТИНУ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ ГЕРНИОИМПЛАНТАТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

© Лазаренко В.А., Иванов С.В., Иванов И.С., Иванов А.В., Цуканов А.В., Тарабрин Д.В., Кулабухов А.С., Тарабрина О.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель работы – сравнительное экспериментальное изучение влияния препаратов витамина С и оротата калия на процесс формирования соединительнотканной капсулы вокруг сетчатого имплантата.

Материалы и методы. Эксперимент был выполнен на 150 белых мышах. I группа животных после операции получала стандартный пищевой рацион. II и III группе животных к стандартному пищевому рациону добавляли витамин С и оротат калия соответственно. От животных получали гистологические срезы и помещали на предметные стекла, окрашивали гематоксилином и эозином. Затем проводили морфометрию в капсуле вокруг нитей имплантата.

Результаты. Сравнение клеточного состава регенерирующей вокруг герниоимплантата соединительной ткани в исследуемых группах животных показало, что в обеих экспериментальных группах уже на 7-е сутки после имплантации имплантата клетки фибробластического ряда количественно преобладают над клетками-нерезидентами. В раннем послеоперационном периоде (7-30 сутки) введение в пищевой рацион животных витамина С способствует более быстрому увеличению популяции фибробластов. Аналогичный эффект оротата калия реализуется позже, уже на стадии моделирования и ремоделирования капсулы вокруг нитей имплантата, на сроках 60 и 90 суток после экспериментального оперативного вмешательства.

Заключение. В эксперименте определен эффект препаратов в зоне имплантации герниоимплантата, который проявлялся достоверно более выраженной пролиферацией клеток фибробластического ряда.

Ключевые слова: вентральная грыжа; коллаген; морфометрия.

Лазаренко Виктор Анатольевич – д-р. мед. наук, профессор, ректор, зав. кафедрой хирургических болезней ФПО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2069-7701. E-mail: azaroks@mail.ru

Иванов Сергей Викторович – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7540-5748. E-mail: gospithirivanov@yandex.ru

Иванов Илья Сергеевич – д-р. мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-4408-961X. E-mail: ivanov.is@mail.ru

Иванов Александр Викторович – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2412-0475. E-mail: anatomy@mail.ru

Цуканов Андрей Викторович – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7578-6835. E-mail: tsandrej@yandex.ru

Тарабрин Денис Владимирович – канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-5495-3611. E-mail: tarabrin.dv@ya.ru (автор, ответственный за переписку)

Кулабухов Алексей Сергеевич – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой сестринского дела, КГМУ, г. Курск. E-mail: hernia2009@mail.ru

Тарабрина Ольга Владимировна – ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-8462-4157. E-mail: tarabrinaksmu@mail.ru

Приоритетным направлением современной герниологии является улучшение результатов лечения больных с вентральными грыжами. Результаты лечения вентральных грыж, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику новых хирургических материалов и технологий, нельзя считать удовлетворительными. Частота рецидивов грыж колеблется от 20% до 46% [2, 8, 11]. Наиболее частыми причинами рецидива грыж являются нарушения синтеза коллагена, а также выраженные дистрофические и воспалительные изменения в области грыжевых ворот, которые ведут к формированию некорректного рубца и компрометируют стандартно выполненную герниоимплантацию [1, 4, 5, 10]. Сам

процесс репаративной регенерации соединительной ткани в зоне герниоимплантации, а тем более в условиях предсуществующих воспалительных и/или дистрофических изменений, обязательно сопровождается реорганизацией волокнистого каркаса соединительнотканых структур. В свою очередь это меняет соотношение коллагеновых волокон разных калибров, механические свойства коллагеновых фибрилл, что в конечном итоге существенно тормозит процесс формирования соединительнотканной капсулы вокруг импланта [3, 7, 13, 14]. Одной из возможных причин нарушения образования коллагена в перипротезной капсуле также может являться врожденная или приобретенная

энзимопатия. В этом случае количественный дефицит, или функциональная недостаточность коферментов аскорбиновой и оротовой кислоты, участвующих в гидроксировании пролина и лизина, приводят к снижению выработки клетками-механоцитами молекул тропоколлагена – субъединиц коллагеновых микрофибрилл. А это в свою очередь является причиной уменьшения количества коллагеновых микрофибрилл, формируемых в межклеточном пространстве посредством самосборки и, как следствие, приводит к уменьшению относительной плотности волокнистого каркаса ткани [3, 6, 9, 14]. Такой механизм развития осложнений герниопластики базируется на том, что аскорбиновая кислота выполняет роль восстанавливающего агента для сохранения атома железа в ферроформе при гидроксировании пролина и лизина, и при ее алиментарном гиповитаминозе развивается дефицит оксипролина, что и делает невозможным/затрудненным синтез полипептидных цепей – предшественников молекулы проколлагена. Недостаток оротовой кислоты оказывает негативное влияние на другом уровне организации коллагеновых волокон – нарушению образования поперечных сшивок и водородных связей. Это приводит к снижению прочности и упругости коллагеновых волокон, «разволокнению» толстых коллагеновых волокон [10, 12].

Цель работы – сравнительное экспериментальное изучение влияния препаратов витамина С и оротата калия на процесс формирования соединительнотканной капсулы вокруг сетчатого имплантата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент был выполнен на 150 белых сингенных лабораторных мышах-самцах со средним весом 25-35 гр. Лабораторные мыши проходили карантин в виварии ФГБОУ ВО Курского государственного медицинского университета Минздрава России.

Эксперименты выполнялись в строгом соответствии с Конвенцией Совета Европы от 1986 г. (Страсбург), а также директивой Совета 86/609/ЕЕС от 24.11.86. по согласованию законов, правил и административных распоряжений стран-участниц в отношении защиты животных, применяемых в экспериментальных исследованиях.

Были сформированы 3 группы наблюдения по 50 животных в каждой. Всем животным имплантировали бикомпонентный полурассасывающийся сетчатый герниоимплантат, состоящий из нерассасывающегося монофиламентного полипропилена и рассасывающейся монофи-

ламентной полимолочной кислоты, с размером пор 1,6х1,0 мм.

I группе животных имплантировался герниоимплантат и животные получали стандартный пищевой рацион без добавления препаратов.

II группе животных имплантировался герниоимплантат и к стандартному пищевому рациону добавляли витамин С в виде раствора аскорбиновой кислоты из расчета 0,3 мг на 1 гр массы тела животного.

III группе животных имплантировался герниоимплантат и к стандартному пищевому рациону добавляли оротат калия в виде порошка из расчета 0,02 мг на 1 гр массы тела животного.

Оперативные вмешательства выполняли в асептических условиях операционной для мелких лабораторных животных НИИ ЭМ ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Под эфирным наркозом проводили депиляцию передней брюшной стенки с обработкой кожи 1% раствором йодопирона. Затем выполнялся разрез кожи на передней брюшной стенке длиной 1 см, и между апоневрозом и кожей формировали пространство, в которое помещали сетчатый имплантат размером 0,5х1,0 см без последующей его фиксации. Операционную рану ушивали непрерывным швом. Животных выводили из эксперимента на 7-е, 10-е, 30-е, 60-е, 90-е сутки путем декапитации под эфирным наркозом. Иссекали участок передней брюшной стенки размером 1,5х2 см вместе с имплантатом, который фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После автоматизированных стандартных процедур процессинга и микромирования срезы толщиной 7-10 мкм окрашивали гематоксилином и эозином [4]. Микроскопию и микрофотографирование проводили с использованием системы Altami Polar 2 в проходящем свете при увеличениях х100, х250, х400. В параимплантатной капсуле на основании кариологических отличий дифференцировали клетки фибробластического ряда (от юных фибробластов до фиброцитов), макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы. Подсчет этих видов клеток проводили в 10-ти неперекрывающихся полях зрения [1]. Для определения стадии асептического воспаления и сравнительной оценки темпов пролиферации клеток фибробластического дифферона (регенерации соединительной ткани) вычисляли значение клеточного индекса для оценки регенераторного и воспалительного процесса. Статистический анализ полученных данных выполняли с применением программы Microsoft Excel-2010. Определяли описательные статистические показатели (среднее арифметическое, стандартное отклонение, ошибка средней, мода, медиана) и на их основе – тип распределения данных. При отсутствии нормаль-

ного распределения данных для подтверждения статистической гипотезы (статистически значимого отличия сравниваемых групп при $p \leq 0,05$) вычисляли значение доверительного интервала [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение клеточного состава регенерирующей вокруг герниоимплантата соединительной ткани в исследуемых группах животных показало, что в обеих экспериментальных группах уже на 7-е сутки после имплантации имплантата клетки фибробластического ряда количественно преобладают над клетками нерезидентами. Но это отличие статистически значимо только во второй группе исследования (рис. 1). В ходе смены фаз воспаления с экссудативной на пролиферативную и на более поздних сроках наблюдения (10-е и 30-е сутки) такая тенденция сохраняется на фоне непрерывного возрастания относительной доли представителей фибробластического дифферона среди клеток капсулы. Некоторое превышение процента фибробластов над остальными клетками капсулы по сравнению с контрольной группой статистически недостоверно. И лишь на 60-е и 90-е сутки наблюдения такое превышение в группе III становится статистически значимым при $p \leq 0,05$. Таким образом, анализ динамики количества клеток, участвующих в синтезе коллагеновых волокон показал, что в раннем послеопе-

рационном периоде (7-30-е сутки) введение в пищевой рацион животных витамина С способствует более быстрому увеличению популяции фибробластов. Аналогичный эффект оротаата калия реализуется позже, уже на стадии моделирования и ремоделирования капсулы вокруг нитей имплантата, на сроках 60 и 90 суток после экспериментального оперативного вмешательства.

Анализ динамики количественного представления нерезидентных клеток соединительной ткани в клеточном слое капсулы вокруг нитей имплантата показал, что на сроках наблюдения 7-е, 10-е и 90-е сутки в обеих экспериментальных группах (II и III) относительное количество макрофагов существенно и статистически достоверно превышает аналогичный показатель контрольной группы (рис. 2). Наиболее интересным представляется то, что на 30-е сутки наблюдения во II группе относительное количество макрофагов практически равно контрольной группе, а на 60-е сутки этот показатель выравнивается во всех трех группах экспериментальных животных. Принимая во внимание давно установленный факт участия макрофагов в процессах ремоделирования соединительной ткани посредством секреции ими нейтральных протеаз (коллагеназа и эластаза) [3, 14], следует полагать, что именно на этих сроках (30-е и 60-е сутки) в обеих экспериментальных группах происходит переключение фазы моделирования капсулы на фазу ее ремоделирования, что подтверждается относительным увеличением

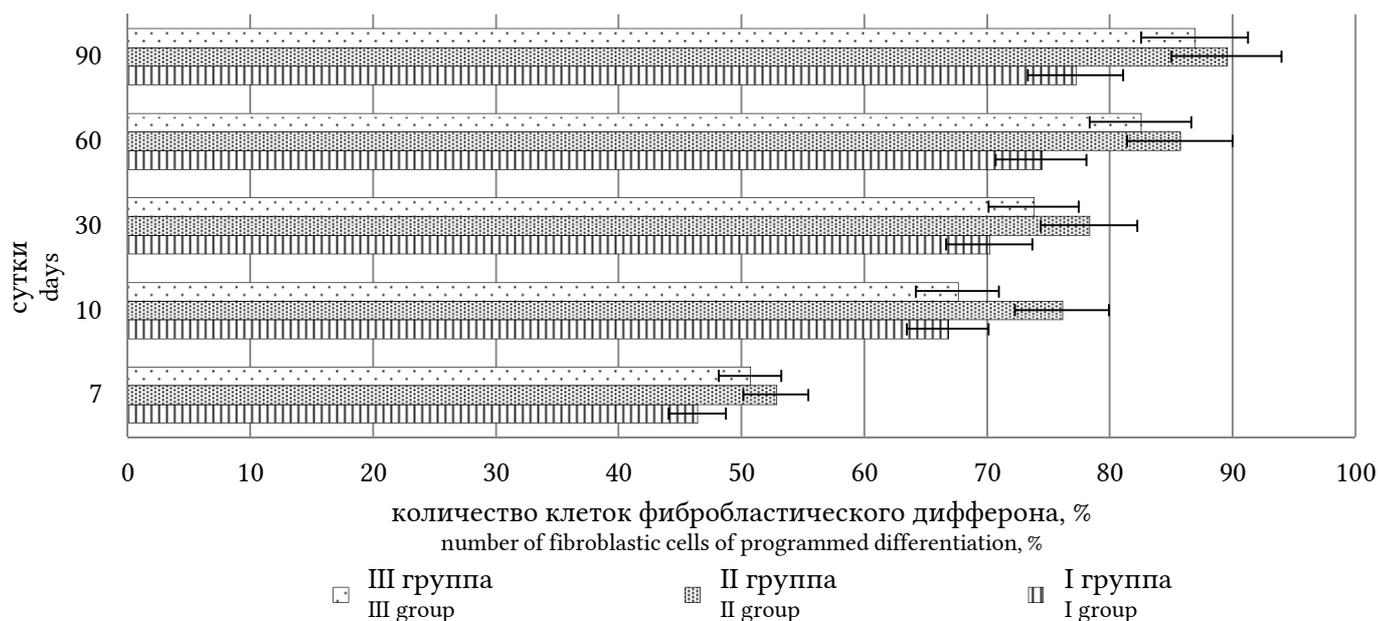


Рис. 1. Гистограмма относительного количества клеток фибробластического дифферона (в %) в клеточном слое капсулы вокруг нитей имплантата в исследуемых группах.

Fig. 1. Histogram of the relative number of fibroblastic cells of programmed differentiation (%) in the cell layer of the capsule around the implant threads in the studied groups.

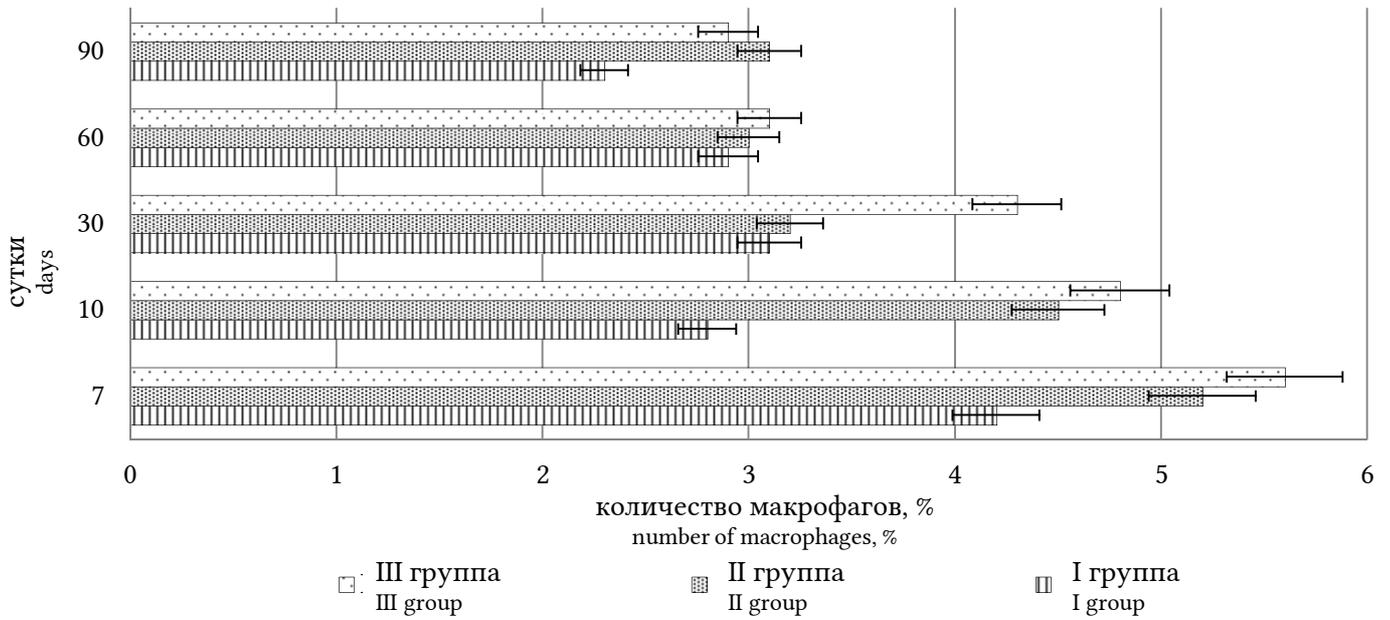


Рис. 2. Гистограмма относительного количества макрофагов (в %) в клеточном слое капсулы вокруг нитей имплантата в исследуемых группах.

Fig. 2. Histogram of the relative number of macrophages (%) in the cell layer of the capsule around the implant threads in the studied groups.

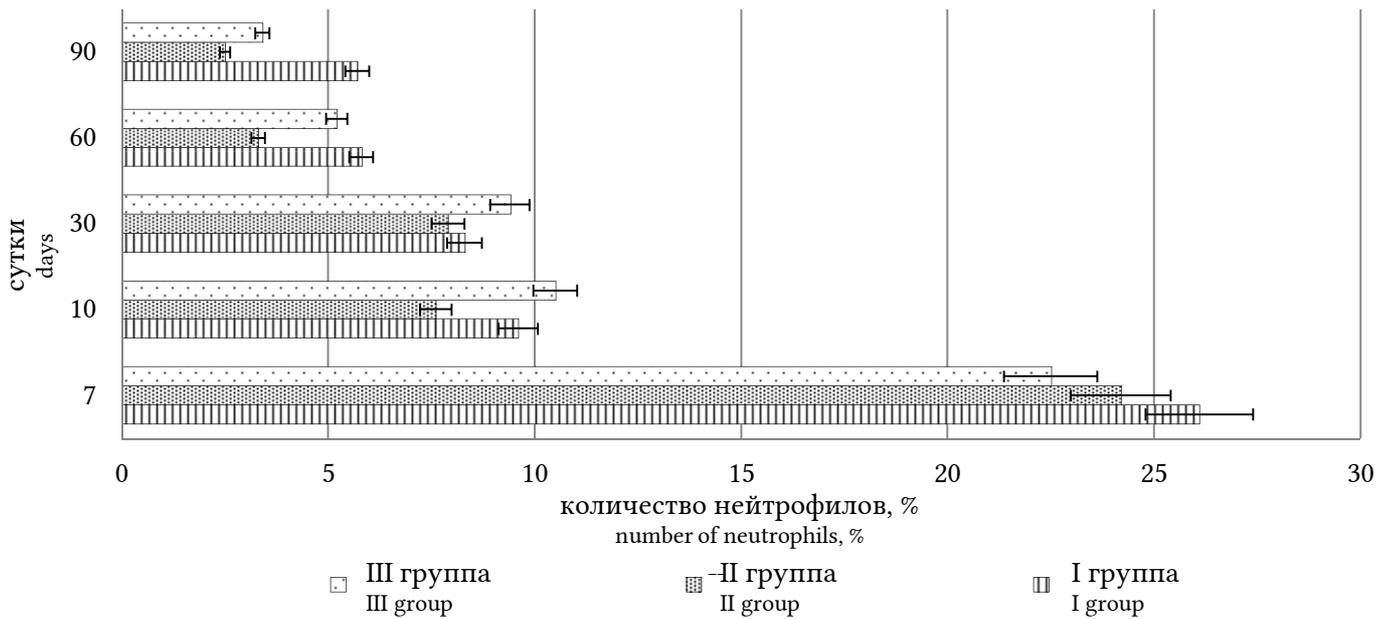


Рис. 3. Гистограмма относительного количества нейтрофилов (в %) в клеточном слое капсулы вокруг нитей имплантата в исследуемых группах.

Fig. 3. Histogram of the relative number of neutrophils (%) in the cell layer of the capsule around the implant threads in the studied groups.

количества макрофагов на 90-е сутки (рис. 2). Ремоделирование невозможно без разрушения предсуществующего волокнистого каркаса капсулы вокруг нитей имплантата. А самым мощным источником нейтральных протеаз в условиях асептического воспаления и без экссудации в зону воспаления нейтрофилов могут быть только макрофаги. Сравнение динамики их ко-

личества в экспериментальных группах показывает, что в группе с применением витамина С это переключение происходит более плавно и за больший промежуток времени.

Исследование клеточного состава формирующейся капсулы вокруг нитей имплантата показало, что на протяжении всех сроков исследования наблюдается поступательное уменьшение

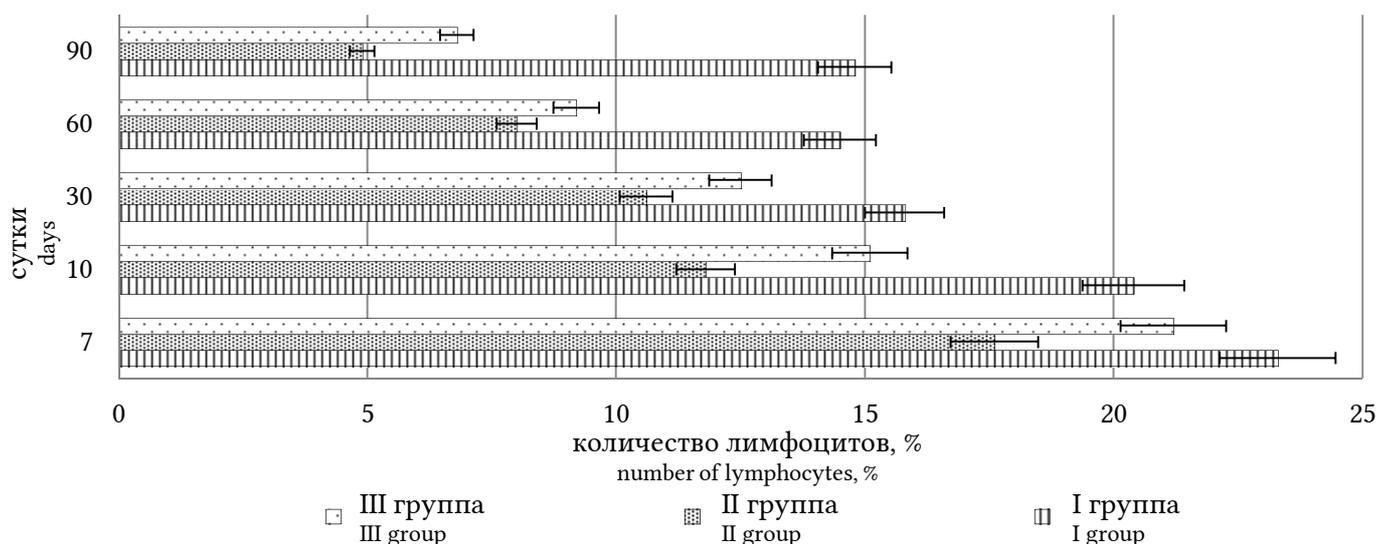


Рис. 4. Гистограмма относительного количества лимфоцитов (в %) в клеточном слое капсулы вокруг нитей имплантата в исследуемых группах.

Fig. 4. Histogram of the relative number of lymphocytes (%) in the cell layer of the capsule around the implant threads in the studied groups.

относительного содержания лимфоцитов и нейтрофилов в клеточном слое капсулы, которое более выражено в группах II и III по сравнению с контрольной группой. Уже на 7-е сутки в группе III отмечалось статистически достоверное уменьшение содержания нейтрофилов (рис. 3). Начиная с 10 суток наблюдения динамика этого процесса изменилась. «Лидером» в плане наименьшей экссудации нейтрофилов становится группа II, причем только на 30-е сутки это уменьшение статистически незначимо, в то время как на 10-е, 60-е и 90-е сутки – это статистически достоверно. Практически такая же динамика установлена у лимфоцитов в клеточном слое капсулы вокруг нитей имплантата (рис. 4). В отличие от нейтрофильных гранулоцитов статистически значимые отличия отмечаются на всех сроках наблюдения как по сравнению экспериментальных групп с контрольной, так и между экспериментальными группами. Быстрее всего снижается относительное содержание лимфоцитов в капсуле вокруг нитей имплантата в группе с использованием аскорбиновой кислоты.

Сравнение относительного количества клеток разных типов (резидентов и нерезидентов) в клеточном слое капсулы вокруг нитей имплантата на сроках от 7-х до 90-х суток наблюдения позволяет сделать заключение, что введение в пищевой рацион животных оротата калия и аскорбиновой кислоты влияет на выраженность и продолжительность экссудативной фазы воспалительной реакции, снижая степень экссудации и ускоряя смену фазы экссудации фазой пролиферации.

Таким образом, возрастание относительного содержания фибробластов свидетельствует о том, что в обеих экспериментальных группах в клеточном слое капсулы складываются более комфортные условия для реализации синтетической функции фибробластов как в части синтеза аморфного межклеточного вещества, так и в части синтеза коллагена. Это подтверждалось не только достоверно более выраженной пролиферацией и созреванием клеток фибробластического ряда, но и формированием вокруг волокон имплантата прочного соединительнотканного каркаса. Особо следует отметить динамику относительного содержания макрофагов в экспериментальных группах II и III на поздних сроках наблюдения (60-е и 90-е сутки), которая, по нашему мнению, свидетельствует о начале фазы ремоделирования капсулы вокруг нитей имплантата.

Учитывая результаты использования препаратов, полученные в ходе эксперимента, можно говорить о необходимости изучения клинических результатов применения стимуляторов коллагеногенеза у пациентов с вентральными грыжами.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования одобрен региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета, протокол № 1 от 26.01.2015 г.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

В.А. Лазаренко – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи; И.С. Иванов – определение стратегии исследования, разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение для публикации рукописи; С.В. Иванов – определение стратегии исследования, разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование; А.В. Иванов – анализ полученных данных, редактирование; Д.В. Тарабрин – анализ полученных данных, редактирование, подготовка текста, проверка критически важного интеллектуального содержания; А.В. Цуканов – анализ полученных данных, статистическая обработка; А.С. Кулабухов – анализ и интерпретация данных; О.В. Тарабрина – анализ и интерпретация данных, статистическая обработка.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Автандилов Г.Г. *Медицинская морфометрия: руководство*. Москва: Медицина, 1990. 384 с. [Avtandilov G.G. *Medical morphometry: a guide*. Moscow: Meditsina, 1990. 384 p. (in Russ.)]
2. Иванов С.В., Лазаренко В.А., Иванов И.С., Иванов А.В., Цуканов А.В., Розберг Е.П., Попова Л.П., Тарабрин Д.В., Обьедков Е.Г. Морфологические особенности парапротезной капсулы при имплантации полипропиленового и композиционного эндопротезов на фоне применения оротовой кислоты в эксперименте. *Новости хирургии*. 2016; 24(5): 436-442 [Ivanov S.V., Lazarenko V.A., Ivanov I.S., Ivanov A.V., Tsukanov A.V., Rozberg Y.P., Popova L.P., Tarabrin D.V., Obyedkov Y.G. Morphological features of paraprosthesis capsules in implantation of polypropylene and composite endoprosthesis against application of orotic acid in the experiment. *Novosti khirurgii*. 2016; 24(5): 436-442 (in Russ.)]
3. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терещенко С.Н. Методы статистической обработки медицинских данных : метод. рекомендации для ординаторов и аспирантов мед. учеб. заведений, науч. работников. Москва: РКНПК, 2012. 42 с. [Kochetov A.G., Lyang O.V., Masenko V.P., Zhirov I.V., Nakonechnikov S.N., Tereshchenko S.N. *Methods of statistical processing of medical data: guidelines for residents and graduate students of medical schools, researchers*. Moscow: RKNPK, 2012. 42 p. (in Russ.)]
4. Лилли Р., под ред. Португалова В.В. *Патогистологическая техника и практическая гистохимия*. Москва: Мир, 1969. 646 с. [Lilli R., Portugalov V.V., editor. *Histopathological technique and practical histochemistry*. Moscow: Mir, 1969. 646 p. (in Russ.)]
5. Маянский А.Н. *Очерки о нейтрофиле и макрофаге*. Новосибирск: Наука, 1983. 256 с. [Mayanskiy A.N. *Essays on the neutrophil and macrophage*. Novosibirsk: Nauka, 1983. 256 p. (in Russ.)]
6. Пономарева Ю.В., Белоконов В.И., Волова Л.Т., Гуляев М.Г. Морфологические основы причин рецидивов у больных с послеоперационной вентральной грыжей. *Фундаментальные исследования*. 2013; 9-2: 263-266 [Ponomareva Y.V., Belokonev V.I., Volova L.T., Gulyaev M.G. The morphological basis of the causes of recurrence in patients with postoperative ventral hernias. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2013; 9-2: 263-266 (in Russ.)]
7. Рыбачков В.В., Садиков Н.М., Шубин Л.Б., Соколов С.В., Кабанов Е.Н., Быков А.С. Структурно-функциональная оценка нарушений синтеза коллагена в тканях передней брюшной стенки в эксперименте. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2016; 21(2): 65-66 [Rybachkov V.V., Sadikhov N.M., Shubin L.B., Sokolov S.V., Kabanov E.N., Bykov A.S. Structural functional evaluation of collagen synthesis disorders in anterior abdominal wall tissues in experiment. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2016; 21(2): 65-66 (in Russ.)]
8. Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Паршаков А.А., Кузнецова М.В. Задняя сепарационная герниопластика TAR при послеоперационных вентральных грыжах W3. *Пермский медицинский журнал*. 2017; 34(1): 35-42 [Samartsev V.A., Gavrillov V.A., Parshakov A.A., Kuznetsova M.V. Posterior separation hernioplasty tar in treatment of postoperative ventral hernias W3. *Perm Medical Journal*. 2017; 34(1): 35-42 (in Russ.)]
9. Ступин В.А., Джафаров Э.Т., Черняков А.В., Кротт Э., Клинге У., Ануров М.В., Поливода М.Д., Титкова С.М., Эттингер А.П. Особенности соединительной ткани у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2009; 5: 7-10 [Stupin V.A., Dzhafarov E.T., Chernyakov A.V., Krott E., Klinge U., Anurov M.V., Polivoda M.D., Titkova S.M., Oettinger A.P. Special features of connective tissue in patients with incisional ventral hernias. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2009; 5: 7-10 (in Russ.)]
10. Franzke C.W., Bruckner P., Bruckner-Tuderman L. Collagenous transmembrane proteins: recent insights into biology and pathology. *J Biol Chem*. 2005; 280(6): 4005-4008. DOI: 10.1074/jbc.R400034200
11. Heybeli T., Kulacoglu H., Genc V., Ergul Z., Ensari C., Kiziltay A., Yilmazer D., Serbetci K., Hasirci N. Basic fibroblast growth factor loaded polypropylene meshes in repair of abdominal wall defects in rats. *Chirurgia (Bucur)*. 2010; 105(6): 809-816.
12. Jenney C.R., DeFife K.M., Cotton E., Anderson J.M. Human monocyte/macrophage adhesion, macrophage motility, and IL-4-induced foreign body giant cell formation on silane-modified surface in vitro. *J Biomed Mater Res*. 1998; 41(2): 171-184.

13. Meintjes J., Yan S., Zhou L., Zheng S., Zheng M. Synthetic, biological and composite scaffolds for abdominal wall reconstruction. *Expert Rev Med Devices*. 2011; 8(2): 275-288. DOI: 10.1586/erd.10.64.
14. Telang P.S. Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2013; 4(2): 143-146. DOI: 10.4103/2229-5178.110593.

Поступила в редакцию 23.10.2018

Подписана в печать 21.03.2019

Для цитирования: Лазаренко В.А., Иванов С.В., Иванов И.С., Иванов А.В., Цуканов А.В., Тарабрин Д.В., Кулабухов А.С., Тарабрина О.В. Сравнительный анализ влияния витамина С и оротата калия на морфологическую картину при имплантации герниоимплантата в эксперименте. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(1):33–40. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/04.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECT OF VITAMIN C AND POTASSIUM OROTATE ON THE MORPHOLOGICAL PICTURE DURING THE IMPLANTATION OF A HERNIA MESH IN AN EXPERIMENT

© *Lazarenko V.A., Ivanov S.V., Ivanov I.S., Ivanov A.V., Tsukanov A.V., Tarabrin D.V., Kulabukhov A.S., Tarabrina O.V.*

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx st., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective. The aim of the research was a comparative experimental study of the effect of vitamin C and potassium orotate preparations on the formation of a connective tissue capsule around a mesh implant.

Materials and methods. The experiment was performed on 150 white mice. The first group of animals received a standard diet after surgery. The diet of second and third animal groups was supplemented with vitamin C and potassium orotate, respectively. Histological sections obtained from the animals were placed on glass slides and stained with hematoxylin and eosin. The morphometry was performed afterwards in the capsule around the implant threads.

Results. Being compared the cellular composition of the connective tissue regenerating around the hernia implant in the studied groups of animals showed that in both experimental groups, on the 7th day after implantation, fibroblastic cells predominated over non-resident cells. In the early postoperative period (7-30 days), the introduction of vitamin C into the diet contributed to a more rapid increase in the fibroblast population. A similar effect of potassium orotate is realized later, already at the stage of modeling and remodeling the capsule around the implant threads, on 60 and 90 days after the experimental surgical intervention.

Conclusion. In the experiment, the effect of drugs in the zone of implantation of a hernioimplant was determined, which was manifested itself by a significantly more pronounced proliferation of fibroblast cells.

Keywords: ventral hernia; collagen; morphometry.

Lazarenko Viktor A. – DM, Professor, Rector, Head of Surgical Diseases Department of FPE, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2069-7701. E-mail: azaroks@mail.ru

Ivanov Sergey V. – DM, Professor, Head of Surgical Diseases No 1 Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7540-5748. E-mail: gospithirivanov@yandex.ru

Ivanov Il'ya S. – DM, Professor, Professor of Surgical Diseases No 1 Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4408-961X. E-mail: ivanov.is@mail.ru

Ivanov Aleksandr V. – DM, Professor, Head of Histology, Embryology, Cytology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2412-0475. E-mail: anatomy@mail.ru

Tsukanov Andrey V. – PhD in Medicine, Associate Professor of Surgical Diseases No 1 Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7578-6835. E-mail: tsandrej@yandex.ru

Tarabrin Denis V. – PhD in Medicine, Assistant of Surgical Diseases No 1 Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5495-3611. E-mail: tarabrin.dv@ya.ru (correspondence author)

Kulabukhov Aleksey S. – PhD in Medicine, Associate Professor, Head of Nursing Care Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: hernia2009@mail.ru

Tarabrina Ol'ga V. – Assistant of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8462-4157. E-mail: tarabrinaksmu@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The Study protocol was approved by the Regional Ethical Committee under Kursk State Medical University (Protocol No. 1 of 26.01.2015).

AUTHORS CONTRIBUTION

Lazarenko V.A. – developing the research concept and design, final approval of the manuscript for publication; Ivanov S.V. – determining the research strategy, developing the research concept and design; final approval of the manuscript for publication; Ivanov I.S. – determining the research strategy, developing the research concept and design, data analyzing,

editing; Ivanov A.V. – data analyzing, editing; Tarabrin D. V. – data analyzing, editing, text preparation, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Tsukanov A. V. – data analyzing, statistical data analysis; Kulabukhov A.S. – data analyzing and interpreting the results; Tarabrina O.V. – data analyzing and interpreting the results, statistical data analysis.

Received 23.10.2018

Accepted 21.03.2019

For citation: Lazarenko V.A., Ivanov S.V., Ivanov I.S., Ivanov A.V., Tsukanov A.V., Tarabrin D.V., Kulabukhov A.S., Tarabrina O.V. Comparative analysis of the effect of vitamin C and potassium orotate on the morphological picture during the implantation of a hernia mesh in an experiment. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1):33–40. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/04.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И ДОПплер-ЭХОКАРДИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

© Михин В.П.¹, Коробова В.Н.¹, Харченко А.В.¹, Громнацкий Н.И.¹, Выгодин В.А.²

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

² Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (НМИЦ ПМ)

Россия, 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10

Целью исследования явилась оценка интегральных показателей функционального состояния (ФС) организма, параметров центральной и внутрисердечной гемодинамики больных острым инфарктом миокарда в процессе госпитальной и постгоспитальной реабилитации, изучение взаимосвязи между полученными данными.

Материалы и методы. Открытое рандомизированное исследование включало 111 человек (76 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 40 до 65 лет (57,2±0,6). Исследование ФС организма осуществлялось при помощи аппаратно-программного комплекса «Динамика-Омега-М» на 3-и, 8-е, 14-е сут и к 6-му и 12-му мес. Допплер-эхокардиография проводилась на 3-и и 14-е сут пребывания в стационаре, через 6 и 12 мес после выписки.

Полученные результаты позволили установить снижение значений интегральных показателей ФС на этапах госпитальной и постгоспитальной реабилитации, наличие гипертрофии миокарда, нарушение диастолической функции сердца и локальной сократимости. На фоне реабилитации была установлена положительная динамика как параметров ФС, так и показателей, характеризующих внутрисердечную гемодинамику. Установлены значимые корреляционные связи значений параметров ФС с эхокардиографическими показателями и их динамикой во время исследования.

Заключение. В работе обоснована целесообразность использования интегральных параметров ФС для комплексной оценки статуса больных острым инфарктом миокарда и в качестве прогностических критериев эффективности реабилитации.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда; функциональное состояние; внутрисердечная гемодинамика; центральная гемодинамика; реабилитация.

Михин Вадим Петрович – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-5398-9727. E-mail: mikhinvp@yandex.ru

Коробова Виктория Николаевна – ассистент кафедры патофизиологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2737-3435. E-mail: viktoria.korobova@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Харченко Александр Владимирович – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8636-3096. E-mail: hav46@mail.ru

Громнацкий Николай Ильич – д-р. мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. E-mail: gromnackini@yandex.ru

Выгодин Владимир Анатольевич – ст. науч. сотрудник лаборатории медицинской биостатистики, НМИЦ ПМ, г. Москва. E-mail: vladimirvygodin@mail.ru

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) продолжает оставаться одной из ведущих причин инвалидизации и смертности в структуре ишемической болезни сердца [15]. Несмотря на появление новых методов и медикаментозных препаратов для лечения больных ОИМ, кардиореабилитация этой категории больных является одной из приоритетных задач кардиологии [3]. Возникающие в результате нарушений коронарного кровотока зоны некроза в миокарде ассоциированы с нарушениями внутрисердечной и центральной гемодинамики, которые регистрируются при доплер-эхокардиографии (доплер-Эхо-КГ). Допплер-Эхо-КГ позволяет оценить степень нарушения систоло-диастолической функции сердца, что используется для определения эффективности реабилитации [1, 2, 4]. Тем не менее на клинический

статус больных ОИМ влияют не только гемодинамические нарушения, но и целый ряд дополнительных факторов, в частности дисбаланс со стороны вегетативной и центральной нервной системы, психоэмоциональное состояние, уровень адаптации организма [6, 8, 14, 17]. Одним из методов комплексного анализа функциональных расстройств больных ОИМ признан математический анализ кардиоритма с использованием линейных и нелинейных способов обработки биоритмологического процесса [10, 11]. В настоящее время разработаны аппаратно-программные комплексы (АПК), позволяющие на основе линейных и нелинейных методик обработки кардиосигнала получать интегральные показатели адаптации сердечно-сосудистой системы, вегетативной и центральной регуляции, психоэмоционального состояния. В этой связи

представляется перспективным использование указанного АПК для оценки функционального состояния (ФС) больных ОИМ, поскольку нестабильность их состояния может быть ассоциирована не столько с глубиной поражения миокарда, сколько с психоэмоциональным компонентом. В настоящее время особенности параметров ФС у больных с острой коронарной патологией изучены недостаточно, хотя при других состояниях (дерматозы, хронический болевой синдром) указанные параметры изучались [7, 9]. Остаются совсем неизученными взаимосвязи параметров ФС с показателями центральной и внутрисердечной гемодинамики, оцененные методом доплер-Эхо-КГ. В этой связи поиск взаимосвязи и характера изменений показателей центральной, внутрисердечной гемодинамики и параметров ФС представляется важным для разносторонней оценки эффективности лечения и реабилитации больных ОИМ и выявления значимых маркеров адекватности проводимой терапии. Хотя патофизиологическая связь указанных показателей представляется очевидной.

Цель работы: оценить интегральные показатели ФС организма и их взаимосвязь с параметрами центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных ОИМ в процессе госпитальной и постгоспитальной реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Открытое рандомизированное исследование включало 111 человек (76 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 40 до 65 лет ($57,2 \pm 0,6$). Критериями включения были возраст, наличие ОИМ, регулярный синусовый ритм на этапах исследования, информированное согласие. Критерии исключения: кардиогенный шок, операции в ближайшие 6 месяцев, отказ от участия в исследовании.

В первые два дня госпитализации у 9,1% больных был зарегистрирован отек легких ($n=9$), у 1,8% – сердечная астма ($n=2$), у 1,8% – гипертонический криз ($n=2$). Сопутствующая патология: у 21,6% больных – постинфарктный кардиосклероз ($n=24$), у 0,1% – бронхиальная астма ($n=1$), у 2,7% – хроническая обструктивная болезнь легких ($n=3$), у 5,4% – энцефалопатия ($n=6$), у 10,8% – последствия острой недостаточности мозгового кровообращения ($n=12$), у 11,2% – цереброваскулярная болезнь ($n=13$), у 5,4% – язвенная болезнь желудка ($n=6$), у 4,5% – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки ($n=5$), у 4,5% – хроническая болезнь почек ($n=5$), у 27% – сахарный диабет 2 типа ($n=30$).

Медикаментозная терапия соответствовала стандартам и включала: наркотические и ненаркотические анальгетики, антиагреганты и гепарин, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ или сартаны, статины, нитраты и петлевые диуретики при необходимости [15, 16]. Тромболитическая терапия была проведена у трех больных (2,7%) с положительным эффектом, выполнение ангиопластики было невозможно в связи с отсутствием необходимого оборудования или наличием противопоказаний.

ФС организма пациентов оценивалось с использованием АПК «Динамика-Омега-М» (ООО «Торговый дом "Динамика"», г. Москва; регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09117 от 01.11.2010 г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития) на 3-е, 8-е и 14-е сутки пребывания в стационаре и через 6 и 12 мес. Анализировались следующие интегральные показатели ФС организма: А – показатель адаптации сердечно-сосудистой системы, В – показатель вегетативной регуляции, С – показатель центральной регуляции, D – показатель психоэмоционального состояния, H – показатель здоровья [5, 12]. Норма значений указанных показателей ФС для здоровых лиц 60-100%, референсные значения для кардиологических больных в настоящее время не разработаны [11]. Допплер-Эхо-КГ проводилась на 3-и и 14-е сутки пребывания в стационаре, а также через 6 и 12 мес на ультразвуковой системе Esaote Megas CVX (Италия) с использованием метода доплер-эхокардиографии при помощи датчика Biosound (Esaote) 3550 AA-C 7,5/10,0 МГц с оценкой следующих показателей: конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в систолу и в диастолу, толщина задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ), фракция выброса (ФВ), максимальная скорость раннего пика диастолического наполнения (пик E), максимальная скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия (пик A), отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (E/A), время изоволюмического расслабления (IVRT) и сокращения (IVCT) ЛЖ, время замедления раннего диастолического наполнения (DTE), индекс локальной сократимости (ИЛС) миокарда [4]. Динамические изменения значений показателей доплер-Эхо-КГ оценивали следующие временные промежутки: от 3-х сут к 14-м сут, 6-му и 12-му мес, от 14-х сут к 6-му и 12-му мес.

Корреляционный анализ проводился между величинами интегральных показателей ФС организма на каждом из этапов исследования, значениями эхокардиографических показателей

и их динамикой на фоне реабилитации. Коэффициенты корреляции рассчитывали с использованием методов линейной корреляции по Пирсону (r), ранговой корреляции по Спирмену (R) и ранговой корреляции по Кендаллу (Tau-b), статистическая значимость которых оценивалась системой SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute, Cary, NC, USA) по соответствующим формулам. Для оценки силы связи использовали следующую градацию: <0,25 – слабая, 0,25-0,5 – средняя, 0,5-0,75 – сильная, 0,75-1 – очень сильная. Уровень значимости p был определен менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке интегральных показателей ФС организма больных ОИМ было установлено, что на этапах госпитальной и постгоспитальной реабилитации значения показателей А, В, С, D и Н были ниже нормы (табл. 1).

Обращало внимание, что в процессе реабилитации величина показателя адаптации сердечно-сосудистой системы (А), центральной регуляции (С), психоэмоционального состояния (D) и интегрального показателя здоровья (Н) увеличивалась от этапов госпитальной реабилитации к этапам постгоспитальной реабилитации. В то время как значение показателя вегетативной регуляции (В) снижалось от госпитальных этапов к 6-му и 12-му мес. Указанные изменения показателя В у больных ОИМ, возможно, были связаны с использованием в лечении бета-блокаторов, механизм действия которых направлен на подавление адренергических симпатических влияний вегетативной нервной

системы. Тем не менее среднее значение всех показателей ФС на этапах госпитальной и постгоспитальной реабилитации было ниже 37%, что значительно ниже установленной нормы для здоровых лиц, при этом исследования по оценке интегральных показателей ФС кардиологических больных с помощью АПК «Динамика-Омега-М» в литературе не найдены. В литературе были найдены данные больных, проходящих лечение по поводу атопического дерматита: минимальное значение было зарегистрировано в отношении значений показателей В и С (42 и 43% соответственно), что позволило сделать вывод о преобладающем значении в патогенезе атопического дерматита вегетативного и центрального уровней регуляции. Таким образом, столь значимое отклонение от нормы всех интегральных показателей ФС на этапах госпитальной и постгоспитальной реабилитации свидетельствовало о наличии серьезных нарушений функционирования организма больных ОИМ на всех уровнях регуляции. Положительная динамика величины показателей А, С, D и Н в ходе исследования подтверждала эффективность реабилитационного периода.

Как видно из таблицы 2, структурные параметры сердца показали увеличение ЗС ЛЖ и МЖП, что свидетельствует о наличии гипертрофии миокарда у больных ОИМ. На этапах госпитальной и постгоспитальной реабилитации было установлено нарушение диастолической функции ЛЖ, поскольку регистрировалось увеличение значений показателя Peak А и снижение значений Peak Е и Е/А. КДР и КСР ЛЖ не выходили за пределы нормы, тем не менее анализ динамических изменений установил увеличение значений КДР ЛЖ и уменьшение

Таблица 1
Table 1

Функциональное состояние больных ОИМ на этапах госпитальной и постгоспитальной реабилитации (M±m)
The functional state of patients with AMI at the stages of hospital and post-hospital rehabilitation (M ± m)

Параметры ФС FS parameters	Сроки наблюдения Terms of observation				
	3-и сутки 3 rd day	8-е сутки 8 th day	14-е сутки 14 th day	6-й месяц 6 th month	12-й месяц 12 th month
А	19.1±1.7* ^{6,12}	18.3±1.8* ^{6,12}	19.1±1.7* ^{6,12}	23.9±2.1	26.2±2.2
В	33.7±2.4* ^{6,12}	34.3±2.5* ^{6,12}	36.1±2.4* ^{6,12}	23.9±2.1	26.2±2.1
С	20.8±1.7* ^{6,12}	21.8±1.9* ^{6,12}	21.7±1.8* ^{6,12}	29.2±2.1	32.2±2.2
D	22.4±1.7* ^{6,12}	23.1±1.9* ^{6,12}	24.1±1.9* ^{6,12}	31.7±2	35.8±2.1
Н	24±1.8* ^{6,12}	24.4±1.9* ^{6,12}	25.2±1.8* ^{6,12}	31.2±2.1* ¹²	34.4±2.2

Примечание: * – достоверные динамические изменения (p<0,05) к сроку, указанному рядом цифрой: ⁶ – 6-й мес, ¹² – 12-й мес.

Note: * – reliable dynamic changes (p <0.05) by the date indicated by the next digit: ⁶ – 6th month, ¹² – 12th month. FS – functional state, A is an indicator of the adaptation of the cardiovascular system, B is an indicator of vegetative regulation, C is an indicator of central regulation, D is an indicator of psycho-emotional state, H is an indicator of health.

Результаты доплер-Эхо-КГ больных ОИМ
на этапах госпитальной и постгоспитальной реабилитации (M±m)
Results of Doppler-Echo-CG in patients with AMI at the stages of hospital and post-hospital rehabilitation (M ± m)

Параметры Parameters	Сроки наблюдения Terms of observation			
	3-и сутки 3 rd day	14-е сутки 14 th day	6-й месяц 6 th month	12-й месяц 12 th month
КДР ЛЖ, мм FDS LV, mm	44.9±0.7* ⁶	45.0±0.6* ^{6,12}	45.7±0.6	45.7±0.5
КСР ЛЖ, мм FSS LV, mm	30.0±0.7* ^{6,12}	29.5±0.7	28.9±0.6	28.8±0.6
МЖП, мм IVS, mm	14.6±0.2	14.6±0.2	14.8±0.2	14.6±0.2
ЗС ЛЖ, мм PW LV, mm	13.2±0.1* ¹²	13.1±0.1	13.0±0.2	12.9±0.2
ФВ, % EF, %	55.4±0.9* ^{6,12}	55.9±0.9* ^{6,12}	58.3±0.9	59.1±0.9
Peak E	0.59±0.04	0.62±0.02	0.62±0.02	0.62±0.02
Peak A	0.86±0.10	0.79±0.04	0.81±0.04	0.79±0.04
E/A	0.76±0.07	0.88±0.05	0.87±0.04	0.90±0.05
IVRT	84.7±4.6	87.4±2.4	87.0±2.6	85.4±2.3
IVCT	45.5±1.9	46.3±1.4	49.2±1.9	48.1±1.2
DT	241.5±27.6	254.0±9.5	236.6±7.3	236.9±7.1
ИЛС ILMC	1.28±0.03* ^{14,6,12}	1.25±0.03* ^{6,12}	1.20±0.02* ¹²	1.18±0.02

Примечание: * – достоверные динамические изменения (p<0,05) к сроку, указанному рядом цифрой: ¹⁴ – 14-е сут, ⁶ – 6-й мес, ¹² – 12-й мес.

Note: * – significant dynamic changes (p <0.05) by the date indicated by the next digit: ¹⁴ – 14th day, ⁶ – 6th month, ¹² – 12th month. FDS LV – final-diastolic size of the left ventricle, FSS LV – final-systolic size of the left ventricle, IVS – thickness of the interventricular septum, PW LV – thickness of the posterior wall of the left ventricle, EF – ejection fraction, ILMC – index of local myocardial contractility.

КСР ЛЖ от 3-х сут к постгоспитальным этапам. Увеличение ФВ от 3-х и 14-х сут к 6-му и 12-му месяцу, а также снижение ИЛС миокарда в отношении каждого последующего этапа исследования позволили подтвердить эффективность проводимой кардиореабилитации.

Таким образом, вышеуказанные изменения ряда показателей как ФС, так и доплер-Эхо-КГ, имеющие положительную динамику в процессе госпитальной и постгоспитальной реабилитации, соответствуют клиническим признакам благоприятного течения восстановительного периода у больных ОИМ [13]. Проведенный корреляционный анализ параметров ФС и показателей внутрисердечной гемодинамики позволил установить наличие сильных и средних связей между отдельными показателями ФС и Эхо-КГ (табл. 3).

Тесные прямые корреляционные взаимосвязи были установлены между динамикой КДР ЛЖ в период 3-х – 14-х сут и 3-х сут – 6-го мес и показателем А на 3-и сут (0,29 и 0,34 соответственно), а КДР ЛЖ в период 3-х сут – 12-го мес коррелировал с показателем В на 3-и сут (0,34).

Изменение КСР ЛЖ от 3-х к 14-м сут взаимосвязано с величиной показателя А на 3-и сут (0,26). Значение ФВ ЛЖ на 14-е сут и 6-й мес имело прямую связь средней силы (0,32 и 0,37 соответственно) со значением показателя С на 3-и сут, в то время как ФВ ЛЖ на 12-й мес коррелировала с С на 8-е сут (0,37). Динамика ФВ ЛЖ от 3-х сут к 14-м сут была взаимосвязана с показателем С на 3-и сут (0,39), динамика ФВ ЛЖ от 3-х сут к 6-му мес – с А на 8-е сут (0,39), динамика ФВ ЛЖ от 3-х сут к 12-му мес равнозначно коррелировала со значениями двух интегральных показателей А и Н на 3-и сут (0,41). Также была установлена корреляционная взаимосвязь динамики ФВ ЛЖ от 14-х сут к 6-му с величиной параметров А, В, С на 6-й мес (0,28), а к 12-му мес – со значениями показателя А на 3-и сут и 6-й мес, В и С на 6-й мес. Изменение IVCT от 3-х сут к 12-му мес имело сильную связь со значением А на 3-и (0,52) и 8-е сут (0,70). Динамика показателя E/A от 3-х сут к 14-м сут и 6-му мес имела сильную взаимосвязь с показателем D на 3-и сут (0,55 и 0,58 соответственно). Обратная корреляционная связь была установлена между ИЛС

Таблица 3
Table 3Результаты корреляционного анализа показателей ФС и параметров доплер-Эхо-КГ
у больных острым инфарктом миокарда (г)

The results of the correlation analysis of FS parameters and Doppler-Echo-CG parameters in patients with acute myocardial infarction (г)

Параметры доплер-Эхо-КГ Parameters of doppler Echo-CG	Интегральные параметры ФС Integral parameters of the functional state				
	А	В	С	Д	Н
3-и сутки 3 rd day					
Δ КДР ₃₋₁₄ Δ FDS ₃₋₁₄	0.29	c/c w/r	0.28	c/c w/r	0.28
Δ КДР ₃₋₆ Δ FDS ₃₋₆	0.34	c/c w/r	0.27	c/c w/r	0.27
Δ КДР ₃₋₁₂ Δ FDS ₃₋₁₂	0.31	c/c w/r	0.34	c/c w/r	0.30
Δ КСР ₃₋₁₄ Δ FSS ₃₋₁₄	0.26	c/c w/r	c/c w/r	c/c w/r	c/c w/r
ФВ _{14-е сут} EF _{14th day}	c/c w/r	0.26	0.32	c/c w/r	c/c w/r
ФВ _{6-й мес} EF _{6th month}	0.34	0.36	0.37	0.33	0.36
ФВ _{12-й мес} EF _{12th month}	0.39	0.40	0.36	0.39	0.41
Δ ФВ ₃₋₁₄ Δ EF ₃₋₁₄	c/c w/r	0.27	0.39	c/c w/r	c/c w/r
Δ ФВ ₃₋₆ Δ EF ₃₋₆	0.38	0.35	c/c w/r	0.35	0.37
Δ ФВ ₃₋₁₂ Δ EF ₃₋₁₂	0.41	0.37	0.28	0.39	0.41
Δ ФВ ₁₄₋₆ Δ EF ₁₄₋₆	0.26	c/c w/r	c/c w/r	c/c w/r	c/c w/r
Δ ФВ ₁₄₋₁₂ Δ EF ₁₄₋₁₂	0.29	c/c w/r	c/c w/r	0.30	0.29
Δ IVCT ₃₋₁₂	0.52	c/c w/r	c/c w/r	c/c w/r	c/c w/r
Δ E/A ₃₋₁₄	c/c w/r	c/c w/r	c/c w/r	0.55	c/c w/r
Δ E/A ₃₋₆	c/c w/r	0.48	c/c w/r	0.58	c/c w/r
ИЛС _{6-й мес} ILMC _{6th month}	c/c w/r	-0.29*	c/c w/r	c/c w/r	c/c w/r
ИЛС _{12-й мес} ILMC _{12th month}	c/c w/r	-0.31*	c/c w/r	c/c w/r	c/c w/r
8-е сутки 8 th day					
Δ КДР ₃₋₁₂ Δ FDS ₃₋₁₂	0.27	c/c w/r	c/c w/r	c/c w/r	c/c w/r
ФВ _{14-е сут} EF _{14th day}	c/c w/r	c/c w/r	0.27	c/c w/r	c/c w/r
ФВ _{6-й мес} EF _{6th month}	0.31	c/c w/r	0.30	0.28	0.29
ФВ _{12-й мес} EF _{12th month}	0.35	0.29	0.37	0.35	0.36

Параметры доплер-Эхо-КГ Parameters of doppler Echo-CG	Интегральные параметры ФС Integral parameters of the functional state				
	A	B	C	D	H
8-е сутки 8 th day					
Δ ФВ ₃₋₁₄ Δ EF ₃₋₁₄	0.33	0.28	0.28	0.30	0.31
Δ ФВ ₃₋₆ Δ EF ₃₋₆	0.39	0.33	0.27	0.32	0.34
Δ ФВ ₃₋₁₂ Δ EF ₃₋₁₂	0.40	0.37	0.33	0.37	0.38
Δ ФВ ₆₋₁₂ Δ EF ₆₋₁₂	c/c w/r	c/c w/r	0.25	c/c w/r	c/c w/r
Δ IVCT ₃₋₁₂	0.70	0.53	c/c w/r	c/c w/r	0.57
Δ DT ₃₋₁₄	c/c w/r	0.51	c/c w/r	c/c w/r	0.50
14-е сутки 14 day					
ФВ _{6-й мес} EF _{6th month}	0.26	0.28	0.26	c/c w/r	0.26
ФВ _{12-й мес} EF _{12th month}	0.28	0.26	0.30	0.28	0.30
6-й месяц 6 th month					
Δ ФВ ₃₋₆ Δ EF ₃₋₆	0.32	0.32	0.28	0.27	0.29
Δ ФВ ₃₋₁₂ Δ EF ₃₋₁₂	0.33	0.33	0.28	0.29	0.29
Δ ФВ ₁₄₋₆ Δ EF ₁₄₋₆	0.28	0.28	0.28	0.26	0.26
Δ ФВ ₁₄₋₁₂ Δ EF ₁₄₋₁₂	0.30	0.30	0.28	0.28	0.27
12-й месяц 12 th month					
Δ ФВ ₃₋₁₂ Δ EF ₃₋₁₂	0.29	0.29	0.25	c/c w/r	0.27
Δ ФВ ₁₄₋₁₂ Δ EF ₁₄₋₁₂	0.25	0.25	c/c w/r	c/c w/r	c/c w/r

Примечание: Δ – динамика показателя между этапами, указанными рядом; * – обратная корреляционная связь, c/c – слабая связь ($r < 0,25$).

Note: Δ – the dynamics of the indicator between the stages indicated by a digit; * – inverse correlation, w/r – weak relationship ($r < 0.25$). FDS – final-diastolic size of the left ventricle, FSS – final-systolic size of the left ventricle, EF – ejection fraction, ILMC – index of local myocardial contractility.

миокарда на 6-й и 12-й мес и значением показателя В на 3-и сут (0,29 и 0,31 соответственно).

Описанные результаты свидетельствуют о значимой взаимосвязи интегральных показателей ФС организма с динамикой структурных параметров миокарда, показателями систоло-диастолической функции ЛЖ, характеристиками внутрисердечной гемодинамики. Особую

значимость имели показатели А и В на первом этапе исследования (3-и сут), поскольку значение А связано с динамикой показателей КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ФВ, IVCT, а значение В – с динамикой величины ФВ и ИЛС миокарда.

Таким образом, использование современных математических методов анализа биоритмологических процессов в комплексной оценке ФС

организма больных ОИМ позволило зарегистрировать снижение уровня адаптации сердечно-сосудистой системы, вегетативной и центральной регуляции, психоэмоционального состояния на всех этапах лечения и реабилитации больных ОИМ в течение года. Установлено, что в процессе госпитальных и постгоспитальных этапов реабилитации значения интегральных параметров А, С, D, Н возрастали, а величина уровня вегетативной регуляции снижалась. Доказано наличие значимой корреляционной связи между численными эквивалентами отдельных показателей ФС, доплер-Эхо-КГ и их динамикой на фоне реабилитации. Проведенное исследование обосновало целесообразность и перспективность использования комплексной оценки ФС организма больных ОИМ для характеристики течения кардиореабилитации. Полученные результаты позволяют предположить возможность использования параметров А и В, регистрируемых на ранних этапах стационарного лечения, в качестве прогностических критериев эффективности восстановления внутрисердечной гемодинамики у больных ОИМ в госпитальный и постгоспитальный периоды реабилитации. Результаты работы свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в этой области, направленных на оценку эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных ОИМ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования одобрен региональным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 9 от 09.11.15 г.). Каждым пациентом было подписано индивидуальное согласие на участие в исследовании.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Михин В.П. – научный руководитель исследования, Коробова В.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация полученных данных, Харченко А.В. – проведение доплер-Эхо-КГ, Громнацкий Н.И. – проверка критически важного интеллектуального содержания, Выгодин В.А. – статистическая обработка данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алехин М.Н. Проблемы и перспективы эхокардиографической оценки диастолической функции левого желудочка сердца. *Кардиология*. 2017;57(1): 71-75. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.71-75 [Alekhin M.N. Problems and Perspectives of Echocardiographic Evaluation of the Left Ventricular Diastolic Function. *Kardiologiya*. 2017;57(1): 71-75 (in Russ.)]
2. Алехин М.Н., Гришин А.М., Петрова О.А. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с сохраненной фракцией выброса. *Кардиология*. 2017;57(2): 40-45. DOI: 10.18565/cardio.2017.2.40-45 [Alekhin M.N., Grishin A.M., Petrova O.A. The Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography in Patients With Preserved Ejection Fraction. *Kardiologiya*. 2017; 57(2): 40-45 (in Russ.)]
3. Аронов Д.М., Иоселиани Д.Г., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б., Гринштейн Ю.И., Гуляева С.Ф., Ефремушкин Г.Г., Лямина Н.П. Результаты российского рандомизированного контролируемого клинического исследования по оценке клинической эффективности комплексной годичной программы реабилитации с включением физических тренировок у трудоспособных больных, перенесших острый инфаркт миокарда на фоне артериальной гипертонии. *Вестник восстановительной медицины*. 2017; 5(81): 2-11. [Aronov D.M., Ioseliani D.G., Bubnova M.G., Krasnitsky V.B., Grinshtein Y.I., Gulyaeva S.F., Efremushkin G.G., Lyamina N.P. Results of a russian randomized controlled clinical trial evaluating the clinical effectiveness of a comprehensive annual rehabilitation program with the inclusion of physical training in able-bodied patients who underwent acute myocardial infarction in the presence of arterial hypertension. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2017; 5(81): 2-11 (in Russ.)]
4. Бокерия Л.А., Алехин М.Н., Машина Т.В., Мрикаев Д.В., Голухова Е.З. *Современные ультразвуковые технологии в кардиологии и кардиохирургии: монография*. Москва: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2018. 140 с. [Bokeriya L.A., Alekhin M.N., Mashina T.V., Mrikayev D.V., Golukhova E.Z. *Modern ultrasound technologies in cardiology and cardiac surgery: a monograph*. Moscow: Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery, 2018. 140 p. (in Russ.)]
5. Грузин Н.В., Смирнов К.Ю., Трофимов Е.В., авторы, Грузин Н.В., К.Ю. Смирнов, Е.В. Трофимов, патентообладатели. *Способ контроля функционального состояния биологического объекта*. RU 2191539 27 октября 2002 г. [Gruzin N.V., Smirnov K.Yu., E.V. Trofimov E.V., authors, Gruzin N.V., Smirnov K.Yu., Trofimov E.V., assignees. *The method of controlling the functional state of a biological object*. Russian Federation patent 2191539 2002 Oct 27 (in Russ.)]
6. Михин В.П., Коробова В.Н., Харченко А.В., Громнацкий Н.И., Чернятина М.А., Спасский А.А., Ка-

- юшников А.Б., Ледовский С.М., Маркина Т.Н. Особенности функционального состояния больных острой коронарной патологией и влияние на них уровня физической реабилитации на момент выписки. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация.* 2018; 41(3): 400-409. DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-3-400-409 [Mikhin V.P., Korobova V.N., Kharchenko A.V., Chernjatina M.A., Gromnackiy N.I., Spasskiy A.A., Kayushnikov A.B., Ledovskiy S.M., Markina T.N. Features of the functional state of patients with acute coronary pathology and the influence on them of the level of physical rehabilitation at the discharge moment. *Nauchnyye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya.* 2018; 41(3): 400-409 (in Russ.)]
7. Пименов Ю.С., Юрикова М.В., Данилова В.Н. Исследование терапевтической эффективности эфирных масел в коррекции психоэмоционального напряжения у больных с хронической болью в нижней части спины. *Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье.* 2013;3: 27-30 [Pimenov Yu.S., Yurikova M.V., Danilova V.N. Issledovaniye terapevticheskoy effektivnosti efirnykh masel v korrektsii psikhoeotsional'nogo napryazheniya u bol'nykh s khronicheskoy bol'yu v nizhney chasti spiny. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ": reabilitatsiya, vrach i zdorov'ye.* 2013; 3: 27-30 (in Russ.)]
 8. Пономаренко И.В., Сукманова И.А. Традиционные факторы риска и генные мутации тромбоза, ассоциированные с острым коронарным синдромом у пациентов молодого возраста. *Кардиология.* 2019; 59(1S): 19-24. DOI: 10.18087/cardio.2602 [Ponomarenko I.V., Sukmanova I.A. Thrombosis risk factors and gene mutations in young age patients with acute coronary syndrome. *Kardiologiya.* 2019;59(1S): 19-24 (in Russ.)]
 9. Савченко Е.С., Назаров Р.Н., Апчел А.В., Патрушев А.В., Павлова Н.В. Коррекция психовегетативных расстройств в процессе комплексного лечения больных хроническими дерматозами. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2012; 3(39): 107-111 [Savchenko E.S., Nazarov R.N., Patrushev A.V., Apchel A.V., Pavlova N.V. Correction of psychoautonomic disorders in the course of complex treatment of patients with chronic dermatoses. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii.* 2012; 3(39): 107-111 (in Russ.)]
 10. Сараев И.А., Васильева Д.А. Диагностическая значимость организации системного гомеокинеза при остром коронарном синдроме. *Современные проблемы науки и образования.* 2018; 1: 59 [Saraev I.A., Vasileva D.A. Diagnostic significance of organization of systemic homeokinesis in acute coronary syndrome. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018; 1: 59 (in Russ.)]
 11. Смирнов Ю.А., Смирнов К.Ю., Жаров М.В., Свистуленко В.А., авторы, Смирнов Ю.А., Смирнов К.Ю., Жаров М.В., Свистуленко В.А., патентообладатели. *Динамическое наблюдение и прогноз изменения функционального состояния пациента: свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2003611173.* 20 мая 2003 г. [Smirnov Yu.A., Smirnov K.Yu., Zharov M.V., Svistulenko V.A., inventors, Smirnov Yu.A., Smirnov K. Yu., Zharov M.V., Svistulenko V.A., assignees. *Dynamic observation and prediction of a change in the functional state of a patient: certificate of registration of a computer program.* Russian Federation patent RU 2003611173 2003 May 20 (in Russ.)]
 12. Смирнов К.Ю., Смирнов Ю.А. *Разработка и исследование методов математического моделирования и анализа биоэлектрических сигналов.* Санкт-Петербург: издательство неизвестно, 2001. 43 с. [Smirnov K.Yu., Smirnov Yu.A. *Development and research of methods for mathematical modeling and analysis of bioelectric signals.* Saint-Petersburg: publisher unknown, 2001. 43 p. (in Russ.)]
 13. Чудакова Е.А., Галяутдинов Г.С. Диастолическая дисфункция миокарда, особенности ремоделирования сердца у больных с острым коронарным синдромом и постинфарктным кардиосклерозом. *Практическая медицина.* 2011; 4(52): 93-96 [Chudakova E.A., Galyautdinov G.S. Diastolic myocardial dysfunction, remodeling the heart in patients with acute coronary syndromes and postinfarction cardiosclerosis. *Prakticheskaya meditsina.* 2011; 4(52): 93-96 (in Russ.)]
 14. Agarwal S., Sud K., Takkar B., Menon V., Jaber W.A., Kapadia S.R. Changing Trends of Atherosclerotic Risk Factors Among Patients with Acute Myocardial Infarction and Acute Ischemic Stroke. *Am J Cardiol.* 2017; 119(10): 1532-1541. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.02.027.
 15. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci Ch., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Mattie J., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst Ch., Vranckx P., Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017; 70(12): 1082. DOI: 10.1016/j.rec.2017.11.010.
 16. Roffi M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Zamorano J.L., Badimon L., Barón-Esquivias G., Bueno H., Aboyans V., Dean V., Achenbach S., Baumgartner H., Kirchhof P., Agewall S., Carerj S., Piepoli M.F., Erol Ç., Fitzsimons D., Lip G.Y.H., Nihoyannopoulos P., Kolh P., Ponikowski P., Torbicki A., Gaemperli O., Carneiro A.V., Chilingaryan A., Weidinger F., Najafov R., Sinnaeve P.R., Terzić I., Postadzhiyan A., Miličić D., Eftychiou C., Widimsky P., Bang L., El Etriby A., Marandi T., Pieltilä M., Kedeve S., Koning R., Aladashvili A., Neumann F.J., Tsioufis K., Becker D., Guðnason T., Matetzky S., Bolognese L., Mussagaliyeva A., Beishenkulov M., Latkovskis G., Serpytis P., Pereira B., Magri C.J., Grosu A., Abir-Khalil S., Larsen A.I., Budaj A., Mimoso J.M.V., Ghinghina C., Averkov O., Nedeljkovic M.A., Studenčan M., Barrabés J.A., Held C., Rickli H., Peters R.J.G., Mourali M.S., Atalar E., Swanson N., Parkhomenko A., Halle M., Baigent C., Bugiardini R., Casselman F., Cuisset T.,

Patrono C. Рабочая группа европейского кардиологического общества (ESC). Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 21(3): 9-63 [Roffi M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Zamorano J.L., Badimon L., Barón-Esquivias G., Bueno H., Aboyans V., Dean V., Achenbach S., Baumgartner H., Kirchhof P., Agewall S., Carerj S., Piepoli M.F., Erol Ç., Fitzsimons D., Lip G.Y.H., Ni-hoyannopoulos P., Kolh P., Ponikowski P., Torbicki A., Gaemperli O., Carneiro A.V., Chilingaryan A., Weidinger F., Najafov R., Sinnaeve P.R., Terzić I., Postadzhiyan A., Miličić D., Eftychiou C., Widimsky P., Bang L., El Etriby A., Marandi T., Pietilä M., Kedeve S., Koning R., Aladashvili A., Neu-

mann F.J., Tsioufis K., Becker D., Guðnason T., Matetzky S., Bolognese L., Mussagaliyeva A., Beishenkulov M., Latkovskis G., Serpytis P., Pereira B., Magri C.J., Grosu A., Abir-Khalil S., Larsen A.I., Budaj A., Mimoso J.M.V., Ginhina C., Averkov O., Nedeljkovic M.A., Studenčan M., Barrabés J.A., Held C., Rickli H., Peters R.J.G., Mourali M.S., Atalar E., Swanson N., Parkhomenko A., Halle M., Baigent C., Bugiardini R., Casselman F., Cuisset T., Patrono C. European society of cardiology (ESC) working group. ESC guidelines for the management of patients with acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation 2015. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; 21(3): 9-63 (in Russ.)]

17. Shah N., Kelly A-M., Cox N., Wong C., Soon K. Myocardial Infarction in the "Young": Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. *Heart Lung Circ.* 2016; 25(10):955-960. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.04.015

Поступила в редакцию 09.01.2019

Подписана в печать 21.03.2019

Для цитирования: Михин В.П., Коробова В.Н., Харченко А.В., Громнацкий Н.И., Выгодин В.А. Взаимосвязь изменений показателей функционального состояния и доплер-эхокардиографии у больных острым инфарктом миокарда на фоне реабилитации. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(1):41–50. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/05.

CORRELATION OF CHANGES IN THE INDICATORS OF FUNCTIONAL STATE AND DOPPLER-ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AGAINST THE BACKGROUND OF REHABILITATION

© *Mikhin V.P.¹, Korobova V.N.¹, Kharchenko A.V.¹, Gromnatsky N.I.¹, Vygodin V.A.²*

¹ **Kursk State Medical University (KSMU)**

3, K. Marx st., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

¹ **National Medical Research Center for Preventive Medicine (NMRCPM)**

10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russian Federation

Objective. The purpose of the study was to assess the integral indicators of the functional state (FS) of the body, the parameters of central and intracardiac hemodynamics in patients with acute myocardial infarction in the process of hospital and post-hospital rehabilitation, and to study the relationships between the received data.

Materials and methods. An open, randomized study included 111 people (76 men and 35 women) aged 40 to 65 years (57.2±0.6). The study of the body FS was carried out using the Dynamic-Omega-M hardware-software complex on the 3rd, 8th, and 14th days and by the 6th and 12th months. Doppler echocardiography was performed on the 3rd and 14th days of treatment, 6 and 12 months after discharge.

Results. The obtained results allowed to establish a decrease in the values of integral indices of FS at the stages of hospital and post-hospital rehabilitation, the presence of myocardial hypertrophy, disorders of diastolic function of the heart and local contractility. Against the background of rehabilitation, positive dynamics of FS parameters and indices characterizing intracardiac hemodynamics was established. Significant correlations were established between the values of FS parameters and echocardiographic parameters and their dynamics during the study.

Conclusion. The research justified the expediency of using the integrated parameters of FS for a comprehensive assessment of the status of patients with acute myocardial infarction and as prognostic criteria for the effectiveness of rehabilitation.

Keywords: acute myocardial infarction; functional state; intracardiac hemodynamics; central hemodynamics; rehabilitation.

Mikhin Vadim P. – DM, Professor, Head of Department of Internal Diseases No 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5398-9727. E-mail: mikhinvp@yandex.ru

Korobova Viktoriya N. – Assistant of Pathophysiology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2737-3435. E-mail: viktoria.korobova@mail.ru (correspondence author)

Kharchenko Aleksandr V. – PhD in Medicine, Associate Professor of Department of Internal Diseases No 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8636-3096. E-mail: hav46@mail.ru

Gromnatsky Nikolay I. – DM, Professor, Professor of Department of Internal Diseases No 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: gromnackini@yandex.ru

Vygodin Vladimir A. – Senior Researcher of Laboratory of Medical Biostatistics, NMRCPM, Moscow, Russian Federation. E-mail: vladimirvygodin@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study protocol was approved by the Ethical Committee under Kursk state medical university (Protocol No. 9 of

09.11.2015). Each patient signed the individual consent to participate in the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Mikhin V.P. – scientific research guidance, Korobova V.N. – developing the research concept and design, data analyzing and interpreting the results, Kharchenko A.V. – conducting Doppler echocardiography, Gromnatsky N.I. – critical revision of the manuscript for important intellectual content, Vygodin V.A. – statistical data analysis.

Received 09.01.2019

Accepted 21.03.2019

For citation: Mikhin V.P., Korobova V.N., Kharchenko A.V., Gromnatsky N.I., Vygodin V.A. Correlation of changes in the indicators of functional state and Doppler-echocardiography in patients with acute myocardial infarction against the background of rehabilitation. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1): 41–50. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/05.

ВЛИЯНИЕ АНАЛОГОВ ИНДОЛИЦИДИНА НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ БАЛАНС КРЫС С ОСТРЫМ ПАРОДОНТИТОМ

© Кутепов И.В., Ляшев Ю.Д., Артюшкова Е.Б., Солин А.В., Ляшев А.Ю., Сериков В.С.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель: анализ влияния аналогов индолицидина № 7 и № 8 на прооксидантно-антиоксидантный баланс у животных с острым пародонтитом.

Материалы и методы: острый пародонтит моделировали по методу, предложенному А.И. Воложиным и С.И. Виноградской (1990). Индолицидины № 7 и № 8 крысам с пародонтитом вводили внутривентрально в дозе 500 мкг/кг ежедневно в течение 7 дней после окончания моделирования пародонтита. Животных выводили из эксперимента на 7, 14 и 21 сутки. В плазме крови традиционными методами определяли содержание малонового диальдегида и ацилгидроперекисей, а также активность каталазы и супероксиддисмутазы.

Результаты: моделирование острого пародонтита крысам Вистар сопровождается активацией перекисного окисления липидов, что проявляется накоплением малонового диальдегида и ацилгидроперекисей. Показано падение активности антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы и каталазы в крови экспериментальных животных на протяжении всего эксперимента. Применение аналогов индолицидина оказывало стимулирующее влияние на перекисное окисление липидов только в начальном периоде (7 суток) пародонтита. Также индолицидины № 7 и № 8 усиливали активность супероксиддисмутазы и каталазы.

Заключение: установлено стимулирующее влияние исследованных индолицидинов на активность антиоксидантных ферментов в плазме крови у крыс с острым пародонтитом. При сравнении эффектов аналогов индолицидина № 7 и № 8 не установлено существенных отличий их действия на прооксидантно-антиоксидантный баланс при остром пародонтите.

Ключевые слова: пародонтит; аналоги индолицидина; перекисное окисление липидов.

Кутепов Игорь Валериевич – аспирант кафедры патофизиологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2816-2787. E-mail: kutepov-iv@yandex.ru

Ляшев Юрий Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-0536-923X. E-mail: ylyashev@yandex.ru

Артюшкова Елена Борисовна – д-р биол. наук, профессор кафедры фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3777-6622. E-mail: eartyushkova@mail.ru

Солин Алексей Владимирович – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии человека, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-6277-3506. E-mail: medps@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Ляшев Андрей Юрьевич – студент, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7170-0416.

Сериков Вадим Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры стоматологии детского возраста, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-3064-0573. E-mail: vadya-stom@yandex.ru

Нарушение прооксидантно-антиоксидантного баланса, приводящее к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), рассматривается как ведущий механизм повреждения при различных заболеваниях, включая воспалительные [15]. Ранее показано, что развитие пародонтита сопровождается активацией свободнорадикального окисления и накоплением продуктов липопероксидации [10]. Поэтому изучение влияния перспективных для лечения пародонтита веществ на прооксидантно-антиоксидантный баланс представляет несомненный интерес.

В последние годы показано, что активированные нейтрофилы синтезируют биологически активные пептиды – индолицидины [1]. Установлено, что индолицидины обладают уникальным эффектом, а именно проявляют бактерицидную активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, при этом устойчивость бактерий

к действию пептидов не формируется [14]. Установлено, что синтетические индолицидины проявляют иммуномодулирующее действие [2], влияют на прооксидантно-антиоксидантный баланс, стимулируют регенерацию ожоговых ран [8, 9]. В связи с вышесказанным представляет интерес изучение эффектов аналогов индолицидина на развитие острого пародонтита.

Цель настоящего исследования – анализ влияния аналогов индолицидина № 7 и № 8 на прооксидантно-антиоксидантный баланс у животных с острым пародонтитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 80 крысах-самцах Вистар массой 180-220 г. Интактную группу составили 8 животных, остальным под хлоралгидратным наркозом моделировали ост-

рый пародонтит по методу, предложенному А.И. Воложиным и С.И. Виноградовой (1990). Местную анестезию в области нижних резцов проводили 5% раствором новокаина. Накладывали шелковую нить в виде восьмерки на резцы нижней челюсти с последующим погружением лигатуры в зубодесневой желобок и ее фиксацией дополнительными узлами [3]. Нить оставляли на 14 суток, а затем удаляли ножницами.

Исследования проводили с соблюдением положений, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к лабораторным животным (2000 г.), директивы Европейского сообщества (86/609ЕС).

Были выделены следующие группы животных: интактная (8 особей), контрольная (24 особи), опытная группа № 1 – введение индолицидина № 7 (24 особи), опытная группа № 2 – введение индолицидина № 8 (24 особи). Контрольной группе крыс в течение 7 суток после снятия нити ежедневно внутрибрюшинно вводили 0,2 мл 0,9% раствора хлорида натрия, а животным опытных групп – индолицидин № 7 или индолицидин № 8 в течение 7 суток в дозах 500 мкг/кг внутрибрюшинно в аналогичном объеме 0,9% раствора хлорида натрия (ООО «НПФ Верта», г. Санкт-Петербург). Высокая эффективность аналогов индолицидина в данной дозе подтверждена в наших предыдущих исследованиях [8, 9]. Животных выводили из эксперимента на седьмые, четырнадцатые и двадцать первые сутки после снятия нити с нижних резцов передозировкой эфирного наркоза.

В плазме крови определяли концентрации малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП), а также активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы [4, 7, 12]. Уровень АГП в образце определяли спектрофотометрически в гептановом слое при длине волны 233 нм против контрольной пробы и выражали в условных единицах. Для определения МДА проводили реакцию со смесью тиобарбитуровой и уксусной кислот, а затем после инкубации измеряли оптическую плотность при 532 нм и рассчитывали количество МДА в мкмоль/л плазмы. Активность СОД определяли спектрофотометрическим методом, основанным на определении степени торможения реакции восстановления нитросинего тетразолия. За условную единицу активности фермента принимали 50% торможение реакции восстановления нитросинего тетразолия. Активность каталазы определяли методом, основанным на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. Интенсивность окраски измеряли фотометрически

при 410 нм. Активность каталазы выражали в мкат/мл плазмы.

Статистическую обработку полученных результатов после проверки экспериментальных данных на отклонение от кривой Гауссова распределения проводили с использованием t-критерия Стьюдента и стандартного пакета MS Office Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У крыс с острым пародонтитом отмечается увеличение содержание продуктов ПОЛ в плазме крови через 7 суток после снятия нити с нижних резцов (таблица 1). Так, концентрации МДА и АГП повысились в 2,6 и 2,5 раза соответственно ($p < 0,001$). Падение активности СОД составило 26,0% ($p < 0,001$), а каталазы – на 21,4% ($p < 0,01$). На 14 сутки концентрация МДА и АГП уменьшилась по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, но по-прежнему оставалась значительно выше по сравнению с интактными животными на 70,0% и в 2,1 раза соответственно ($p < 0,001$). Активность СОД в этот период была ниже на 24,8% ($p < 0,001$), а каталазы – на 33,1% ($p < 0,001$), чем у интактных крыс. На 21 сутки содержание продуктов ПОЛ оказалось выше, чем в контрольной группе: МДА – на 29,3% ($p < 0,05$) и АГП – на 61,7% ($p < 0,001$). Активность СОД и каталазы по-прежнему оставалась ниже аналогичных значений в интактной группе на 13,2% ($p < 0,05$) и 20,2% соответственно ($p < 0,01$).

У крыс с острым пародонтитом, получавших аналоги индолицидина № 7 и № 8, содержание продуктов ПОЛ оказалось существенно выше, чем у крыс контрольной группы: МДА – на 9,1% ($p < 0,05$) и АГП – на 13,6% ($p < 0,05$) при применении индолицидина № 7, МДА – на 11,9% ($p < 0,05$) и АГП – на 18,4% ($p < 0,05$) при использовании индолицидина № 8. Активность СОД у животных, которым вводили изучаемые пептиды, выше, чем в контрольной группе: при применении пептида № 7 – на 16,2% ($p < 0,05$) и пептида № 8 – на 14,5% ($p < 0,05$). Активность каталазы существенно не отличалась у крыс контрольной группы и крыс, получавших аналоги индолицидина.

На 14 и 21 сутки отсутствовали существенные различия в содержании продуктов ПОЛ в плазме крови между животными контрольной группы и крысами, которым вводили изучаемые пептиды. Применение аналогов индолицидинов стимулировало активность антиоксидантных ферментов на этих сроках исследования.

Таблица 1
Table 1

Содержание продуктов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов в плазме крови крыс с острым пародонтитом, получавших аналоги индолицидина № 7 и № 8 (M±m)

The content of lipid peroxidation metabolites and antioxidant enzymes activity in the plasm of the rats with acute periodontitis, received the indolicidin analogues N 7 and N 8 (M±m)

Показатель Index	Срок эксперимента	Содержание малонового диальдегида в плазме мкмоль/л	Содержание ацилгидропероксидов в плазме, у. е.	Активность супероксиддисмутазы в плазме, у. е.	Активность каталазы в плазме, мкат/мл
Группа Group	Period of the experiment	Content of malonic aldehyde in the plasm, mcmol/l	Content of aylhydroperoxides in the plasm, с. u.	Superoxiddismutase activity in the plasm, с. u.	Catalase activity in the plasm, mcat/ml
Интактная группа Naïve group		15.0±0.3	6.0±0.2	24.2±0.9	25.7±0.9
Контрольная группа Control group	7 суток 7 days	39.4±1.1***	14.7±0.6***	17.9±0.6***	20.2±0.7**
	14 суток 14 days	25.5±0.8***	12.6±0.6***	18.2±0.5***	17.2±0.8***
	21 сутки 21 days	19.4±0.7*	9.7±0.6***	21.0±0.9*	20.5±0.9**
Группа с пародонтитом, получавшая аналог индолицидина № 7 в дозе 500,0 мкг/кг Group with periodontitis, received indolicidin analogue N 7 at the dose 500,0 mcg/kg	7 суток 7 days	43.0±1.0 ^x	16.7±0.6 ^x	20.8±0.6 ^x	21.0±0.7
	14 суток 14 days	27.7±0.7	13.9±0.7	24.4±0.8 ^{xxx}	23.4±0.6 ^{xxx}
	21 сутки 21 days	19.2±0.8	9.3±0.6	29.5±1.1 ^{xxx}	26.7±0.8 ^{xxx}
Группа с пародонтитом, получавшая аналог индолицидина № 8 в дозе 500,0 мкг/кг Group with periodontitis, received indolicidin analogue N 8 at the dose 500,0 mcg/kg	7 суток 7 days	44.1±1.0 ^x	17.4±0.6 ^x	20.5±0.4 ^x	20.4±0.6
	14 суток 14 days	26.7±0.7	14.4±0.7	23.7±0.8 ^{xxx}	22.6±0.7 ^{xxx}
	21 сутки 21 days	18.1±0.8	8.6±0.4	30.1±1.1 ^{xxx}	28.8±1.1 ^{xxx}

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 по сравнению с интактной группой; ^x – p<0,05; ^{xx} – p<0,01; ^{xxx} – p<0,001 по сравнению с контрольной группой.

Notes: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 compared to the naïve group; ^x – p<0,05; ^{xx} – p<0,01; ^{xxx} – p<0,001 compared to the control group.

Так, при введении индолицидина № 7 исследованные показатели на 14 сутки: СОД – на 34,1% (p<0,001) и каталазы – на 36,0% (p<0,001), на 21 сутки: СОД – на 40,5% (p<0,001), каталазы – на 30,2% (p<0,001) выше, чем у животных контрольной

группы. При использовании индолицидина № 8 на 14 сутки активность СОД увеличилась на 30,2% (p<0,001), а каталазы – на 31,4% (p<0,01). На 21 сутки у крыс, получавших пептид № 8, активность СОД была на 43,3% (p<0,001), а ката-

лазы – на 40,5% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

Полученные в работе результаты подтверждают данные литературы о повышении концентрации продуктов ПОЛ при пародонтите в плазме крови [11]. В нашем исследовании установлено, что концентрация конечных и промежуточных продуктов ПОЛ (МДА и АГП) оставалась выше, чем у интактных крыс на протяжении всего эксперимента (21 сутки). Активация ПОЛ при воспалении связана с нарушениями микроциркуляции и развитием гипоксии, а также усилением продукции свободных радикалов активированными лейкоцитами [11, 13].

В контрольной группе показано снижение активности антиоксидантных ферментов: СОД и каталазы. Подавление активности СОД связано, по-видимому, с токсическим действием избытка МДА и АГП на активность фермента при остром пародонтите, а также возможными структурными изменениями молекулы фермента, в частности ее гликилизацией [5]. Падение активности каталазы объясняется, по нашему мнению, истощением фермента при воздействии избытка свободных радикалов.

В исследовании установлено, что применение аналогов индолицидина № 7 и № 8 вызывает повышение содержания МДА и АГП в плазме крови через семь суток после снятия лигатуры. Активация ПОЛ в этот период при введении исследованных пептидов связана, по нашему мнению, с избыточной продукцией свободных радикалов активированными лейкоцитами [6, 13], количество которых значительно увеличивается у крыс, которым вводили аналоги индолицидина. По-видимому, повышение активности СОД и каталазы при введении исследованных индолицидинов объясняется стимулирующим действием пептидов на макрофаги и нейтрофилы, которые, как известно, продуцируют указанные ферменты [13].

На 14 и 21 сутки концентрация и МДА, и АГП в плазме крови в группах животных, получавших аналоги индолицидина, существенно не отличалась от аналогичных значений у контрольных крыс и была статистически достоверно ниже, чем на 7 сутки наблюдения. Падение содержания продуктов ПОЛ в этот период объясняется, по нашему мнению, восстановлением прооксидантно-антиоксидантного баланса, что подтверждается повышением активности в плазме и СОД, и каталазы.

Таким образом, применение синтетических аналогов индолицидина № 7 и № 8 вызывает повышение концентрации продуктов ПОЛ: МДА и АГП на начальном этапе развития пародонтита. В дальнейшем не установлено измене-

ния содержания продуктов ПОЛ в плазме крови под действием изучаемых индолицидинов.

Аналоги индолицидина № 7 и № 8 оказывают стимулирующее влияние на активность антиоксидантных ферментов: СОД и каталазы на протяжении всего эксперимента.

При сравнении эффектов исследуемых аналогов индолицидина не установлено особенностей их влияния на прооксидантно-антиоксидантный баланс у животных с острым пародонтитом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Кутепов И.В. – участие в разработке концепции и дизайна, выполнение экспериментов, анализ и интерпретация данных, написание рукописи статьи. Ляшев Ю.Д. – участие в разработке концепции и дизайна, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Артюшкова Е.Б. – участие в разработке концепции и дизайна, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Солин А.В. – участие в разработке концепции и дизайна, выполнение экспериментов, анализ и интерпретация данных. Ляшев А.Ю. – участие в разработке концепции и дизайна, выполнение экспериментов, анализ и интерпретация данных. Сериков В.С. – участие в разработке концепции и дизайна, выполнение экспериментов, анализ и интерпретация данных.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Источник финансирования научной работы – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Выполнение исследований разрешено Региональным этическим комитетом (протокол № 3 от 27 октября 2015 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Артамонов А.Ю., Орлов Д.С., Шамова О.В., Рыбакина Е.Г., Колодкин Н.И., Смирнова М.П. Антимикробная и гемолитическая активность структурных аналогов индолицидина. *Инфекция и иммунитет*. 2014;(5): 65. [Artamonov A.Yu., Orlov D.S., Shamova O.V., Rybakina E.G., Kolodkin N.I., Smirnova M.P. Antimicrobial and hemolytic activity of structural analogues of indolicidin. *Infektsiya i immunitet*. 2014;(5): 65. (in Russ.)]

2. Артамонов А.Ю., Шанин С.Н., Орлов Д.С., Шамова О.В., Колодкин Н.И., Рыбакина Е.Г. Иммуномодулирующая активность антимикробных пептидов индолицидина и его структурных аналогов. *Медицинская иммунология*. 2009;11(1): 101-104. [Artamonov A.Yu., Shanin S.N., Orlov D.S., Shamova O.V., Kolodkin N.I., Rybakina E.G. Immunomodulatory activity of antimicrobial peptide indolicidin and its structural. *Meditinskaya immunologiya*. 2009; 11(1): 101-104. (in Russ.)]
3. Воложин А.И., Виноградова С.И. Моделирование и лечение воспаления в пародонте. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 1990;34(6): 49-51. [Volozhin A.I., Vinogradova S.I. Modeling and treatment of periodontal inflammation. *Patol. fiziol. i eksperim. terapiya*. 1990; 34(6): 49-51. (in Russ.)]
4. Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Ельчанинова С.А., Варшавский Б.Я. Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1998;6: 10-14. [Galaktionova L.P., Molchanov A.V., El'chaninova S.A., Varshavskiy B.Ya. State of peroxidation in patients with gastric and duodenal ulcer. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 1998; 6: 10-14. (in Russ.)]
5. Зорькина А.В., Инчина В.И., Костин Я.В. Антиоксидантное действие цитохрома С в условиях пролонгированного иммобилизационного стресса. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1997;123(6): 642-644. [Zor'kina A.V., Inchina V.I., Kostin Ya.V. Antioxidant effect of cytochrome c under conditions of prolonged immobilization stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1997; 123(6): 642-644. (in Russ.)]
6. Кокряков В.Н. *Очерки о врожденном иммунитете*. Санкт-Петербург: Наука; 2006. 208 с. [Kokryakov V.N. *Essays on congenital immunity*. Saint-Petersburg: Nauka; 2006. 208 p. (in Russ.)]
7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988;1: 16-19. [Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method for determining catalase activity. *Laboratornoye delo*. 1988;1: 16-19. (in Russ.)]
8. Лазаренко В.А., Ляшев Ю.Д., Шевченко Н.И. Влияние синтетического аналога индолицидина на процессы перекисного окисления липидов при термических ожогах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 157(4): 443-445. [Lazarenko V.A., Lyashev Y.D., Shevchenko N.I. Effect of a Synthetic Indolicidin Analogue on Lipid Peroxidation in Thermal Burns. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 157(4): 443-445. (in Russ.)]
9. Лазаренко В.А., Ляшев Ю.Д., Шевченко Н.И. Влияние синтетического аналога индолицидина на репаративную регенерацию кожи при ожоговой травме. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2014; 7(4): 342-349 [Lazarenko V.A., Lyashev Yu.D., Shevchenko N.I. The effect of a synthetic analogue of indolicidin on reparative regeneration of skin in burn injury. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2014; 7(4): 342-349 (in Russ)].
10. Леонтьев В.К., Галеко-Ярошевский П.А., под ред. *Бензофуркаин в терапии хронического генерализованного пародонтита*. Краснодар: Просвещение-Юг; 2013. 142 с. [Leont'yev V.K., Galeko-Yaroshevskiy P.A., editors. *Benzofurocainum in the treatment of chronic generalized periodontitis*. Krasnodar: Prosveshcheniye-Yug; 2013. 142 p. (in Russ.)]
11. Леонтьев В.К., Фаустов Л.А., Галенко-Ярошевский П.А., Попков В.Л., Сычева Н.Л., Попков Л.В., Ордян Л.Л. *Хронический генерализованный пародонтит: клиническая и экспериментальная фармакотерапия метаболитическими корректорами*. Краснодар: Просвещение-Юг; 2012. 403 с. [Leont'yev V.K., Faustov L.A., Galenko-Yaroshevskiy P.A., Popkov V.L., Sycheva N.L., Popkov L.V., Ordyan L.L. *Chronic generalized periodontitis: clinical and experimental pharmacotherapy with metabolic correctors*. Krasnodar: Prosveshcheniye-Yug; 2012. 403 p. (in Russ.)]
12. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах больных с хроническими заболеваниями печени. *Лабораторное дело*. 1988; 11: 48-50. [Makarenko E.V. Complex determination of superoxide dismutase and glutathione reductase activity in erythrocytes of patients with chronic liver diseases. *Lab. Delo*. 1988; 11: 48-50 (in Russ.)]
13. Пинегин Б.В., Маянский А.Н. Нейтрофилы: структура и функции. *Иммунология*. 2007;28(6): 374-382. [Pinegin B.V., Mayansky A.N. Neutrophils: structure and function. *Immunologiya*. 2007; 28(6): 374-382 (in Russ.)]
14. Gordon Y.J., Romanowski E.G., McDermott A.M. A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs. *Curr Eye Res*. 2005; 30(7): 505-515. DOI: 10.1080/02713680590968637.
15. Negre-Salvayre A., Aude N., Ayala V., Basaga H., Boada J., Brenke R., Chapple S., Cohen G., Feher J., Grune T., Lengyel G., Mann G.E., Pamplona R., Poli G., Portero-Otin M., Riachi Y., Salvayre R., Sasson S., Serrano J., Shamni O., Siems W., Slow R.C., Wiswedel I., Zarkovich K., Zarkovich N. Pathological aspects of lipid peroxidation. *Free Radic. Res*. 2010; 48(10): 2747-2753.

Поступила в редакцию 20.06.2018

Подписана в печать 21.03.2019

Для цитирования: Кутепов И.В., Ляшев Ю.Д., Артюшкова Е.Б., Солин А.В., Ляшев А.Ю., Сериков В.С. Влияние аналогов индолицидина на прооксидантно-антиоксидантный баланс крыс с острым пародонтитом. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(1):51–56. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/06.

INFLUENCE OF INDOLICIDIN ANALOGUES ON THE PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN RATS WITH ACUTE PERIODONTITIS

© Kutepov I.V., Lyashev Yu.D., Artyushkova E.B., Solin A.V., Lyashev A.Yu., Serikov V.S.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx st., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective: to analyze the influence of Indolicidin analogues N7 and N8 on the prooxidant-antioxidant balance in animals with acute periodontitis.

Materials and methods. Acute periodontitis was simulated according to the method supposed by Volozhin A.I. and Vinogradova S.I. (1990). Indolicidins N 7 and N 8 were injected intraperitoneally at the dose 500 mcg/kg daily for 7 days after periodontitis modeling had been over. The animals were withdrawn from the experiment on the 7th, 14th and 21st days after periodontitis modeling. The concentration of malonic aldehyde and acylhydroperoxides, as well as the catalase and superoxide dismutase activity in plasma were determined by traditional methods.

Results. The modeling of acute periodontitis to Wistar rats is accompanied with the activation of lipid peroxidation, which manifests itself by the accumulation of malonic dialdehyde and acylhydroperoxides. The decrease in the activity of antioxidant enzymes – superoxide dismutase and catalase – was shown in the blood of experimental animals throughout the whole experiment. The administration of Indolicidin analogues stimulated the lipid peroxidation only in the beginning (7 days) of periodontitis. Indolicidins N 7 and N8 activated the action of superoxide dismutase and catalase.

Conclusion. The stimulatory influence of investigated Indolicidins on the antioxidant enzyme activity in plasma was established in rats with periodontitis. No significant differences of the activity of the investigated Indolicidin analogues on the prooxidant-antioxidant balance in acute periodontitis were established compared to Indolicidin N 7 and Indolicidin N 8 effects.

Keywords: periodontitis; analogues of Indolicidin; lipid peroxidation.

Kutepov Igor V. – Postgraduate Student of Pathophysiology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2816-2787. E-mail: kutepov-iv@yandex.ru.

Lyashev Yuri D. – DM, Professor of Pathophysiology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-0536-923X. E-mail: ylyashev@yandex.ru

Artyushkova Elena B. – DBSc, Professor of Pharmacology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3777-6622. E-mail: eartyushkova@mail.ru

Solin Alexey V. – PhD in Medicine, Associate Professor of Human Anatomy Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6277-3506. E-mail: medps@yandex.ru (correspondence author).

Lyashev Andrey Yu. – student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7170-0416.

Serikov Vadim S. – PhD in Medicine, assistant of Department of Pediatric Dentistry, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3064-0573. E-mail: vadya-stom@yandex.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The source of funding of the scientific work was provided by the Federal State-Budgeted Educational Institution of Higher Education "Kursk State Medical University" of the Ministry of Public Health of Russian Federation.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The studies were approved by the Regional Ethical Committee under KSMU (Protocol No. 3 of 27.10.2015).

AUTHORS CONTRIBUTION

Kutepov I.V. – participation in developing the research concept and design, performing the experiments, data analyzing and interpreting the results, writing the manuscript; Lyashev Yu.D. – participation in developing the research concept and design, justification of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the manuscript for publication; Artyushkova E.B. – participation in developing the research concept and design, justification of the manuscript and critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the manuscript for publication; Solin A.V. – participation in developing the research concept and design, performing the experiments, data analyzing and interpreting the results; Lyashev A.Yu. – participation in developing the research concept and design, performing the experiments, data analyzing and the results interpreting; Serikov V.S. – participation in developing the research concept and design, performing the experiments, data analyzing and the results interpreting.

Received 20.06.2018

Accepted 21.03.2019

For citation: Kutepov I.V., Lyashev Yu.D., Artyushkova E.B., Solin A.V., Lyashev A.Yu., Serikov V.S. Influence of indolicidin analogues on the prooxidant-antioxidant balance in rats with acute periodontitis. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdor'ye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1):51–56. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/06.

ВЛИЯНИЕ ФОРМАЛЬДЕГИДА НА МОРФОГЕНЕЗ ТИМУСА БЕЛЫХ КРЫС

© *Ваш И.Ю.*

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки
(ЛГМУ им. Святителя Луки)

91045, г. Луганск, Ленинский р-он, кв. 50-летия Обороны Луганска, д. 1г

Цель работы – изучение показателей морфометрии тимуса крыс неполовозрелого возраста, находившихся в условиях ингаляционного воздействия формальдегида.

Материалы и методы. Исследовано ингаляционное влияние формальдегида в концентрации 2,766 мг/м³ на строение тимуса белых крыс-самцов с начальной массой тела 40-50 г. Экспозиции формальдегида проводились в течение 1 ч/сутки ежедневно 10, 20, 30, 60 и 90 дней. Отдельно изучался морфогенез тимуса крыс, которые после 60 дней воздействия формальдегида в течение 30 дней находились в стандартных условиях вивария.

Результаты. Установлено, что ингаляционное воздействие формальдегида приводит к уменьшению органомерических параметров вилочковой железы в сравнении с контролем. У животных, которые подвергались воздействию формальдегида в течение 10 и 20 дней, средний показатель части коркового вещества был ниже данных контроля на 8,06% ($p < 0,05$) и 11,48% ($p < 0,01$) соответственно. Через 30 и 60 дней воздействия формальдегида эта разница с контрольными данными составила 13,60% ($p < 0,02$) и 13,98% ($p < 0,001$) соответственно. Уменьшение площади, занимаемой корковым веществом, привело к увеличению площади мозгового вещества.

Заключение. Ингаляционное воздействие формальдегида вызывает уменьшение площади коркового вещества тимуса, увеличение количества апоптотических тел, что проявляется картиной «звездного неба». Уменьшение выраженности изменений в тимусе животных, которые были выведены из эксперимента через 30 дней после воздействия формальдегида, свидетельствует об обратимости изменений в тимусе.

Ключевые слова: тимус; формальдегид; крыса; морфогенез; гистология.

Ваш Ирина Юрьевна – соискатель на кафедре анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, ЛГМУ им. Святителя Луки, г. Луганск. ORCID iD: 0000-0001-9289-6788. E-mail: irinavash1988@mail.ru

С интенсификацией процессов урбанизации и индустриализации возрастают масштабы производственной деятельности. Это обуславливает необходимость решения одной из актуальных проблем – улучшение состояния окружающей среды, а также обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия человека. Формальдегид (ФА) является широко распространенным загрязнителем атмосферного воздуха [4], который относится ко 2-му классу опасности наряду с сероводородом, бензолом, 1,2,4,5-тетраметилбензолом, 1,2,4-триметилбензолом, 1,2-дихлорэтаном, трихлорметаном, тетрахлорметаном, октаналем (каприловым альдегидом) и фенолом. ФА относится к промышленным химикатам, которые достаточно активно используются в строительстве, обработке древесины [25], производстве разного рода материалов, промышленных товаров и т.д. [6]. Кроме того, ФА обычно используется в качестве консерванта для некоторых пищевых продуктов [16] и косметических средств [13]. ФА также является продуктом некоторых естественных процессов, к которым относятся сторание биомассы, в том числе и при лесных пожарах [15], и облучение гуминовых

веществ солнечным светом [11]. Известно, что воздействие ФА на организм человека приводит к аллергическим заболеваниям, «синдрому больного здания» и канцерогенезу [12, 14]. Международное агентство по изучению рака (IARC) классифицирует ФА, как канцероген, способный вызывать рак носоглотки и лейкоз [10].

Таким образом, в настоящее время большое количество людей подвергаются воздействию ФА, пребывая как на открытом воздухе, так и в помещениях. Распространенность ФА в окружающей среде, серьезные последствия его воздействия на здоровье человека, а также отсутствие комплексных морфологических работ, позволяющих оценить морфогенез тимуса в условиях ингаляционного воздействия на организм данного химического агента, обуславливает актуальность настоящего исследования.

Цель представленной работы состоит в изучении показателей морфометрии тимуса крыс неполовозрелого возраста, находившихся в условиях ингаляционного воздействия формальдегида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 72 белых крысах-самцах с начальной массой тела 40-50 г в возрасте 1 месяца. Животных получали из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки». В соответствии с дизайном эксперимента животные были разделены на 2 серии. Каждая серия состояла из 6 групп (по 6 крыс в каждой). Первую серию (серия К) составили контрольные крысы. Во вторую серию (серия Ф) вошли животные, которые подвергались ингаляционному воздействию ФА в концентрации 2,766 мг/м³. Экспозиции ФА осуществлялись 1 раз в день в течение 60 минут в затравочной камере объемом 1 м³. В соответствии с количеством экспозиций животные серии Ф были разделены на группы – 1, 2, 3, 4 и 6. Крысы этих групп подвергались воздействию изучаемого фактора, соответственно, в течение 10, 20, 30, 60 и 90 дней. Кроме этого, была выделена 5 группа животных, которые получали 60 экспозиций ФА, после чего 30 дней находились в стандартных условиях вивария без влияния изучаемого фактора. Во время воздействия ФА на крыс серии Ф контрольные животные помещались на 60 минут в другую камеру, конструкция и объем которой были аналогичными таковой камеры, в которой проводились экспозиции ФА. При этом контрольные крысы не испытывали влияние ФА.

После завершения экспозиций ФА животные выводились из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Забор тимуса проводился в соответствии с общепринятыми методиками. Исследуемые органы взвешивали на весах ВЛР-200 с точностью до 1 мг. Относительный вес тимуса рассчитывали, как отношение абсолютного веса органа, выраженного в мг на 100 г веса тела крысы. Изучали размеры тимуса – длину, наибольшую ширину и наибольшую толщину. Для этого органы фотографировали с линейкой, цена деления которой – 1 мм, и затем с помощью программы «ImageJ» (версия 1.48v) проводили органометрию с точностью до 0,01 мм. После фиксации органов в 10% растворе нейтрального формалина изготавливали парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали (1) гематоксилином и эозином и (2) по Ван-Гизон [2]. Светомикроскопическое исследование и микрофотографирование проводили с помощью микроскопа Olympus BX-41. С помощью пакета программ «ImageJ» определяли абсо-

лютную и относительную (в процентах) площадь гистологического среза, занимаемую корковым и мозговым веществом. Определяли корково-мозговую индекс. Для этого подсчитывали количество клеток в (1) субкапсулярной зоне, (2) собственно корковом веществе и (3) мозговом веществе. Подсчет в каждой из перечисленных зон проводили в участках серийных срезов площадью по 2500 мкм² в шести непересекающихся полях зрения каждого среза. По этому алгоритму исследовали каждый 10-й серийный срез. Количественные данные обработаны с применением параметрического (t-критерий Стьюдента) и непараметрического (U-критерий Манна-Уитни) методов оценки достоверности отличий при помощи программы «Statistica 10». Статистически значимыми считали отличия при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тимус крыс контрольной серии представляет собой орган, состоящий из двух долей. При этом левая часть правой доли располагается кпереди по отношению к левой доле. Такое взаимоотношение между долями тимуса контрольных животных наблюдалось в большинстве случаев. В 4-х случаях определено обратное взаиморасположение, когда левая доля располагалась кпереди по отношению к правой, что составило 11,1%. Тимус уплощен в передне-заднем направлении. Продольный размер органа преобладает над поперечным. Его ширина постепенно уменьшается по направлению к верхушке. Во всех случаях тимус имел мягкую консистенцию и серовато-желтый цвет. На поверхности каждой доли определялись многочисленные более или менее выраженные борозды, что свидетельствует о дольчатом строении органа.

Вилочковая железа крыс, подвергавшихся воздействию ФА, имеет внешнее строение, сходное с таковым у животных контрольной серии. Правая доля тимуса располагалась кпереди по отношению к левой в 30 случаях из 36, что составило 83,33%. В остальных случаях левая доля располагалась кпереди по отношению к правой. Доли органа соединяются друг с другом таким образом, что верхушки каждой из них отстоят друг от друга на большем или меньшем расстоянии. Наибольший поперечный размер органа определяется в области основания органа. Продольный размер тимуса во всех случаях преобладал над поперечным. Тимус имеет

мягкую консистенцию. Цвет органа – серовато-желтый. Поверхность каждой доли несет на себе многочисленные неглубокие борозды.

У контрольных животных абсолютный вес тимуса увеличился с 216,67 мг – в 1 группе до 293,33 мг – в 6 группе. У крыс, подвергавшихся воздействию ФА, этот показатель был значительно ниже данных, полученных в соответствующих группах контроля. Относительный вес тимуса крыс под действием ФА не претерпевал значительных изменений. Лишь в 6 группе различие с контрольными показателями составило 13,99% ($p < 0,05$)

(табл. 1). Размеры тимуса крыс, находившихся в условиях воздействия ФА, уменьшаются (табл. 2).

Тимус животных контрольной серии на светооптическом уровне имеет строение типичное для крыс. У животных 1 и 2 групп серии К часть коркового вещества на гистологических препаратах составила 80,29% и 80,89% соответственно. При этом минимальные значения данного показателя в указанных группах составили 72,58% и 75,06%, а максимальные соответственно – 87,91% и 85,34% (рис. 4).

Таблица 1
Table 1

Абсолютный и относительный вес тимуса контрольных животных и крыс, подвергавшихся влиянию формальдегида
Absolute and relative weight of the thymus of control animals and rats exposed to formaldehyde

Серия Series	Группа Group	Mean	min	max	SD	t	p
Абсолютный вес, мг Absolute weight, mg							
Контроль Control	1	216.67	206.00	228.00	9.63	-	-
	2	224.17	207.00	254.00	15.66	-	-
	3	239.83	212.00	258.00	17.02	-	-
	4	263.00	247.00	281.00	11.52	-	-
	5	288.17	272.00	303.00	12.22	-	-
	6	293.33	277.00	310.00	12.86	-	-
Формальдегид Formaldehyde	1	176.83	152.00	196.00	14.82	5.52	<0.001
	2	178.17	169.00	187.00	6.88	6.59	<0.001
	3	177.33	168.00	185.00	7.00	8.32	<0.001
	4	177.00	154.00	191.00	12.92	12.17	<0.001
	5	209.33	198.00	222.00	11.45	11.53	<0.001
	6	193.17	179.00	202.00	9.75	15.20	<0.001
Относительный вес, мг/100 г Relative weight, mg/100 g							
Контроль Control	1	342.46	298.55	384.75	30.12	-	-
	2	285.89	258.82	352.78	35.27	-	-
	3	265.13	232.97	277.17	16.26	-	-
	4	167.64	157.32	175.51	7.86	-	-
	5	145.16	130.56	157.81	10.83	-	-
	6	142.95	133.94	158.16	10.08	-	-
Формальдегид Formaldehyde	1	338.66	330.19	356.36	9.73	0.29	>0.05
	2	289.60	260.00	308.33	19.45	0.23	>0.05
	3	260.47	236.62	273.85	13.43	0.54	>0.05
	4	154.31	130.51	169.03	14.80	1.95	>0.05
	5	139.76	120.61	150.69	12.90	0.78	>0.05
	6	122.95	114.01	132.03	6.59	4.07	<0.05

Примечание (здесь в табл. 2, 3): Mean – среднее значение; min – минимальное значение; max – максимальное значение; SD – стандартное отклонение; t – значение критерия Стьюдента; p – уровень значимости.

Note (here in tables 2, 3): min – the minimum value; max – maximum value; SD – standard deviation; t – the value of Student's criterion; p – level of statistical significance.

Размеры тимуса (мм) контрольных животных и крыс, подвергавшихся влиянию формальдегида
Thymus size (mm) of control animals and rats exposed to formaldehyde

Серия Series	Группа Group	Mean	min	max	SD	p
Длина, мм Length, mm						
Контроль Control	1	16.23	15.74	16.82	0.46	-
	2	16.71	16.05	17.64	0.59	-
	3	17.08	16.83	17.47	0.24	-
	4	17.42	16.82	17.86	0.45	-
	5	17.35	16.90	18.38	0.53	-
	6	17.84	16.23	19.82	1.34	-
Формальдегид Formaldehyde	1	14.86	13.33	15.85	0.93	<0.01
	2	14.64	13.25	15.78	0.93	<0.001
	3	14.77	13.90	15.38	0.57	<0.001
	4	14.72	13.82	15.38	0.60	<0.001
	5	15.22	13.70	16.80	1.03	<0.002
	6	14.61	13.77	15.54	0.59	<0.001
Ширина, мм Width, mm						
Контроль Control	1	9.87	9.23	10.52	0.42	-
	2	10.05	9.62	10.26	0.25	-
	3	10.37	9.73	10.62	0.37	-
	4	10.24	9.81	10.79	0.37	-
	5	10.45	10.07	10.96	0.36	-
	6	10.65	10.11	11.44	0.55	-
Формальдегид Formaldehyde	1	9.42	8.75	10.07	0.46	>0.05
	2	9.39	8.75	9.95	0.43	<0.01
	3	9.50	8.94	10.05	0.48	<0.01
	4	9.08	8.53	9.93	0.53	<0.01
	5	9.45	9.21	10.09	0.33	<0.001
	6	9.61	9.26	10.22	0.38	<0.01
Толщина, мм Depth, mm						
Контроль Control	1	2.15	1.95	2.34	0.15	-
	2	2.27	2.11	2.42	0.11	-
	3	2.42	2.17	2.61	0.16	-
	4	2.63	2.42	2.94	0.20	-
	5	2.55	2.38	2.72	0.12	-
	6	2.69	2.10	3.05	0.36	-
Формальдегид Formaldehyde	1	2.03	1.90	2.14	0.10	>0.05
	2	2.21	2.02	2.39	0.14	>0.05
	3	2.31	2.01	2.47	0.16	>0.05
	4	2.45	2.26	2.55	0.11	>0.05
	5	2.41	2.12	2.61	0.16	>0.05
	6	2.46	2.24	2.66	0.15	>0.05

Таблица 3
Table 3Показатели гистоморфометрии тимуса контрольных животных и крыс,
подвергавшихся влиянию формальдегида

Parameters of thymus histomorphometry of control animals and rats exposed to formaldehyde

Серия Series	Группа Group	Mean	min	max	SD	p
Часть коркового вещества, % Part of the cortex, %						
Контроль Control	1	80.29	72.58	87.91	5.33	-
	2	80.89	75.06	85.34	4.52	-
	3	78.09	67.96	90.12	7.10	-
	4	77.24	73.57	80.74	2.89	-
	5	75.48	69.55	83.06	4.52	-
	6	74.15	70.16	80.65	3.96	-
Формальдегид Formaldehyde	1	73.82	67.42	79.77	4.65	<0.05
	2	71.60	62.30	76.56	5.08	<0.01
	3	67.47	61.62	72.91	4.25	<0.02
	4	66.44	60.68	71.80	4.19	<0.001
	5	67.70	58.91	72.39	4.81	<0.02
	6	59.65	51.90	63.78	4.23	<0.001
Часть мозгового вещества, % Part of the medulla, %						
Контроль Control	1	19.71	12.09	27.42	5.33	-
	2	19.11	14.66	24.94	4.52	-
	3	21.91	9.88	32.04	7.10	-
	4	22.76	19.26	26.43	2.89	-
	5	24.52	16.94	30.45	4.52	-
	6	25.85	19.35	29.84	3.96	-
Формальдегид Formaldehyde	1	26.18	20.23	32.58	4.65	<0.05
	2	28.40	23.44	37.70	5.08	<0.01
	3	32.53	27.09	38.38	4.25	<0.02
	4	33.56	28.20	39.32	4.19	<0.001
	5	32.30	27.61	41.09	4.81	<0.02
	6	40.35	36.22	48.10	4.23	<0.001
Корково-мозговой индекс Cortex-medulla index						
Контроль Control	1	4.43	2.65	7.27	1.63	-
	2	4.48	3.01	5.82	1.24	-
	3	4.19	2.12	9.12	2.48	-
	4	3.45	2.78	4.19	0.56	-
	5	3.22	2.28	4.90	0.90	-
	6	2.95	2.35	4.17	0.68	-
Формальдегид Formaldehyde	1	2.92	2.07	3.94	0.71	>0.05
	2	2.60	1.65	3.27	0.57	<0.01
	3	2.12	1.61	2.69	0.41	>0.05
	4	2.02	1.54	2.55	0.38	<0.001
	5	2.15	1.43	2.62	0.42	<0.05
	6	1.50	1.08	1.76	0.24	<0.001



Рис. 1. Микрофотография тимуса крысы 4 группы, подвергавшейся воздействию формальдегида. К – корковое вещество; М – мозговое вещество; С – септа. Стрелки указывают на скопление аморфного эозинофильного вещества в мозговом веществе. Картина «звездного неба» в корковом веществе. Гематоксилин и эозин. Объектив – x10.

Fig. 1. Micrograph of rat's thymus of 4th group, exposed to formaldehyde. K – cortex; M – medulla; C – septum. Arrows show amorphous eosinophilic substance in the medulla. The picture of the "starry sky" in the cortex. Bar – 100 μm. H&E, x10.

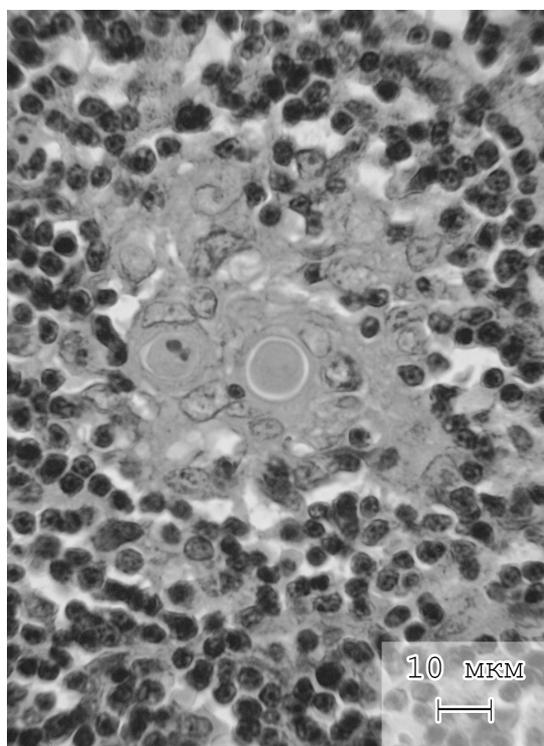


Рис. 2. Микрофотография тимуса крысы 6 группы, подвергавшейся воздействию формальдегида. Тельца Гассалья в мозговом веществе. Гематоксилин и эозин. Объектив – x100.

Fig. 2. Micrograph of rat's thymus of 6th group, exposed to formaldehyde. Hassall's corpuscles in the medulla. Bar – 10 μm. H&E, x100.

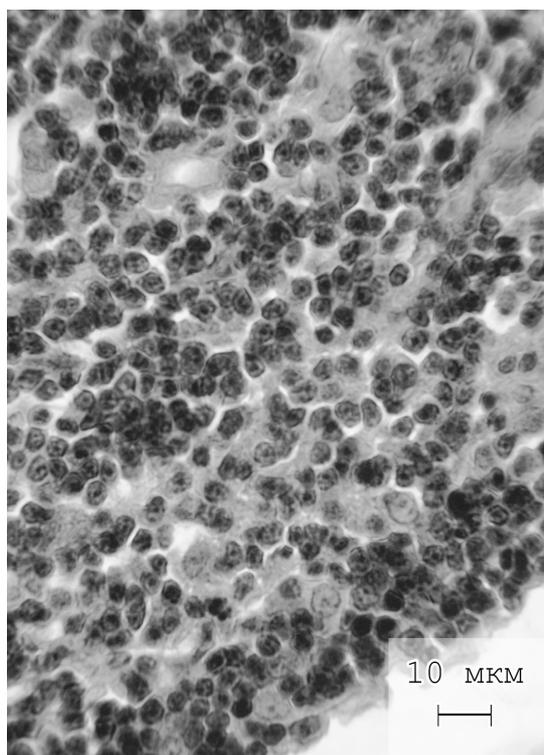


Рис. 3. Микрофотография тимуса крысы 6 группы, подвергнутой воздействию формальдегида. Снижение количества клеток коркового вещества. Гематоксилин и эозин. Объектив – x100.

Fig. 3. Micrograph of rat's thymus of 6th group, exposed to formaldehyde. Decreased cellularity of the cortex. Bar – 10 μ m. H&E. Lens – x100.

Строение тимуса животных, подвергнувшихся воздействию ФА, на светооптическом уровне в целом напоминает таковое у контрольных крыс. Капсула, покрывающая доли тимуса, посылает в толщу органа междольковые перегородки. Кортиковое и мозговое вещество хорошо выражены. На некоторых препаратах встречаются участки коры с инверсией коркового и мозгового вещества. При этом на малом увеличении видно, что площадь, которую занимает корковое вещество, значительно меньше в сравнении с контрольными данными. Количество апоптотических клеток в корковом веществе значительно возрастает, что в ряде случаев приводит к ярко выраженной картине «звездного неба» (рис. 1). Типичным признаком развивающегося апоптоза является выраженная конденсация хроматина в ядре, в окружении прозрачного ореола. Значительно чаще в сравнении с контрольными данными на препаратах встречаются крупные клетки, содержащие в своей цитоплазме разного размера базофильно окрашенные включения. Это, а также наличие большого количества апоптотических тел в их окружении, позволяет определить эти клетки, как макрофаги. Хорошо визуализируются эпителиоретикулоциты коркового вещества в окружении тимоцитов. Меньшее количество последних

позволяет обнаружить отростки эпителиоретикулоцитов на небольшом удалении от тела клеток. Количество тимических телец и их размеры, как правило, соответствовали таковым, обнаруженным у контрольных животных (рис. 2). Достаточно частой находкой в мозговом веществе вилочковой железы крыс, находившихся в условиях воздействия ФА, стало наличие скоплений аморфного эозинофильного вещества между тимоцитами (рис. 1). В мозговом веществе определяются такие структуры, как эпителиальные трубочки и тяжи. В капсуле и перегородках тимуса определяются кровеносные сосуды, в стенке которых при окрашивании пикриновой кислотой и фуксином хорошо визуализируются коллагеновые волокна. Уменьшение площади коркового вещества тимуса крыс, находившихся в условиях воздействия ФА, подтверждается данными гистоморфометрии (рис. 4).

Количество клеток в субкапсулярной и в средней части коркового вещества тимуса крыс контрольной серии оставалось приблизительно на одном уровне независимо от сроков выведения животных из эксперимента. В мозговом веществе значения этого показателя значительно ниже по сравнению с корковым. У животных 1-3 групп колебания значений данного показателя находились в

диапазоне от 110,62 до 114,55 клеток, а в 4-6 группах – от 112,41 до 117,48 клеток.

Количество клеток субкортикальной зоны тимуса крыс, находившихся в условиях влияния ФА, во всех случаях было ниже значений контроля. Но значимые различия с контрольными данными были обнаружены только у животных 3, 4 и 6 групп (рис. 3). В средних отделах коркового вещества количество клеток в условиях воздействия на организм животных ФА также снижается. Статистически значимые отличия по сравнению с контрольной группой определены только в 3 и 6 группах крыс (рис. 5). В мозговом веществе тимуса животных, находившихся в условиях влияния ФА, количество клеток было снижено в сравнении с данными контроля во всех случаях. В 1 и 2 группах крыс это снижение составило 4,69% ($p>0,05$) и 5,05% ($p>0,05$), а в 3 и 4 группах – 10,64% ($p<0,01$) и 9,31% ($p<0,05$) соответственно.

Известно, что наиболее чувствительными к действию разных токсических веществ яв-

ляются иммунокомпетентные органы, вследствие высокой активности пролиферативных процессов. Результаты данного исследования демонстрируют значительное снижение абсолютного веса тимуса крыс, находившихся в условиях воздействия ФА. Статистически значимые изменения этих показателей определены во всех группах животных. Отсутствие существенных изменений относительного веса вилочковой железы (за исключением 6 группы животных) связано с относительно пропорциональным снижением веса органа и веса тела животных. Эти данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований влияния ФА на вес тимуса мышей [26] и крыс [3]. Такие изменения, равно как и уменьшение линейных размеров органа, являются типичным следствием воздействия на организм разного рода химических агентов, тем более обладающих цитотоксическими и/или цитостатическими эффектами.

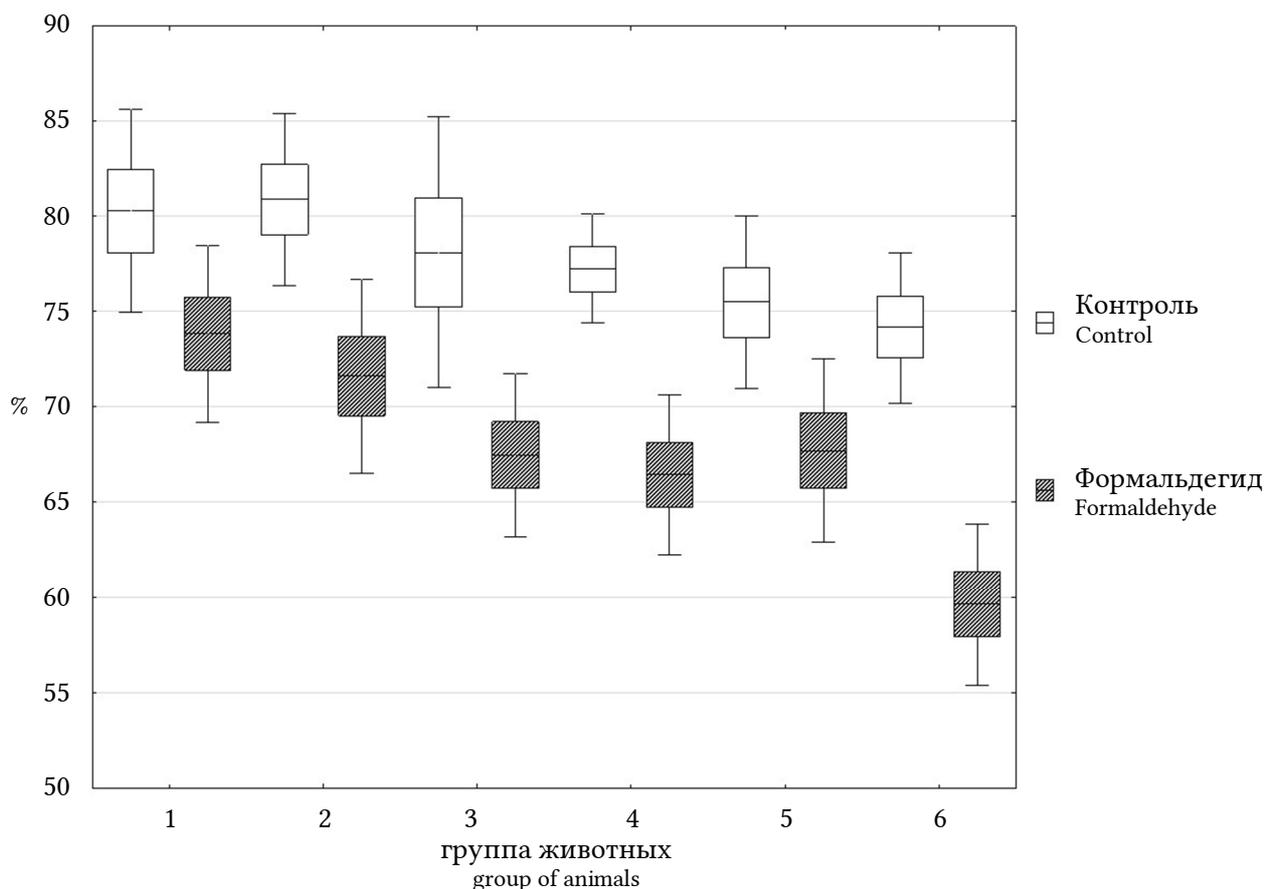


Рис. 4. Показатели части (%) коркового вещества контрольных животных и крыс, подвергавшихся влиянию формальдегида. Линия – среднее; прямоугольник – среднее \pm стандартная ошибка; отрезок – среднее \pm стандартное отклонение.

Fig. 4. Indicators of the part (%) of the cortical substance of control animals and rats exposed to formaldehyde. Line – mean; rectangle – mean \pm standard error; segment – mean \pm standard deviation.

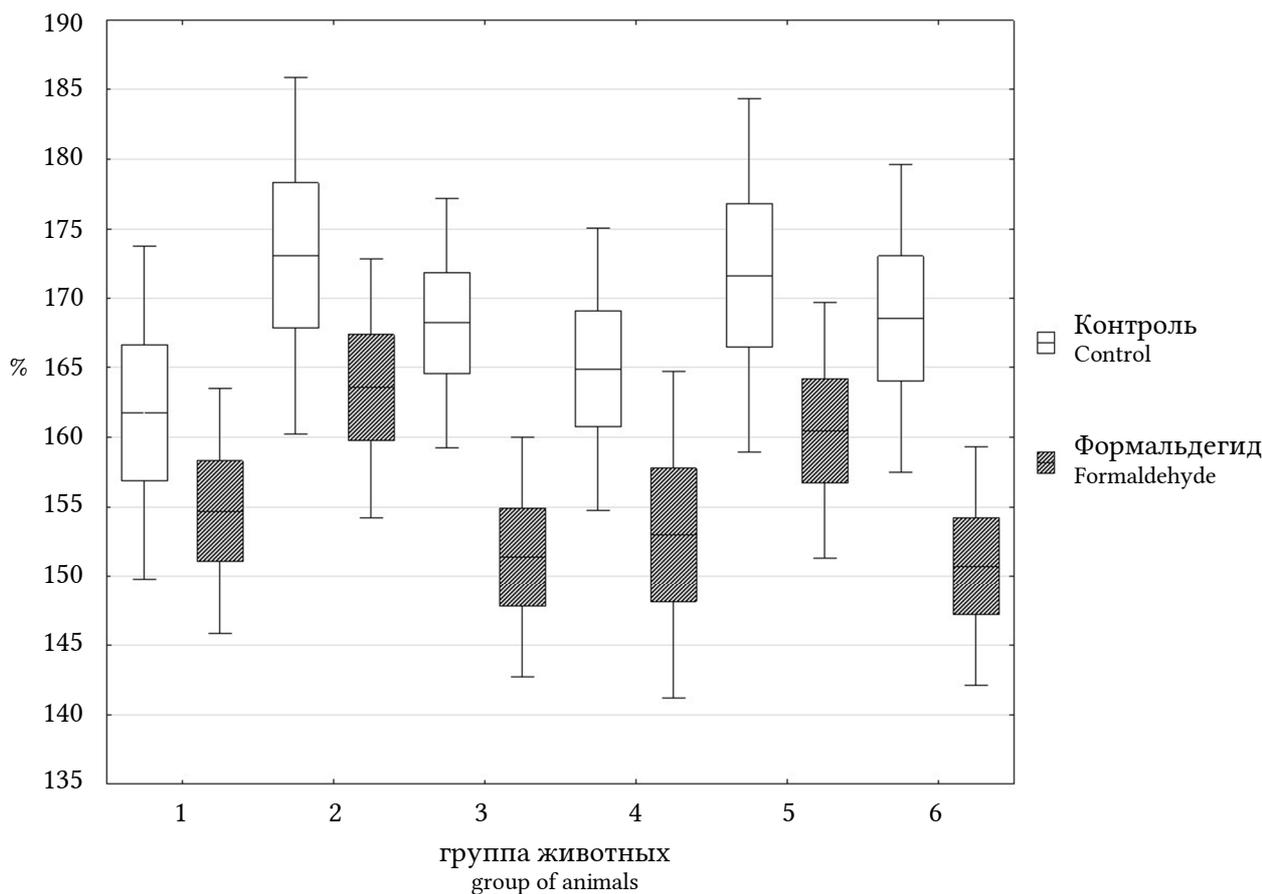


Рис. 5. Показатели количества клеток коркового вещества тимуса контрольных животных и крыс, подвергавшихся влиянию формальдегида. Линия – среднее; прямоугольник – среднее ± стандартная ошибка; отрезок – среднее ± стандартное отклонение.

Fig. 5. Indicators of the number of thymus cortical cells of control animals and rats exposed to formaldehyde. Line – mean; rectangle – mean ± standard error; segment – mean ± standard deviation.

Тимоциты коркового вещества вилочковой железы подвержены действию токсичных соединений при их непосредственном и косвенном (через высвобождение эндогенных кортикостероидов) влияниях. Вследствие этого динамику изменения гистологического строения вилочковой железы можно полагать моделью для определения иммунотоксичности разного рода ксенобиотиков. Эффекты ФА в отношении клеток тимуса ранее уже изучались [8], и способность ФА повышать частоту хромосомных aberrаций и мутаций генов следует считать подтвержденной. Последние могут быть вызваны прямым разрывом ДНК, репликацией поврежденной матрицы ДНК, ингибированием синтеза ДНК или другими механизмами. Кроме того, имеются данные о том, что ФА относится к соединениям, которые специфически ингибируют пролиферацию Т-лимфоцитов, при этом не снижая их жизнеспособность [19]. Все вышесказанное позволяет предположить причины установленной нами динамики гистоморфологических изменений вилочковой

железы животных, находившихся в условиях воздействия ФА.

Известно, что гипоталамо-гипофизарная система активно реагирует на стресс, вызванный, в том числе, и воздействием химических факторов, путем увеличения секреции кортикотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе, адренкортикотропина – в передней доле гипофиза, что приводит к увеличению продукции кортикостероидов в надпочечниках [21]. Ранее сообщалось, что введение экспериментальным животным глюкокортикоидов приводит к карипикозу тимоцитов. При этом большое количество скоплений апоптотических клеток обнаруживается в корковом веществе тимуса уже через 3-24 часа после введения указанных гормонов [17]. Таким образом, одним из вероятных механизмов влияния ФА на строение тимуса можно считать стресс-индуцированное усиление функциональной активности надпочечников крыс и связанное с этим повышение продукции глюкокортикоидов.

В настоящем исследовании четкие морфологические признаки апоптоза тимоцитов были продемонстрированы уже через 10 дней воздействия ФА. С увеличением количества экспозиций ФА изменения со стороны строения тимуса на светооптическом уровне усиливались. Значительное количество тимоцитов имело признаки конденсации хроматина. Было отмечено, что многие макрофаги поглощают апоптотические материалы и апоптотические тела, а корковое вещество тимуса имеет вид «звездного неба». Эти результаты согласуются с данными Takai et al., которые наблюдали изменения гистологической структуры тимуса, вызванные повышенным уровнем глюкокортикоидов в крови [24]. Вероятно, это было результатом активности эпителиоретикулярных клеток и макрофагов. Как показано в работе Savill et Fadok, апоптотические клетки быстро поглощаются макрофагами для предотвращения высвобождения потенциально вредных и иммуногенных внутриклеточных «материалов» из погибающих клеток, тем самым сохраняя целостность и функцию окружающих тканей [22]. Фагоциты поглощают апоптотические, а не здоровые клетки, что указывает на то, что именно апоптотические клетки представляют сигнал фагоцитам, который воспринимается последними благодаря специфическому рецептору [18]. Среди факторов, которые способствуют поглощению апоптотических тел тимическими макрофагами, в настоящее время выделяется MFG-E8 (milk fat globule-EGF-factor 8), который специфически связывается с апоптотическими клетками путем распознавания аминокислотных остатков последних [6]. Такие аминокислоты, как PS и PE, локализованы на внутренней поверхности плазматической мембраны в здоровых клетках и появляются на наружной поверхности мембраны в случае, когда клетки подвергаются апоптозу [5].

Известно, что в организме существует физиологический баланс между активными формами кислорода и системой антиоксидантной защиты, а любое изменение или нарушение этого равновесия может запустить процесс окислительного стресса. Описанная ранее [20] способность экзогенного ФА нарушать механизмы антиоксидантной защиты мембран клеток может служить еще одним из объяснений генеза полученных в нашей работе результатов.

В представленной работе показано, что прекращение ингаляционного воздействия на организм крыс ФА приводит к некоторому

уменьшению эффектов изучаемого фактора на органомерические и гистоморфометрические показатели тимуса. Это согласуется с результатами исследования Songur et al., которые отметили уменьшение или исчезновение эффектов со стороны структуры гиппокампа, вызванных ФА, через 30-60 дней после прекращения воздействия этого фактора [23].

На основании полученных в представленной работе результатов можно сделать следующие выводы.

Ингаляционное воздействие ФА на крыс приводит к замедлению роста тимуса, что проявляется в уменьшении его абсолютного веса и линейных размеров.

Выявленные изменения в строении тимуса крыс, подвергавшихся воздействию ФА, на светооптическом уровне проявляются в уменьшении площади коркового вещества и увеличении в нем количества апоптотических тел.

Уменьшение выраженности изменений в тимусе животных, которые были выведены из эксперимента через 30 дней после прекращения воздействия ФА, свидетельствует об определенной степени обратимости изменений в тимусе.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование проводилось в соответствии с правилами и рекомендациями, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Совет Европы, Страсбург, 1986), и руководству по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [1] (Н.Н. Каркищенко и др., Москва, 2010). Проведение исследования одобрено на заседании комиссии по вопросам биоэтики ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (протокол № 5 от 05.11.2018).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В., под ред. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. Москва: Профиль-2С; 2010. 358 с. [Karkishchenko N.N., Grachev S.V., editors. *Guide*

- to laboratory animals and alternative models in biomedical research. Moscow: Profil'-2S; 2010. 358 p. (in Russ.).
- Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. Москва: Мир, 1969. 646 с. [Lilli R. *Histopathological technique and practical histochemistry*. Moscow: Mir, 1969. 646 p. (in Russ.).]
 - Петушок Н.Е., Петушок В.Г., Ельчанинова М.А., Баньковский А.А., Требухина Р.В. Функциональная активность клеток крови и печени при ингаляционной интоксикации формальдегидом. *Биомедицинская химия*. 2005; 51(1): 76-80. [Petushok N.E., Petushok V.G., Yelchaninova M.A., Bankovsky A.A., Trebukhina R.V. Functional activity of blood and liver cells under formaldehyde intoxication via inhalation. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2005; 51(1): 76-80. (in Russ).]
 - Сайфутдинов Т.А., Мамадиев Р.А., Павлова К.А., Исхакова Д.Р. Анализ способов интенсификации абсорбции формальдегида в производстве формалина. *Вестник технологического университета*. 2015;18(24): 45-46. [Sayfutdinov T.A., Mamadiyev R.A., Pavlova K.A., Iskhakova D.R. Analysis of formaldehyde absorption enhancement methods in formalin production *Vestnik tekhnologicheskogo universiteta*. 2015;18(24): 45-46. (in Russ.).]
 - Blankenberg F.G., Katsikis P.D., Tait J.F., Davis R.E., Naumovski L., Ohtsuki K., Kapiwoda S., Abrams M.J., Marilyn Darkes M., Robbins R.C., Maecker H.T., Strauss H.W. In vivo detection and imaging of phosphatidylserine expression during programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(11): 6349-6354.
 - Checkoway H., Ray R.M., Lundin J.I., Astrakianakis G., Seixas N.S., Camp J.E., Wernli K.J., Fitzgibbons E.D., Li W., Feng Z., Gao D.L., Thomas D.B. Lung cancer and occupational exposures other than cotton dust and endotoxin among women textile workers in Shanghai, China. *Occup Environ Med*. 2011; 68(6): 425-429. DOI: 10.1136/oem.2010.059519.
 - Cidlowski J.A., King K.L., Evans-Storms R.B., Montague J.W., Bortner C.D., Hughes F.M. The biochemistry and molecular biology of glucocorticoid-induced apoptosis in the immune system. *Recent Prog Horm Res*. 1996; 51: 457-491
 - Costa S., Carvalho S., Costa C., Coelho P., Silva S., Santos L.S., Gaspar J.F., Porto B., Laffon B., Teixeira J.P. Increased levels of chromosomal aberrations and DNA damage in a group of workers exposed to formaldehyde. *Mutagenesis*. 2015.30(4): 463-473. DOI: 10.1093/mutage/gev002
 - Hanayama R., Tanaka M., Miwa K., Shinohara A., Iwamatsu A., Nagata S. Identification of a factor that links apoptotic cells to phagocytes. *Nature*. 2002; 417(6885): 182-187. DOI: 10.1038/417182a
 - International Agency for Research on Cancer. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 88, Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol*. Lyon: IARC; 2006. 496 p.
 - Kieber R.J., Zhou X., Mopper K. Formation of carbonyl compounds from UV-induced photodegradation of humic substances in natural waters: Fate of riverine carbon in the sea. *Limnology and Oceanography*. 1990; 35(7): 1503-1515. DOI: 10.4319/lo.1990.35.7.1503
 - Loh M.M., Levy J.I., Spengler J.D., Houseman E.A., Bennett D.H. Ranking cancer risks of organic hazardous air pollutants in the United States. *Environ Health Perspect*. 2007; 115(8): 1160-1168. DOI: 10.1289/ehp.9884.
 - Malinauskiene L., Blaziene A., Chomiciene A., Isaksson M. Formaldehyde may be found in cosmetic products even when unlabeled. *Open Med (Wars)*. 2015; 10(1): 323-328. DOI: 10.1515/med-2015-0047.
 - Marsh G.M., Youk A.O., Buchanich J.M., Erdal S., Esmen N.A. Work in the metal industry and nasopharyngeal cancer mortality among formaldehyde exposed workers. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007; 48(3): 308-319. DOI: 10.1016/j.yrtph.2007.04.006
 - Na K., Cocker D.R. Fine organic particle, formaldehyde, acetaldehyde concentrations under and after the influence of fire activity in the atmosphere of Riverside, California. *Environ Res*. 2008; 108(1): 7-14. DOI: 10.1016/j.envres.2008.04.004.
 - Nowshad F., Islam M.N., Khan M.S. Concentration and formation behavior of naturally occurring formaldehyde in foods. *Agriculture & Food Security*. 2018; 7(17): 1-8. DOI: 10.1186/s40066-018-0166-4
 - Oldenburg N.B., Evans-Storms R.B., Cidlowski J.A. In vivo resistance to glucocorticoid-induced apoptosis in rat thymocytes with normal steroid receptor function in vitro. *Endocrinology*. 1997; 138(2): 810-818. DOI: 10.1210/endo.138.2.4912
 - Platt N., da Silva R. P., Gordon S. Recognizing death: the phagocytosis of apoptotic cells. *Trends Cell Biol*. 1998; 8(9): 365-367. DOI: 10.1016/S0962-8924(98)01329-4
 - Poirier M., Fournier M., Brousseau P., Morin A. Effects of volatile aromatics, aldehydes, and phenols in tobacco smoke on viability and proliferation of mouse lymphocytes. *J Toxicol Environ Health A*. 2002; 65(19): 1437-1451. DOI: 10.1080/00984100290071342
 - Ramos C. de O., Nardeli C.R., Campos K.K.D., Pena K.B., Machado D.F., Bandeira A.C.B., Costa G.de P., Talvani A., Bezerra F.S. The exposure to formaldehyde causes renal dysfunction, inflammation and redox imbalance in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2017.69(6): 367-372. DOI: 10.1016/j.etp.2017.02.008
 - Sari D.K., Kuwahara S., Tsukamoto Y., Hori H., Kunugita N., Arashidani K., Fujimaki H., Sasaki F. Effect of prolonged exposure to low concentrations of formaldehyde on the corticotropin releasing hormone neurons in the hypothalamus and

- adrenocorticotrophic hormone cells in the pituitary gland in female mice. *Brain Res.* 2004; 1013(1): 107-716. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.03.070
22. Savill J., Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature.* 2000; 407(6805): 784-788. DOI: 10.1038/35037722
23. Songur A., Akpolat N., Kus I., Ozen O.A., Zararsiz I., Sarsilmaz M. The effects of the inhaled formaldehyde during the early postnatal period in the hippocampus of rats: A morphological and immunohistochemical study. *Neuroscience Research Communications.* 2003; 33: 168-178. DOI: 10.1002/nrc.10093
24. Takai K., Shiraishi K., Fujikawa K., Hiragino T., Konishi M., Aoki A., Suga A., Fujimoto M., Nakamura K., Naito K. Effects of glucocorticoids on rat thymus and apoptosis. *Transplant Proc.* 2000; 32(7): 2082-2085. DOI: 10.1016/S0041-1345(00)01578-5
25. Xing F., Song W., Lu Z., Zhang S. Research on Characteristics of Formaldehyde Emission of Medium Density Fiberboard Based on Chamber. *Journal of Building Materials.* 2015; 4: 688-691. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9629.2015.04.026
26. Zhang J., Sun R., Chen Y., Tan K., Wei H., Lihong Yin L., Pu Y. Small molecule metabolite biomarker candidates in urine from mice exposed to formaldehyde. *International Journal of Molecular Sciences.* 2014; 5(9): 16458-16468. DOI: 10.3390/ijms150916458

Поступила в редакцию 25.01.2019

Подписана в печать 21.03.2019

Для цитирования: Ваш И.Ю. Влияние формальдегида на морфогенез тимуса белых крыс. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019;(1):57–69. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/07.

EFFECT OF FORMALDEHYDE ON THYMUS MORPHOGENESIS OF WHITE RATS

© *Vash I.Yu.*

Saint Luka Lugansk State Medical University (Saint Luka LSMU)

1g, 50-let Oborony Luganska Sq., Leninsky district, Lugansk, 91045

Objective. The study of morphometric parameters of thymus of immature white rats exposed to inhalation of formaldehyde.

Materials and methods. It was studied the formaldehyde inhalation effects at concentration of 2.766 mg/m³ on the structure of the thymus of white male rats with an initial body weight of 40-50 g. Formaldehyde exposures were carried out for 1 h/day daily for 10, 20, 30, 60 and 90 days. We studied separately the morphogenesis of thymus of rats that after 60 days of exposure to formaldehyde for 30 days were under standard vivarium conditions.

Results. It has been established that the inhalation effect of formaldehyde leads to a decrease in the organometric parameters of the thymus gland in comparison with the control. In animals that were exposed to formaldehyde for 10 and 20 days, the average of the cortex area was lower than the control by 8.06% (p < 0.05) and 11.48% (p < 0.01), respectively. After 30 and 60 days of exposure to formaldehyde, this difference with control data was 13.60% (p < 0.02) and 13.98% (p < 0.001), respectively. A decrease in the area occupied by the cortex resulted in an increase in the area of the medulla.

Conclusion. Inhalation of formaldehyde causes a decrease in the area of the cortex of the thymus, an increase in the number of apoptotic bodies, which is manifested in the “starry sky” pattern. Reducing the severity of changes in the thymus of animals that were removed from the experiment 30 days after exposure to formaldehyde indicates that the changes in the thymus are reversible.

Keywords: thymus; formaldehyde; rat; morphogenesis; histology.

Vash Irina Yu. – Postgraduate Student at the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Saint Luka LSMU, Lugansk. ORCID iD: 0000-0001-9289-6788. E-mail: irinavash1988@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no external funding sources for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was conducted in accordance with the rules and recommendations adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 18.III.1986) and the Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research (N.N. Karkishchenko et. al, Moscow, 2010). The research was approved by the Commission on Bioethics under State In-

stitution of Lugansk Public Republic "St. Luke's Lugansk State

Medical University" (Protocol No. 5 of 05.11.2018).

Received 25.01.2019

Accepted 21.03.2019

For citation: Vash I.Yu. Effect of formaldehyde on thymus morphogenesis of white rats. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye"* = *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1):57–69. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/07.

СОСТОЯНИЕ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

© Дюкарев В.В.¹, Юдина С.М.¹, Кравчук А.Д.²

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

² Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко
(НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко)

Россия, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д. 16

Цель работы заключалась в сопоставительном анализе содержания α -дефензинов (HNP 1-3), про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и их роли в развитии системного воспалительного ответа в посттравматическом периоде у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ).

Материалы и методы. Под наблюдением было 20 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в возрасте от 18 до 78 лет (средний возраст $38,3 \pm 11,5$ лет). В первые 24 часа и через 7 суток после травмы пациентам выполнялась люмбальная пункция с забором цереброспинальной жидкости и периферической крови из центральной вены. Количественное содержание α -дефензинов в плазме крови и цереброспинальной жидкости, цитокинов в сыворотке крови и ЦСЖ определяли методом ИФА с набором для определения человеческих α -дефензинов и цитокинов.

Результаты проведенных исследований показали, что тяжелая ЧМТ сопровождается повышенной продукцией противомикробных пептидов (α -дефензинов – HNP 1-3), про- и противовоспалительных цитокинов, продукция которых в динамике развития воспалительного процесса в головном мозге имеет ряд особенностей. В первые сутки после ЧМТ в плазме крови и ЦСЖ наблюдается значительное увеличение концентрации HNP 1-3. При этом уровень в плазме крови достоверно превышает их содержание в ЦСЖ в 9,7 раза. В динамике на седьмые сутки после травмы отмечалось снижение содержания HNP 1-3 в плазме крови и ЦСЖ, более выраженное в ликворе. Между уровнем HNP 1-3 и ИЛ-1 β в плазме крови, HNP 1-3 и содержанием белка, цитозом в ликворе в 1-е сутки, а также между HNP 1-3 и противовоспалительным цитокином ИЛ-10 как в плазме крови, так и в ликворе на 7-е сутки выявлена прямая корреляционная зависимость, отражающая динамику течения воспалительного процесса в головном мозге.

Заключение. Уровень HNP 1-3 в плазме крови и ЦСЖ может служить прогностическим критерием тяжести, течения и исходов ТЧМТ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; цереброспинальная жидкость; α -дефензины (HNP 1-3); цитокины.

Дюкарев Владимир Владимирович – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения, Курская областная клиническая больница; заочный аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8533-2554. E-mail: vdukarev89@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Юдина Светлана Михайловна – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, КГМУ, г. Курск. E-mail: ksmu-immunology@mail.ru

Кравчук Александр Дмитриевич – д-р. мед. наук, профессор, зав. 9-м нейрохирургическим отделением (черепно-мозговая травма), НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, г. Москва. E-mail: kravtchouk@nsi.ru

В настоящее время травматическую болезнь головного мозга рассматривают как реакцию всего организма, включая иммунную систему, на травму ЦНС [2, 5]. Возникающие нарушения в иммунной системе при черепно-мозговой травме (ЧМТ) являются, с одной стороны, проявлением защитной реакции организма, а с другой – формированием специфического иммунного ответа на чужеродную ткань головного мозга. Показано, что исход ЧМТ обусловлен не только тяжестью первичного поражения головного мозга, но и вторичными реакциями, а именно, иммунной дисрегуляцией [1, 8, 9].

Иммунная и нервная системы организма находятся в сложном иммунорегулирующем влиянии, что привело к выделению при патологических состояниях в ЦНС и, в частности ЧМТ,

ряда иммунологических синдромов, таких как синдром вторичного иммунодефицита, ауто-иммунный и асимметрии в иммунном ответе [11, 12]. С учетом этого на современном этапе исследования сконцентрированы на изучении роли иммунных механизмов в патогенезе ЧМТ, в частности врожденного иммунитета, как первой линии защиты в развитии посттравматического воспалительного процесса в головном мозге и его исходов. В последние годы активно исследуется новый класс эффекторных молекул врожденного иммунитета противомикробных пептидов (ПМП), обладающих многофункциональными свойствами [10]. Продукция ПМП является одним из важнейших механизмов врожденного иммунитета. Катионные противомикробные пептиды (дефензины, кателицидины,

протегрины и др.) способны непосредственно вызывать гибель патогенных микроорганизмов, участвовать во врожденных и адаптивных иммунных реакциях, выполнять роль сигнальных молекул, вовлекаемых в воспаление, свертываемость крови, тканевую репарацию и другие важные процессы в организме [4, 13]. Кроме прямых антимикробных функций ПМП выполняют роль медиаторов воспаления, влияют на хемотаксис, обладают иммуномодулирующей и цитотоксической активностью. У человека наибольшую защитную функцию выполняют дефензины и кателицидины [10, 14]. При этом особое внимания заслуживают α -дефензины, основным источником которых являются нейтрофилы – клетки, осуществляющие первыми трансэндотелиальную миграцию в ткани при любом повреждении. Показано, что уровень α -дефензинов может быть надежным маркером активации нейтрофилов, а эти пептиды более длительно сохраняются в плазме крови и тканях за счет их способности сорбироваться на различных белках и клетках после гибели короткоживущих нейтрофилов [4]. Наряду с этим α -дефензины влияют на продукцию ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10, выполняющих важную роль при воспалении [6, 11]. Совокупность этих свойств позволяет рассматривать α -дефензины как мощные активаторы различных звеньев иммунной защиты, а их уровень как маркер системной активации при мониторинге течения инфекционных, воспалительных и аутоиммунных патологических процессов. В литературе приводится много сведений о роли α -дефензинов (HNP 1-3) в патогенезе различных заболеваний [6, 15], однако данные об их участии в развитии иммунного ответа при травматической болезни головного мозга отсутствуют.

С учетом этого была поставлена цель работы, заключающаяся в сопоставительном анализе содержания α -дефензинов (HNP 1-3), про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и их роли в развитии системного воспалительного ответа в посттравматическом периоде у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование было утверждено Комитетом по этике и проведению клинических исследований КГМУ (протокол № 9 от 09.11.15 г.).

Под наблюдением было 20 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в возрасте от 18 до 78 лет (средний возраст $38,3 \pm 11,5$ лет), находившихся в нейрохирургическом отделении Курской областной клинической больницы,

среди которых преобладали лица мужского пола (15 пациентов).

Критериями включения пациентов в исследование являлись: тяжелая ЧМТ, средний уровень сознания по шкале комы Глазго – $6,8 \pm 1,2$ балла. Среди наблюдаемых больных у 6 была диагностирована изолированная закрытая ЧМТ, у 6 – изолированная открытая, у 6 – сочетанная травма с открытой ЧМТ и у 2 – сочетанная закрытая ЧМТ. Средний балл по шкале исходов Глазго – $3,9 \pm 0,5$ балла. Диагностика и лечение ЧМТ проводились в соответствии с требованиями Стандарта специализированной помощи при внутричерепной травме [2, 5]. Всем больным проводилось комплексное общесоматическое, неврологическое и рентгенологическое обследование. Локализация очагов поражения подтверждена данными КТ или МРТ головного мозга, в соответствии с которыми у 5 пациентов выявлено диффузное аксональное повреждение (ДАП) без латерального дислокационного синдрома с транстенториальным смещением, у 10 – острые травматические гематомы с дислокацией более 7 мм и у 5 – множественные очаги ушиба с дислокационным синдромом до 4 мм. У всех пациентов наблюдалось массивное субарахноидальное кровоизлияние.

В первые 24 часа и через 7 суток после травмы пациентам выполнялась люмбальная пункция с забором цереброспинальной жидкости и периферической крови из центральной вены.

Количественное содержание α -дефензинов (HNP 1-3) в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ , ИЛ-10) в сыворотке крови и ЦСЖ определяли методом ИФА с набором для определения человеческих α -дефензинов (ELISAkit, NuCult biotechnology, Нидерланды) и цитокинов («Вектор-Бест, Россия»).

Для определения показателей, принимаемых за физиологическую норму, обследовано 20 здоровых лиц (средний возраст $38,3 \pm 11,5$ лет).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного комплекса Microsoft Office Excel 2007, 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

При анализе содержания α -дефензинов (HNP 1-3) в плазме крови и ЦСЖ в первые сутки после травмы выявлено их значительное повышение в обеих биологических жидкостях, но уровень HNP 1-3 в ЦСЖ был в 9,7 раза ниже, чем в плазме крови ($93261,4 \pm 8296,98$ и $9569,2 \pm 562,12$ пг/мл соответственно). Аналогичная картина отмечалась и на 7-е сутки посттравматического периода, а именно, на фоне снижения к 7-м суткам содержания HNP 1-3 как в плазме крови, так и в ЦСЖ, их уровень в ЦСЖ был в 15 раз меньше, чем в плазме крови ($63282 \pm 621,77$ и $4126,9 \pm 129,36$ пг/мл соответственно).

При этом замечено, что на 7-е сутки в сравнении с 1-ми сутками после травмы концентрация α -дефензинов в плазме крови снизилась в 1,4 раза, а в ЦСЖ – в 2,3 раза (рис. 1).

Следует заметить, что проведенное нами исследование содержания HNP 1-3 в ликворе у доноров и пациентов с ЧМТ показало отсутствие HNP 1-3 в ликворе доноров, при этом у больных с ЧМТ уровень HNP 1-3 был сопоставим с данными пациентов с бактериальными менингитами [7].

Принимая во внимание данные литературы о том, что α -дефензины, наряду с антимикробной активностью, обладают способностью взаимодействовать с системой комплемента и коагуляционного гемостаза, индуцировать синтез цитокинов, представлялось интересным сопоставить содержание α -дефензинов и цитокинов

в исследуемых биологических жидкостях в разные сроки после ЧМТ.

Проведенными ранее исследованиями нами было показано, что тяжелая черепно-мозговая травма сопровождается гиперсекрецией про- и противовоспалительных цитокинов, продукция которых в динамике развития воспалительного процесса, возникающего при травматическом поражении тканей мозга, имеет существенные особенности [3]. А именно, в первые сутки после травмы в сыворотке крови и ЦСЖ наблюдалось значительное увеличение концентрации цитокинов с про- (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ) и противовоспалительной активностью (ИЛ-10) с последующим снижением их содержания на седьмые сутки, кроме ИЛ-6 и ИЛ-8, концентрация которых увеличилась в обеих биологических жидкостях в 1,5-2 раза. При этом уровень цитокинов в ЦСЖ достоверно превышал их сывороточные значения в среднем в 1,5 раза.

Важно отметить, что с учетом данных литературы повышенная продукция провоспалительных цитокинов и, в частности, ИЛ-8 и ИЛ-6 значительно снижает функции ГЭБ, способствует привлечению гематогенных нейтрофилов в мозг и развитию гнойных осложнений. Установлено также, что ИЛ-8 играет ключевую роль в механизмах повреждения тканей при гипоксии, в том числе головного мозга [15]. С учетом этого был проведен корреляционный анализ между показателями HNP 1-3 в плазме крови и ликворе в 1-е и 7-е сутки после травмы (табл. 1), результаты которого выявили сильную прямую корреляционную связь изменения концентрации HNP 1-3 в плазме крови и ликворе.

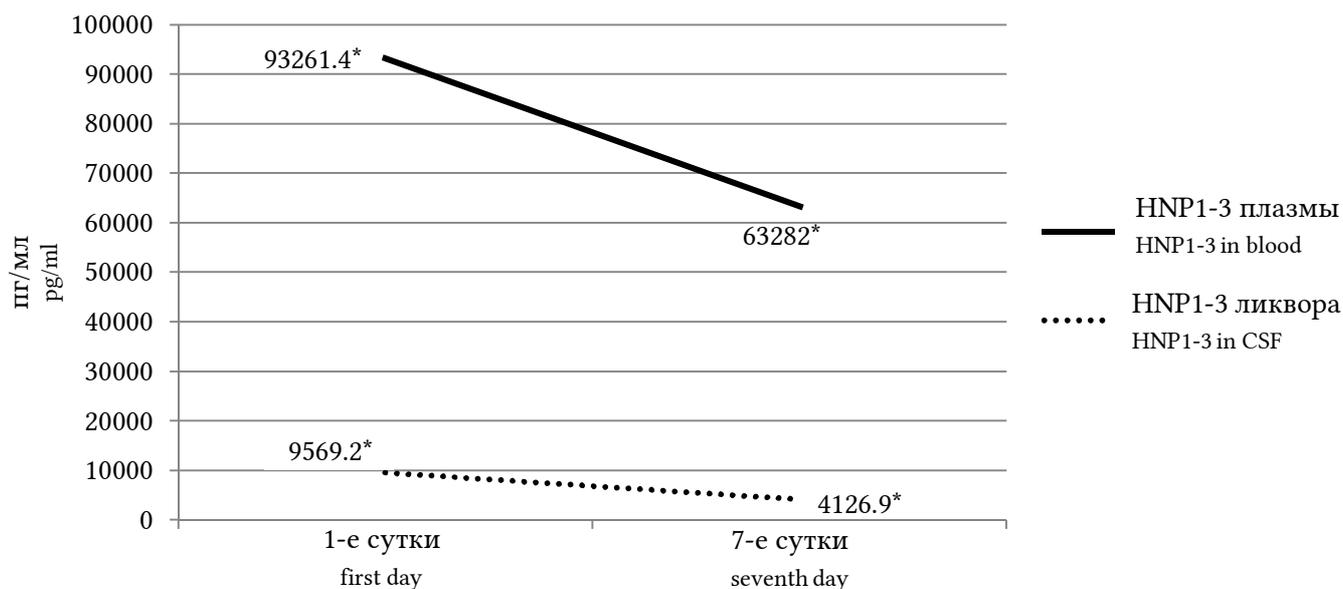


Рис. 1. Динамика содержания HNP 1-3 в плазме крови и ликворе.

Примечание: * – $p < 0.05$.

Fig. 1. Dynamics of the content of HNP 1-3 in blood plasma and cerebrospinal fluid.

Note: * – $p < 0.05$; HNP – human neutrophil peptides; CSF – cerebrospinal fluid.

Таблица 1
Table 1

Корреляционный анализ содержания HNP 1-3 в плазме крови и ликворе в 1-е и 7-е сутки
Correlation analysis of the content of HNP 1-3 in plasma and cerebrospinal fluid for the 1st and 7th day

Коэффициент корреляции Спирмена Spearman's correlation coefficient		Содержание HNP 1-3 плазмы и ликвора, пг/мл The content of HNP 1-3 in plasma and cerebrospinal fluid, pg/ml	
HNP 1-3 плазмы HNP 1-3 in blood plasma	p R	0.82 0.5*	
HNP 1-3 ликвора HNP 1-3 in CSF	p R	0.736 0.55*	

Примечание: $p > 0,5$ – связь сильная прямая; R – оценка коэффициента корреляции, * – связь достоверная.

Note: $p > 0.5$ – the link is strong straight; R – correlations coefficient evaluation, * – the link is reliable; HNP – human neutrophil peptides; CSF – cerebrospinal fluid.

Таблица 2
Table 2

Корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (p) между показателями HNP 1-3, цитокинов и общего анализа ликвора
Correlation analysis with the calculation of the Spearman's rank correlation coefficient (p) between the indicators of HNP 1-3, cytokines and general analysis of the cerebrospinal fluid

Цитокины, пг/мл Cytokines, pg/ml		HNP 1-3, пг/мл HNP 1-3, pg/ml	
		1-е сутки First day	7-е сутки Seventh day
ИЛ-1 β IL-1 β	Плазма Blood plasma	0.67*	0.22
	Ликвор CSF	-0.325	-0.343
ФНО- α TNF- α	Плазма Blood plasma	-0.155	-0.3
	Ликвор CSF	-0.373	-0.44
ИЛ-6 IL-6	Плазма Blood plasma	-0.501**	0.1
	Ликвор CSF	0.118	0.38
ИЛ-8 IL-8	Плазма Blood plasma	-0.26	-0.13
	Ликвор CSF	0.275	0.31
ИФН- γ IFN- γ	Плазма Blood plasma	-0.682**	0.14
	Ликвор CSF	-0.0136	-0.435
ИЛ-10 IL-10	Плазма Blood plasma	-0.33	0.5*
	Ликвор CSF	0.457	0.83*
Белок, г/мл Proteins, g/ml	Ликвор CSF	0.526*	0.036
Цитоз Cells	Ликвор CSF	0.513*	0.16

Примечание: * – $p > 0,5$ – связь сильная прямая, ** – $p < -0,5$ – связь сильная обратная.

Note: * – $p > 0.5$ – the link is strong straight, ** – $p < -0.5$ – the link is strong reverse; HNP – human neutrophil peptides; CSF – cerebrospinal fluid.

Кроме этого, была проанализирована корреляционная зависимость между показателями HNP 1-3, цитокинами и общего анализа ликвора (табл. 2), выявившая достоверную сильную прямую корреляционную связь между HNP 1-3 и концентрацией ИЛ-1 β в плазме крови, HNP 1-3 и содержанием белка и цитозом в ликворе в 1-е сутки. При этом сильная обратная связь наблюдалась между HNP 1-3 с ИЛ-6 и ИФН- γ в плазме крови. На 7-е сутки констатирована достоверная прямая корреляционная зависимость между HNP 1-3 и противовоспалительным цитокином ИЛ-10 как в плазме, так и в ликворе, что имеет важное значение в динамике течения воспалительного процесса в головном мозге.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что тяжелая ЧМТ сопровождается повышенной продукцией противомикробных пептидов (α -дефензинов – HNP 1-3), про- и противовоспалительных цитокинов, секреция которых в динамике развития воспалительного процесса в головном мозге имеет ряд особенностей.

В первые сутки после ЧМТ в плазме крови и ЦСЖ наблюдается значительное увеличение концентрации HNP 1-3. При этом уровень в плазме крови достоверно превышает их содержание в ЦСЖ в 9,7 раза.

В динамике на седьмые сутки после травмы отмечалось снижение содержания HNP 1-3 в плазме крови и ЦСЖ, более выраженное (в 15 раз) в ликворе.

Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем HNP 1-3 и ИЛ-1 β в плазме крови, HNP 1-3 и содержанием белка, цитозом в ликворе в 1-е сутки, а также достоверная прямая корреляционная зависимость между HNP 1-3 и противовоспалительным цитокином ИЛ-10 как в плазме крови, так и в ликворе на 7-е сутки, что отражает динамику течения воспалительного процесса в головном мозге и может служить прогностическим критерием его исходов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Данное исследование было утверждено Комитетом по этике и проведению клинических исследований КГМУ (протокол № 9 от 09.11.15 г.). От всех пациентов и/или их законных представителей было получено согласие на участие в исследовании.

1. Горбунов В.И., Ганнушкин И.В., под ред. Коновалова А.Н., Лихтермана Л.Б., Потапова А.А. *Клиническое руководство по черепно-мозговой травме*. Москва: Антидор, 2001. Том 1. 553 с. [Gorbunov V.I., Gannushkin I.V. authors, Kononov A.N., Likhberman L.B., Potapov A.A. editors. *Clinical Guide to Traumatic Brain Injury*. Moscow: Antidor, 2001. 1 vol. 553 p. (in Russ.)]
2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. *Неврология. Национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 921 с. [Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I., Gekht A.B. *Neurology. National guide*. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 921 p. (in Russ.)]
3. Дюкарев В.В., Юдина С.М., Королев А.Г. Особенности цитокинового профиля сыворотки крови и ликвора у больных с черепно-мозговой травмой. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2018;3: 27-32 [Dyukarev V.V., Yudina S.M., Korolev A.G. Features of the cytokine profile of blood serum and cerebrospinal fluid in patients with traumatic brain injury. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2018; 3: 27-32 (in Russ.)]
4. Кокряков В.Н., Ковальчук Л.В., Алешина Г.М., Шамова О.В. Катионные противомикробные пептиды как молекулярные факторы иммунитета: мультифункциональность. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006;2: 98-105 [Kokryakov V.N., Kovalchuk L.V., Aleshina G.M., Shamova O.V. Cationic antimicrobial peptides as molecular immunity factors: multi-functionality. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2006; 2: 98-105 (in Russ.)]
5. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., под ред. *Клиническое руководство по черепно-мозговой травме*. Москва: Антидор, 1998. Том 1. 540 с. [Kononov A.N., Likhberman L.B., Potapov A.A., editors. *Clinical Guide to Traumatic Brain Injury*. Moscow: Antidor, 1998. Vol. 1. 540 p. (in Russ.)]
6. Конюченко Е.А., Ульянов В.Ю., Дроздова Г.А., Норкин И.А. Корреляционный анализ содержания α -дефензинов нейтрофилов 1–3 и цитокинов в плазме крови пациентов в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60 (7): 53–55 [Koniutchenko E.A., Ulianov V.Yu., Drozdova G.A., Norkin I.A. The correlation analysis of content of α -defensins, neutrophils 1-3 and cytokines in blood plasma of patients in acute and early periods of traumatic disease of spinal cord. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 60 (7): 53-55 (in Russ.)]
7. Dressler J., Hanisch U., Kuhlisch E., Geiger K.D. Neuronal and glial apoptosis in human traumatic brain injury. *Int J Legal Med*. 2007; 121(5): 365-375. DOI: 10.1007/s00414-006-0126-6
8. Hellewell S.C., Morganti-Kossmann M.C. Guilty molecules, guilty minds? The conflicting roles of the innate immune response to traumatic brain injury. *Me-*

- diators *Inflamm.* 2012; 2012: 356494. DOI: 10.1155/2012/356494.
9. Hoge C.W., McGurk D., Thomas J.L. Mild traumatic brain injury in U.S. Soldiers returning from Iraq. *N Engl J Med.* 2008; 358(5): 453-463. DOI: 10.1056/NEJMoa072972.
10. Lehrer R.I., Lu W. α -Defensins in human innate immunity. *Immunol Rev.* 2012; 245(1): 84-112. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01082.x.
11. Loane D.J., Byrnes K.R. Role of microglia in neurotrauma. *Neurotherapeutics.* 2010; 7(4): 366-377. DOI: 10.1016/j.nurt.2010.07.002.
12. Maffei F.A., Heine R.P., Whalen M.J., Mortimer L.F., Carcillo J.A. Levels of antimicrobial molecules defensin and lactoferrin are elevated in the cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Pediatrics.* 1999. 103(5 Pt 1): 987-992. DOI: 10.1542/peds.103.5.987
13. Ramlackhansingh A.F., Brooks D.J., Greenwood R.J., Bose S.K., Turkheimer F.E., Kinnunen K.M., Gentleman S., Heckemann R.A., Gunanayagam K., Gelosa G., Sharp D.J. Inflammation after trauma: Microglial activation and traumatic brain injury. *Ann Neurol.* 2011 Sep; 70(3):374-83. DOI: 10.1002/ana.22455
14. Van Wetering S., Manesse-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; 272(5 Pt 1): L888-896. DOI: 10.1152/ajplung.1997.272.5.L888
15. Weckbach S., Neher M., Losacco J.T., Bolden A.L., Kulik L., Flierl M.A., Bell S.E., Holers V.M., Stahel P.F. Challenging the role of adaptive immunity in neurotrauma: Rag1(-/-) mice lacking mature B and T cells do not show neuroprotection after closed head injury. *J Neurotrauma.* 2012; 29(6): 1233-1242. DOI: 10.1089/neu.2011.2169
16. Woodcock T., Morganti-Kossmann M.C. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2013; 4: 18. DOI: 10.3389/fneur.2013.00018

Поступила в редакцию 18.12.2018

Подписана в печать 21.03.2019

Для цитирования: Дюкарев В.В., Юдина С.М., Кравчук А.Д. Состояние факторов врожденного иммунитета у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019;(1):70–76. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/08.

CONDITION OF INNATE IMMUNITY FACTORS IN PATIENTS WITH SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

© Dyukarev V.V.¹, Yudina S.M.¹, Kravchuk A.D.²

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx st., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

² N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery (N.N. Burdenko NSPCN)

16, 4th Tverskaya-Yamskaya st., Moscow, 125047, Russian Federation

Objective. The aim of the work was to compare the content of α -defensins (HNP 1-3), pro- and anti-inflammatory cytokines in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and their role in the development of a systemic inflammatory response in the post-traumatic period in patients with severe traumatic brain injury (TBI).

Materials and methods. Under the supervision there were 20 patients with severe traumatic brain injury aged 18 to 78 years (mean age 38.3 ± 11.5 years). In the first 24 hours and 7 days after the injury, the patients underwent lumbar puncture with cerebrospinal fluid and peripheral blood sampling from the central vein. The quantitative contents of α -defensins in plasma and cerebrospinal fluid, cytokines in serum and CSF were determined by ELISA with a kit for determining human α -defensins and cytokines.

Results. The results of the studies showed that severe head injury is accompanied by increased production of antimicrobial peptides (α -defensins – HNP 1-3), pro- and anti-inflammatory cytokines, whose products have a number of features in the dynamics of the inflammatory process in the brain. On the first day after TBI in plasma and CSF, there is a significant increase in the concentration of HNP 1-3. The level in the blood plasma significantly exceeds their content in CSF by 9.7 times. In the dynamics on the seventh day after injury there was a decrease in the content of HNP 1-3 in the blood plasma and CSF, more pronounced in the cerebrospinal fluid. Between the level of HNP 1-3 and IL-1 β in plasma, HNP 1-3 and protein content, cytosis in the cerebrospinal fluid on the 1st day, and also between HNP 1-3 and the anti-inflammatory cytokine IL-10, both in blood plasma and in the cerebrospinal fluid on the 7th day a direct correlation dependence was revealed, reflecting the dynamics of the inflammatory process in the brain.

Conclusion: The level of HNP 1-3 in plasma and CSF can serve as a prognostic criterion for the severity, course, and outcome of TBI.

Keywords: traumatic brain injury; cerebrospinal fluid; α -defensins (HNP 1-3); cytokines.

Dyukarev Vladimir V. – neurosurgeon of Neurosurgical Department, Kursk Regional Clinical Hospital; correspondence postgraduate student of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8533-2554. E-mail: vdyukarev89@mail.ru (correspondence author)

Yudina Svetlana M. – DM, Professor, Head of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: ksmu-immunology@mail.ru

Kravchuk Alexander D. – DM, Professor, Head of 9th Neurosurgical Department, N.N. Burdenko NSPCN, Moscow, Russian Federation. E-mail: kravtchouk@nsi.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the Regional Ethical Committee under KSMU (Protocol No. 9 of 09.11.2015). All patients and / or their legal representatives gave the consent to participate in the study.

Received 18.12.2018

Accepted 21.03.2019

For citation: Dyukarev V.V., Yudina S.M., Kravchuk A.D. Condition of innate immunity factors in patients with severe traumatic brain injury. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1):70–76. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/08.

ИММУНОТРОПНЫЕ, АНТИОКСИДАНТНЫЕ И РЕПАРАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ НОВОГО АНАЛОГА ТИМОГЕНА, МОДИФИЦИРОВАННОГО D-АЛАНИНОМ

© Смахтин М.Ю.¹, Бобынцев Я.И.¹, Корошвили В.Т.², Чуланова А.А.¹, Должикова И.Н.³

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

² Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева

Департамента здравоохранения города Москвы (ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ)

Россия, 129327, г. Москва, ул. Ленская, д. 15

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ)

Россия, 308015, Белгородская область, Белгород, ул. Победы, д. 85

Целью исследований было выявление эффектов нового аналога тимогена, модифицированного D-аланином с C-конца пептида и имеющего формулу $H_2N-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH$ в условиях кожных ран.

Материалы и методы. Пептид вводили один раз в сутки внутривенно, десятикратно в эквимольной тимогену (1 мкг/кг) разовой дозе 1,2 мкг/кг. Определяли фагоцитарную и кислородзависимую активности нейтрофилов крови и антиоксидантные эффекты пептида по активности супероксиддисмутазы и концентрации малонового диальдегида. Проводили гистологическое исследование кожных ран.

Результаты. Установлено, что аналог тимогена не ухудшает показатели поглотительной стадии фагоцитоза нейтрофилов крови, активности супероксиддисмутазы и количества лимфоцитов в коже по сравнению с тимогеном и сопоставимы с ним. Аналог тимогена, модифицированного D-аланином, обладает более выраженной по сравнению с тимогеном стимуляцией кислородзависимой активности нейтрофилов (НСТ-тест) и повышением количества фибробластов в коже, что свидетельствует о более выраженных иммуноотропных и репаративных эффектах этого аналога.

Заключение. Благодаря введению в молекулу тимогена с C-конца аминокислоты D-Ala (D-аланина) усиливается его стимулирующее действие на кислородзависимую функцию нейтрофилов и ранозаживляющую активность.

Ключевые слова: тимоген; аналог тимогена; $H_2N-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH$; кожные раны; функция нейтрофилов; антиоксидантная активность; репаративная регенерация кожи.

Смахтин Михаил Юрьевич – д-р. биол. наук, профессор, профессор кафедры биологической химии, КГМУ, г. Курск. E-mail: m.yu.smakhtin@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Бобынцев Ярослав Игоревич – студент, КГМУ, г. Курск.

Корошвили Вадим Теймуразович – врач-хирург, ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-1613-1203. E-mail: koroshvili2010@yandex.ru

Чуланова Анна Александровна – заочный аспирант, ассистент кафедры биологической химии, КГМУ, г. Курск.

Должикова Ирина Николаевна – канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0001-9534-2959. E-mail: ihcdaa@mail.ru

Возможность искусственного синтеза пептидных биорегуляторов сделала реальным создание новых высокоэффективных лекарственных препаратов пептидной природы, и сегодня они уже используются в клинической практике [2, 3, 8, 9].

При этом травматизм является одной из важнейших медико-социальных проблем для большинства стран мира. Кроме того, активация заживления кожных ран и других тканей может быть использована в спортивной медицине, в пожилом возрасте, когда процессы репаративной регенерации существенно снижены, и при плохо заживающих травмах. Поэтому применение регуляторных пептидов для стимуляции репаративной регенерации поврежденных тканей представляется перспективным научным направлением [8, 9].

Известно, что иммунная система непосредственно участвует в репаративной регенерации тканей и органов [1,10,14]. От активности фагоцитирующих клеток существенно зависит длительность раневого процесса [1]. В связи с этим представляется актуальным дальнейшее выявление эффектов пептидных иммуномодуляторов в условиях кожных ран. Одним из таких пептидов является тимоген, обладающий выраженными тимомиметическими иммуномодулирующими свойствами, у которого также обнаружен и ряд репаративных эффектов [6].

Учитывая то, что тимоген является дипептидом (глутамил-триптофан), и таким образом содержит только одну пептидную связь, перспективным могут быть исследования, направленные на выявление эффектов более устойчивых к действию протеаз его новых пептидных аналогов. Как известно, при воспалении актив-

ность протеолитических ферментов в крови существенно возрастает [12]. Предположительно введение D-аминокислот в молекулу пептида сможет защитить его от протеолиза, тем самым увеличив время полужизни, и соответственно пролонгировать эффекты [2, 3].

Цель исследования – выявление репаративных, иммуностропных и антиоксидантных эффектов нового аналога тимогена, модифицированного D-аланином, с целью создания синтетического ранозаживляющего средства пролонгированного действия с более высокой биологической активностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на крысах Вистар массой 180-220 грамм. Раневой процесс моделировали под хлоралгидратным наркозом. При этом полнослойные раны стандартного размера (1 см²) наносили на холке животных [1].

Новый аналог тимогена, имеющий формулу H₂N-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH, был синтезирован в НИИ химии Санкт-Петербургского государственного университета. В качестве препарата сравнения был использован тимоген H₂N-L-Glu-L-Trp-COOH, который является общедоступным фармацевтическим средством и производится фирмой МБНПК ЦИТОМЕД ЗАО (Россия). Пептиды вводили один раз в сутки парентерально (внутрибрюшинно): тимоген в рекомендованной терапевтической дозе – 1 мкг на 1 кг массы тела [6], а аналог тимогена – пептид с общей формулой (H₂N-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH вводили в эквимолярной разовой дозе – 1,2 мкг/кг. Соответствующую навеску пептида растворяли в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия и вводили животным в объеме 0,1 мл десятикратно (один раз в сутки) с интервалом в 24 часа между инъекциями. Последнее введение препаратов осуществляли за 12 часов до вывода животных из эксперимента. Крысам контрольной группы вводили изотонический раствор хлорида натрия в эквивалентном объеме в течение того же периода времени.

Иммунную функцию оценивали по активности нейтрофилов крови. Фагоцитарную активность нейтрофилов крови исследовали после их инкубации с латексом, определяя завершенность фагоцитоза, фагоцитарный индекс (ФИ – процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе), фагоцитарное число (ФЧ – среднее количество поглощенных частиц латекса на один фагоцит, абс.) в мазках, окрашенных по Романовскому. В каждой мазке просчитывали 100 нейтрофилов [11].

Для оценки активности кислородзависимых механизмов защиты в фагоцитах использовали тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) на аппарате Multiscan MC 400 (Labsystems, Финляндия), при этом в качестве стимулятора использовали зимозан [4].

Выраженность свободнорадикальных реакций и антиоксидантное действие препаратов оценивали по содержанию в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА) и активности супероксиддисмутазы (СОД) в крови. Уровень МДА проводили спектрофотометрически с использованием спектрофотометра «Ape1 330 PD» (Япония) с использованием набора реактивов для определения ТБК-активных продуктов («Агат», Россия) [13]. Активность СОД также определяли спектрофотометрически на спектрофотометре «Ape1 330 PD» (Япония) с помощью метода, основанном на определении степени торможения реакции автоокисления кверцетина. За условную единицу активности СОД принимали количество фермента, необходимое для снижения скорости окисления кверцетина на 50% [5].

Для оценки активности заживления кожных ран проводили их гистологическое исследование. Материал, взятый для исследования, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После обезвоживания и заливки в парафин изготавливали срезы толщиной 7-10 мкм, которые затем окрашивали гематоксилин-эозином. При морфометрии на световом микроскопе Leica CME в сосочковом слое кожи на 100 клеток определяли процентное соотношение лимфоцитов и фибробластов, как известно непосредственно участвующих в процессе ранозаживления [7].

Статистическую обработку материала проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 путем вычисления средней арифметической (M) и средней ошибки (m). Достоверность различий сравниваемых параметров между средними значениями контрольной группы и групп животных опытных серий определяли по расхождению границ доверительных интервалов и с помощью критерия Манна-Уитни при p<0,05 [2, 3, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в условиях кожных ран не наблюдалось достоверного повышения ФИ как при введении тимогена, так и при введении его нового аналога, модифицированного D-аланином. То есть в крови не было выявлено повышения числа нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе (таблица 1). Но при этом наблюда-

лось повышение поглотительной активности нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, о чем свидетельствовало повышение ФЧ и показателя завершенности фагоцитоза как при введении тимогена, так и при введении его аналога. Причем выраженность их эффектов была сопоставима. Но в отношении кислородзависимой активности нейтрофилов, определяемой по уровню НСТ-теста, было выявлено, что новый аналог тимогена, модифицированный D-аланином, обладает более выраженным действием по сравнению с тимогеном (таблица 1).

Известно, что многие патологические процессы в тканях сопряжены с образованием активных форм кислорода, обладающих высокой окислительной способностью. Ключевым ферментом антиоксидантной защиты является супероксиддисмутаза (СОД), катализирующая обезвреживание супероксид-анион-радикала, который является первичным свободно-радикальным продуктом, вызывающим образование других радикалов и перекисное окисление липидов клеточных мембран [5, 12].

При изучении антиоксидантной активности препаратов было выявлено сопоставимое повышение активности СОД как при введении тимогена, так и при введении его нового аналога, что свидетельствует об активации первичной антиоксидантной защиты (таблица 2). В то же время по уровню МДА в этих условиях достоверных различий выявлено не было. Возможно это связано с тем, что повышается кислородза-

висимая активность нейтрофилов крови. То есть тем самым стимулируется образование свободных радикалов, которые из нейтрофилов проникают в плазму крови и приводят к усилению окислительных реакций. Вероятно, поэтому уровень МДА, отражающий образование конечных продуктов перекисного окисления липидов, достоверно не снижается.

Также было выявлено повышение количества лимфоцитов в коже как при введении тимогена, так и при введении его изучаемого аналога (таблица 2). Вероятно, это может быть связано с их иммуностимулирующим действием в условиях пониженной иммунной функции в условиях кожных ран [1, 6].

Пептид NH₂-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH повышает число фибробластов в коже, что свидетельствует о его репаративной активности. При этом он обладает более выраженным действием по сравнению с тимогеном, для которого достоверного повышения этого показателя выявлено не было (таблица 2).

Возможно, что повышение фибробластов в коже связано с активацией иммунной функции, о чем свидетельствует увеличение лимфоцитов (вероятно и Т-хелперов), участвующих в процессах пролиферации клеток и ранозаживления [1, 10, 14]. Кроме того, повышение антибактериальной функции нейтрофилов, которые первыми из фагоцитов приходят в очаг воспаления, также сказывается на процессах ранозаживления [1].

Таблица 1

Table 1

Влияние пептида H₂N-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH на активность нейтрофилов крови крыс (M±m, n=10) при внутрибрюшинном введении в условиях кожных ран

Effects of intraperitoneally injected peptide H₂N-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH on rats' blood neutrophils (M±m, n=10) under conditions of skin wounds

№ п/п Group number	Условия опыта Investigation conditions	ФИ, % Phagocyte index, %	ФЧ, абс. Phagocyte number, absolute value	Завершенность фагоцитоза, % Phagocytosis completion, %	НСТ, ОП NBT-test, optical density
1	Контроль (NaCl) Control (NaCl)	67.1±3.8	4.53±0.43	66.2±1.5	0.22±0.015
2	Тимоген Thymogen	67.9±2.8	6.54±0.89* ¹	71.4±2.1* ¹	0.24±0.023
3	NH ₂ -L-Glu-L- Trp-D-Ala- COOH	69.6±2.5	5.7±0.54* ¹	71.9±2.3* ¹	0.29±0.009* ^{1,2}

Примечание: * – показывает достоверные отличия, p<0,05, а рядом стоящая цифра – номера групп сравнения; n – количество животных в группе.

Note: * – shows statistic differences in p<0.05, and nearby digit shows the group number, n- number of animals in the group.

Антиоксидантные и репаративные эффекты ($M \pm m$, $n=10$) пептида $\text{NH}_2\text{-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH}$ в условиях кожных ран при внутрибрюшинном введении

Antioxidant and reparative effects ($M \pm m$, $n=10$) of peptide $\text{NH}_2\text{-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH}$ in case of intraperitoneal injections in skin wounds

№ п/п Group number	Условия опыта Investigation conditions	Антиоксидантная функция Antioxidant function		Ранозаживляющая активность Activity of wound healing	
		Супероксид-дисмутаза, ус. ед. Superoxide dismutase, R.U.	МДА, мкмоль/л Malonic dialdehyde, $\mu\text{mole/L}$	Лимфоциты, % Lymphocytes, %	Фибробласты, % Fibroblasts, %
1	Контроль (NaCl) Control (NaCl)	2.22 ± 0.14	2.26 ± 0.21	20.7 ± 1.2	29.3 ± 1.2
2	Тимоген Thymogen	$2.71 \pm 0.16^{*1}$	2.04 ± 0.11	$25.4 \pm 1.6^{*1}$	29.6 ± 1.7
3	$\text{NH}_2\text{-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH}$	$2.93 \pm 0.17^{*1}$	1.98 ± 0.19	$24.6 \pm 1.4^{*1}$	$34.7 \pm 1.5^{*1,2}$

Примечание: * – показывает достоверные отличия, $p < 0,05$, а рядом стоящая цифра – номера групп сравнения; n – количество животных в группе.

Note: * – shows statistic differences in $p < 0.05$, and nearby digit shows the group number, n- number of animals in the group.

Обобщая проведенные исследования, можно говорить о повышении активности препарата по ряду показателей, при введении в его структуру D-аланина. При этом снижения активности не было выявлено ни по одному из исследуемых показателей. А повышение наблюдалось по уровню НСТ-теста, то есть по уровню кислород-зависимой активности нейтрофилов, и по числу фибробластов в коже, что свидетельствует о его более выраженной иммуностимулирующей и репаративной активности.

Таким образом, благодаря введению в молекулу тимогена с С-конца аминокислоты D-Ala (D-аланина) усиливается кислородзависимая активность нейтрофилов, а также ранозаживляющая активность, скорее всего и связанная с этим. Вероятным механизмом отмеченных изменений является повышение устойчивости молекул пептида к действию протеаз вследствие введения D-аминокислот в его состав.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование выполнено с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Исследование одобрено Региональным

этическим комитетом (протокол заседания РЭК № 1 от 25 января 2013 года).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Смахтин М.Ю. – участие в разработке концепции и дизайна, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Бобынцев Я.И. – участие в разработке концепции и дизайна, выполнение экспериментов, анализ и интерпретация данных, написание рукописи статьи. Корошвили В.Т. – участие в разработке концепции и дизайна, выполнение экспериментов, анализ и интерпретация данных. Чуланова А.А. – участие в разработке концепции и дизайна, выполнение экспериментов, анализ и интерпретация данных. Должикова И.Н. – участие в разработке концепции и дизайна, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Амирасланов Ю.А., Матасов В.М., Хотинян В.Ф. *Лечение ран в управляемой абактериальной среде*. Москва: издательство неизвестно, 1981. 157 с. [Amiraslanov Yu.A., Matasov V.M., Khotinyan V.F. *Treatment of wounds in a controlled abacterial environment*. Moscow: publisher unknown, 1981. 157 p. (in Russ.)]
2. Бобынцев И.И., Чернышова О.И., Долгинцев М.Е., Смахтин М.Ю., Белых А.Е. Влияние пептида Gly-His-Lys и его аналогов на болевую чувствительность у мышей. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015; 78(1): 13-15 [Bobyntsev I.I., Chernysheva O.I., Dolgintsev M.E., Smakhtin M.Yu., Belykh A.E. Effect of Gly-His-Lys Peptide and Its An-

- alogs on Pain Sensitivity in Mice. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2015; 78(1): 13-15 (in Russ.)]
3. Бобынцев И.И., Чернышѐва О.И., Долгинцев М.Е., Смахтин М.Ю., Белых А.Е. Исследование анксиолитических эффектов пептида Gly-His-Lys и его аналогов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 158(12): 684-687 [Bobyntsev I.I., Chernysheva O.I., Dolgintsev M.E., Smakhtin M.Y., Belykh A.E. Anxiolytic effects of Gly-His-Lys peptide and its analogs. *Bull Exp Biol Med*. 2015; 158(6):726-728. DOI: 10.1007/s10517-015-2847-3]
 4. Зинкин В.Ю., Годков М.А. Способ количественной оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; 8: 26-29 [Zinkin V.Yu., Godkov M.A. A method of quantitative evaluation of oxygen-dependent metabolism of human neutrophil granulocytes. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2004; 8: 26-29 (in Russ.)]
 5. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы медицинской химии*. 1990; 36(2): 88-91 [Kostyuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zh.V. A simple and sensitive method of determination of superoxide dismutase activity based on the reaction of quercetin oxidation. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1990; 36(2): 88-91 (in Russ.)]
 6. *Регистр лекарственных средств России (РЛС). Энциклопедия лекарств, 2004*. 2004. 11 выпуск. 1540 с. [The Register of Medicines of Russia (RLS). *Encyclopedia of Drugs, 2004*. 2004. Issue 11. 1540 p. (in Russ.)]
 7. Савостьянов Г.А. *Основы структурной гистологии. Пространственная организация эпителиев*. Санкт-Петербург: Наука, 2005. 375 с. [Savost'yanov G.A. *Basics of structural histology. Spatial organization of epithelia*. Saint-Petersburg: Nauka, 2005. 375 p. (in Russ.)]
 8. Смахтин М.Ю., Конопля А.И., Швейнов И.А. Стимуляция репаративной регенерации фактором роста клеток печени и его иммунометаболические эффекты в условиях гепатопатии, вызванной гидразином. *Вестник новых медицинских технологий*. 2003; (1): 22-23 [Smakhtin M.Yu., Konoplya A.I., Shveynov I.A. Stimulation of reparative regeneration by liver cell growth factor and its immunometabolic effects in hepatopathy caused by hydrazine. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2003; (1): 22-23 (in Russ.)]
 9. Смахтин М.Ю., Конопля А.И., Швейнов И.А. Применение пептида Gly-His-Lys в условиях хронического токсического поражения печени. *Вестник новых медицинских технологий*. 2003; (1): 37-38 [Smakhtin M.Yu., Konoplya A.I., Shveynov I.A. The use of Gly-His-Lys peptide in conditions of chronic toxic liver damage. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2003; (1): 37-38 (in Russ.)]
 10. Смахтин М.Ю., Курцева А.А., Чердаков В.Ю. Иммунорегуляторное и гепатотропное действие пептидов Gly-His-Lys, DSLET и АКТГ₄₋₁₀. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2006. 14(3-1): 223 [Smakhtin M.Yu., Kurtseva A.A., Cherdakov V.Yu. Immunoregulatory and hepatotropic effects of Gly-His-Lys, DSLET and ACTH₄₋₁₀ peptides. *Vestnik Ural'skoj meditsinskoj akademicheskoy nauki*. 2006. 14(3-1): 223 (in Russ.)]
 11. Фримель Г. *Иммунологические методы*. Москва: Медицина, 1987. 472 с. [Frimel' G. *Immunological methods*. Moscow: Meditsina, 1987. 472 p. (in Russ.)]
 12. Фурман Ю.В., Смахтин М.Ю. Некоторые функции протеолитических ферментов в норме и при патологии. *Актуальные проблемы социально-гуманитарного и научно-технического знания*. 2017; 4(13): 3-4 [Furman Yu.V., Smakhtin M.Yu. Some functions of proteolytic enzymes in normal and pathological conditions. *Aktual'nyye problemy sotsial'no-gumanitarnogo i nauchno-tekhnicheskogo znaniya*. 2017; 4(13): 3-4 (in Russ.)]
 13. Mihara M., Uchiyama M., Fukuzawa K. Thiobarbituric acid value on fuch homogenate of rat as parameter of lipid peroxidation in aging, CCl₄ intoxication and vitamin E deficiency. *Biochem Med*. 1980; 23(3):302-311.
 14. Smakhtin M.Yu., Sever'yanova L.A., Konoplya A.I., Shveinov I.A. Tripeptide Gly-His-Lys is a hepatotropic immunosuppressor. *Bull Exp Biol Med*. 2002; 133(6): 586-587.

Поступила в редакцию 04.08.2018

Подписана в печать 21.03.2019

Для цитирования: Смахтин М.Ю., Бобынцев Я.И., Корощвили В.Т., Чуланова А.А., Должикова И.Н. Иммунотропные, антиоксидантные и репаративные эффекты нового аналога тимогена, модифицированного D-аланином. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(1):77–82. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/09.

IMMUNOTROPIC, ANTIOXIDANT AND REPARATIVE EFFECTS OF A NEW THYMOGEN ANALOGUE MODIFIED WITH D-ALANINE

© Smakhtin M.Yu.¹, Bobynceva Ya.I.¹, Koroshvili V.T.², Chulanova A.A.¹, Dolzhikova I.N.³

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx st., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

A.K. Eramishancev Moscow City Clinical Hospital (A.K. Eramishancev MCCH)

15, Lenskaya st., Moscow, 129327, Russian Federation

³ Belgorod State National Research University (NRU Belsu)

85, Pobedy st., Belgorod, Belgorod region, 308015, Russian Federation

Objective. The aim of the study was the investigation of the effects of a new Thymogen analogue modified with D-alanine from the C-terminus of the peptide and having the formula $H_2N-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH$ under conditions of skin wounds.

Materials and methods. The peptide was administered once a day, parenterally (intraperitoneally) in a single dose of 1.2 μg / kg which is tenfold equimolar to Thymogen (1 μg / kg). The values of phagocytic and oxygen-dependent activities of blood neutrophils and levels of superoxide dismutase and malonic dialdehyde were detected. Also the histological investigation of skin wounds was carried out.

Results. It has been established that an analogue of Thymogen does not impair the indicators of the absorption stage of blood neutrophils phagocytosis, the activity of superoxide dismutase and the number of lymphocytes in the skin in comparison with Thymogen and those are comparable to it. The Thymogen analogue, modified with D-alanine, has a more pronounced stimulation of oxygen-dependent neutrophil activity (NBT-test) and an increase in the number of fibroblasts in the skin, indicating a more pronounced immunotropic and reparative effects of this analogue.

Conclusion. Thus, due to its introduction of the amino acid D-Ala (D-alanine) from the C-terminus into the Thymogen molecule, its stimulating effect on the oxygen-dependent function of neutrophils and wound-healing activity increases.

Keywords: Thymogen; Thymogen analogue; $H_2N-L-Glu-L-Trp-D-Ala-COOH$; skin wounds; function of neutrophils; antioxidant activity; skin reparative regeneration.

Smakhtin Mihail Yu. – DBSc, Professor, Professor of Department of Biological Chemistry, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: m.yu.smakhtin@mail.ru (correspondence author)

Bobynceva Yaroslav I. – student, KSMU, Kursk, Russian Federation.

Koroshvili Vadim T. – surgeon, A.K. Eramishancev MCCH, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1613-1203. E-mail: koroshvili2010@yandex.ru

Chulanova Anna A. – Postgraduate Student, Assistant of Department of Biological Chemistry, KSMU, Kursk, Russian Federation.

Dolzhikova Irina N. – PhD in Medicine, Assistant Professor of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, NRU Belsu, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9534-2959. E-mail: ihcdaa@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was carried out in compliance with the principles of humanity set forth in the EU Directive 86/609/EEC and the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethical Committee under Kursk state medical university (Protocol No. 1 of 25.01.2013).

AUTHORS CONTRIBUTION

Smakhtin M.Yu. – participation in developing the research concept and design, justification of the manuscript and critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the manuscript for publication; Bobynceva Ya.I. – participation in developing the research concept and design, performing the experiments, data analyzing and the results interpreting, writing the manuscript; Koroshvili V.T. – participation in developing the research concept and design, performing the experiments, data analyzing and the results interpreting; Chulanova A.A. – participation in developing the research concept and design, performing the experiments, data analyzing and the results interpreting; Dolzhikova I.N. – participation in developing the research concept and design, justification of the manuscript and critical revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the manuscript for publication.

Received 04.08.2018

Accepted 21.03.2019

For citation: Smakhtin M.Yu., Bobynceva Ya.I., Koroshvili V.T., Chulanova A.A., Dolzhikova I.N. Immunotropic, antioxidant and reparative effects of a new thymogen analogue modified with D-alanine. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1):77–82. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/09.

К ВОПРОСУ ГОМОЛОГИИ В СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КОСТЕЙ ПРОКСИМАЛЬНЫХ СЕГМЕНТОВ КОНЕЧНОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА

© Яшина И.Н.¹, Иванов А.В.¹, Клочкова С.В.²

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3;

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Россия, 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 10

Цель исследования – выявление закономерностей и различий в структурной организации плечевых и бедренных костей, связанных с функциями конечностей с учетом их принадлежности к стороне тела.

Материалы и методы. Проведена остеометрия 35 анатомических структур на 308 костях проксимальных сегментов свободных конечностей людей. С целью учета влияния соматотипа человека на размеры костных структур данные были нормализованы. За единицу измерения был принят поперечный диаметр диафиза на середине длины кости. Полученные результаты были обработаны методами факторного анализа Maximum Likelihood Factor с вращением Equamax normalized, при этом были сгенерированы четыре выборки, учитывающие принадлежность к поясу конечности и стороне тела.

Результаты. Особенности структурной организации плечевой кости явилось выделение в качестве базового структурного параметра первого уровня ширины проксимального эпифиза, для бедренной кости сагиттального диаметра головки и межвертельного расстояния. Асимметричность структурной организации костей и вертикальная дифференциация эпифизов контрлатеральных костей определены наличием нестабильных параметров. Асимметрия структурной организации бедренной кости более выражена. Нестабильных параметров проксимального эпифиза правой бедренной кости выделено 4, дистального эпифиза – 1; в структурной организации проксимального эпифиза левой бедренной кости выделен 1, дистального эпифиза – 3. Нестабильных параметров проксимального эпифиза правой плечевой кости выделено 3, дистального эпифиза – 2; в структурной организации эпифизов левой плечевой кости выделено по 6 нестабильных параметров.

Заключение. Основу структурной организации костей проксимальных сегментов конечностей человека независимо от принадлежности к поясам конечностей и стороне тела образуют анатомические образования, отвечающие за трансляцию силовых нагрузок по оси конечности. Функциональная дифференциация конечностей человека отражается в структурной организации костей асимметричной вертикальной дифференциации эпифизов плечевых и бедренных костей.

Ключевые слова: плечевая кость; бедренная кость; структурная организация; факторный анализ.

Яшина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии человека, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-6235-2309. E-mail: bik2709@rambler.ru (автор, ответственный за переписку)

Иванов Александр Викторович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2412-0475. E-mail: anatomy@mail.ru

Клочкова Светлана Валерьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии человека, Сеченовский Университет, г. Москва. ORCID iD: 0000-0003-2041-7607. E-mail: swetlana.chava@yandex.ru

Увеличение продолжительности жизни наряду с изменениями спектра двигательной активности современного человека, гиподинамия, ожирение, травмы, инфекционные заболевания и многие другие факторы, воздействующие на опорно-двигательный аппарат, приводят к возрастающей частоте развития дегенеративно-дистрофических заболеваний крупных суставов человека, которые существенно снижают качество жизни человека. Большинство дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата носят системный характер и поражают одновременно несколько суставов. При этом исследования патологии опорно-двигательного аппарата связаны с конкретными заболеваниями: поражениями тазобедренного, коленного, плечевого или локте-

вого суставов. При изучении системной организации проксимального эпифиза бедренной кости при коксартрозе [10] мы столкнулись с недостатком информации о структурной организации костей здорового человека, которая необходима для понимания причин и механизмов асимметричной дезорганизации бедренных костей при развитии дегенеративно-дистрофических заболеваний. Развитие современных технологий обработки информации открывает новые возможности для анализа данных, полученных классическими анатомическими методами исследования.

Цель настоящего исследования – выявление закономерностей и различий в структурной организации плечевых и бедренных костей, свя-

занных с функциями конечностей с учетом их принадлежности к стороне тела.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 308 мацерированных плечевых и бедренных костях людей (77 правых плечевых, 77 левых плечевых, 77 бедренных правых и 77 бедренных левых), умерших на рубеже 20-21 веков, не несущих признаков патологии костной ткани, с полным синостозированием эпифизов.

По классической методике остеометрии производились измерения гомологичных структур плечевых и бедренных костей (в таблицах 1-3 и на рисунке 1 представлено описание структур и схемы измерения углов, характеризующих стереометрию костей) с учетом принадлежности к проксимальному эпифизу, диафизу и дистальному эпифизу.

Для измерения использовались устройство для измерений длинных трубчатых костей [2], цифровой штангенциркуль и транспортир. С целью учета влияния соматотипа человека на размеры костных структур данные, полученные

в ходе остеометрии, были нормализованы. За единицу измерения был принят поперечный диаметр диафиза на середине длины кости.

Для решения поставленных задач на следующем этапе исследования применили метод факторного анализа – Maximum Likelihood Factor с вращением Equamax normalized, при этом были сгенерированы четыре выборки, учитывающие принадлежность к поясу конечности и латерализацию кости. Все требования к выборкам для проведения факторного анализа были выполнены. В качестве корреляционной матрицы использовалась матрица корреляции Спирмена. Поскольку методологически алгоритмическая схема реализации метода максимального правдоподобия включает последовательное выделение латентных факторов с объяснением наибольшей доли дисперсии исходных переменных, процесс выделения факторов был прерван на уровне отсутствия изменений в картине факторных нагрузок и их дисперсий при увеличении числа факторов. Статистически значимыми, влияющими на структуру при $p \geq 0,05$, явились факторные нагрузки со значениями в диапазоне $|0,7-1,0|$.

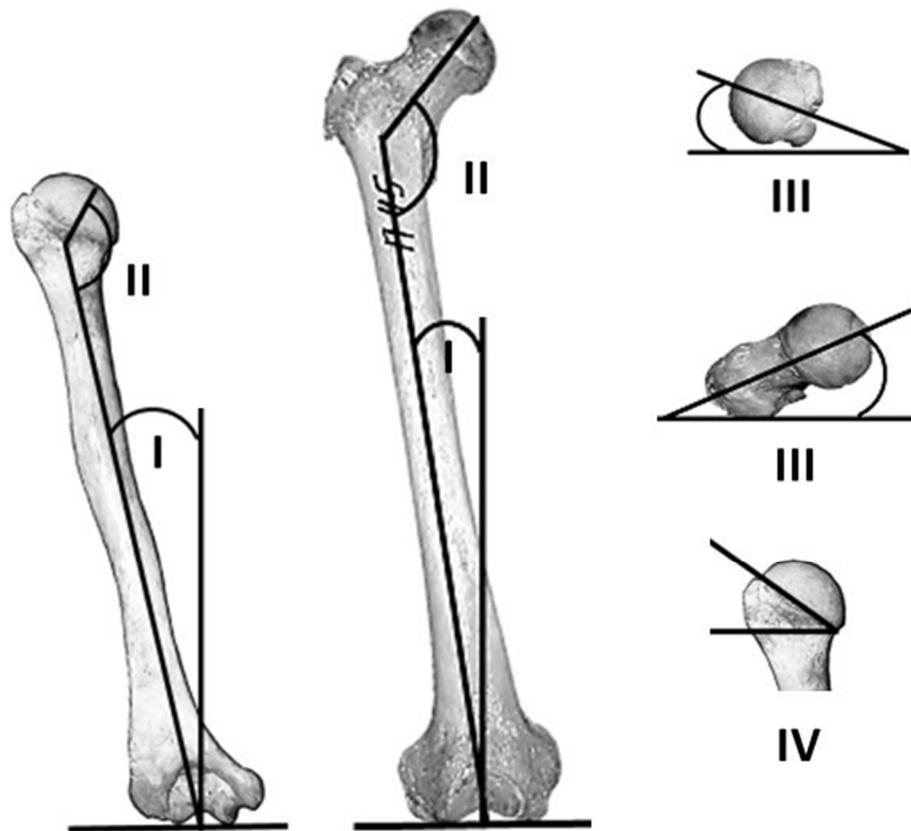


Рис. 1. Схема измерения углов, характеризующих стереометрию костей.

Примечание: I – угол наклона диафиза, II – диафизарно-шеечный угол, III – угол скрученности плечевой кости / угол анте/ретроверсии шейки бедра, IV – угол хрящевого края головки плечевой кости.

Fig. 1. The scheme of measurement of angles characterizing the stereometry of bones.

Note: I – angle of the shaft axis, II – shaft-neck angle, III – angle of torsion of humerus / angle of ante-retroversion of the femoral neck, IV – angle of the cartilaginous edge of the humerus head.

Таблица 1
Table 1Обозначение структур проксимального эпифиза плечевых и бедренных костей человека
The osteometric parameters of the proximal epiphysis structures of human humerus and femur

Номер Number	Обозначение The osteometric parameters
1	Ширина проксимального эпифиза для плечевой кости – наибольшее расстояние между головкой и большим бугром, для бедренной – наибольшее расстояние между головкой и большим вертелом. The width of the proximal epiphysis for the humerus is the greatest distance between the head and the major tubercle, for the femur is the greatest distance between the head and the major trochanter.
2	Сагиттальный диаметр головки или передне-задний размер головки, измеренный в горизонтальной плоскости. The sagittal diameter of the head or anterior-posterior head size, measured in the horizontal plane.
3	Вертикальный диаметр головки или верхне-нижний размер головки, измеренный во фронтальной плоскости. The vertical diameter of the head or top-bottom size of the head, measured in the frontal plane.
4	Сагиттальный диаметр шейки или передне-задний размер шейки, измеренный в горизонтальной плоскости. The sagittal diameter of the neck or anterior-posterior neck size, measured in the horizontal plane.
5	Вертикальный диаметр шейки. Расстояние, измеренное между максимально удаленными верхней и нижней точками шейки кости. The vertical diameter of the neck. The maximum distance between the upper and lower points of the bone neck.
6	Задняя длина шейки – расстояние между краем головки бедренной кости и серединой межвертельного гребня. The back neck length is the distance between the edge of the femoral head and the middle of the intertrochanteric crest.
7	Верхняя длина шейки бедренной кости – расстояние между основанием большого вертела и краем головки бедренной кости сверху. The upper length of the femoral neck is the distance between the base of the major trochanter and the head from above.
8	Межбугорковое расстояние – расстояние между вершинами большого и малого бугорков плечевой кости. Межвертельное расстояние – расстояние между вершинами большого и малого вертела бедренной кости. The intertubercular distance is the distance between the tops of the major and minor tubercles of the humerus. The intertrochanteric distance is the distance between the peaks of major and minor trochanters.
9	Ширина межбугорковой борозды. Внутреннее расстояние между гребнями бугорков. The width of the intertubercular groove. The internal distance between the crests of the tubercles.
10	Глубина межбугорковой борозды – расстояние между дном и касательной линией, проведенной между гребнями бугорков. The depth of the intertubercular groove is the distance between the bottom and the tangent line drawn between the crests of the tubercles.
11	Диафизарно-шеечный угол. The shaft-neck angle.
12	Угол скрученности кости или анте- (ретро-) версии шейки кости, угол отклонения оси шейки кпереди или кзади от фронтальной плоскости, проведенной по задней поверхности мыщелков. The angle of torsion of the bone or ante- (retro-) version of the bone neck, the angle of deviation of the neck axis anteriorly or posteriorly from the frontal plane drawn on the back surface of the condyles.
13	Угол хрящевого края головки с диафизом (измеренный по методу В.Г. Властовского). The angle of the cartilaginous edge of the neck with the shaft (measured according to V.G.Vlastovsky's method).

Примечание: Серым цветом обозначены ячейки структур, характерных только для одной из костей.

Note: The gray color indicates the structures that are specific to only one of the bones.

Обозначение структур диафиза плечевых и бедренных костей человека
The osteometric parameters of shaft structures of human humerus and femur

Номер Number	Обозначение The osteometric parameters
14	Наибольшая длина кости, измеренная между максимально удаленными точками на нижней поверхности медиального мыщелка и наивысшей точкой на головке. The maximum bone length measured between the most distant points on the lower surface of the medial condyle and the highest point on the head.
15	Наибольшая длина кости, измеренная между максимально удаленными точками на нижней поверхности медиального мыщелка и наивысшей точкой на большом бугре или большом вертеле. The maximum bone length, measured between the most distant points on the lower surface of the medial condyle and the highest point on a major tubercle or major trochanter.
16	Поперечный диаметр диафиза – расстояние между боковыми точками на середине длины кости во фронтальной плоскости. The transverse diameter of the shaft is the distance between the side points in the middle of the bone length in the frontal plane.
17	Сагиттальный диаметр диафиза – передне-заднее расстояние, измеренное на середине длины кости. The sagittal diameter of the shaft is the anterior-posterior distance measured in the middle of the bone length.
18	Угол наклона оси диафиза по отношению к перпендикуляру, восстановленному от горизонтальной плоскости мыщелков. The angle of the axis of the shaft with respect to the perpendicular restored from the horizontal plane of the condyles.
19	Степень изогнутости диафиза или расстояние между передней поверхностью диафиза на середине длины кости и плоскостью, проведенной между задними поверхностями головки и мыщелков, измеренное в сагиттальной плоскости. The degree of curvature of the diaphysis or the distance between the anterior surface of the diaphysis in the middle of the bone length and the plane drawn between the posterior surfaces of the head and the condyles, measured in the sagittal plane.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения картины факторных нагрузок на исследуемые параметры плечевых костей контрлатеральных конечностей человека и их дисперсии прекратились при выделении 3 факторов. Для бедренных костей – при выделении 4 факторов.

При анализе факторной структуры костей независимо от принадлежности кости к поясу конечностей и стороне тела были обнаружены постоянно присутствующие параметры. Их мы приняли в качестве стабильных базовых структурных параметров первого уровня (рисунки 2-3). Параметры, характерные для структурной организации костей, относящихся к одному поясу конечностей – либо плечевой, либо бедренной, мы рассматривали в качестве стабильных базовых структурных параметров второго уровня. Параметры, присутствующие в структуре лишь одной из костей – правой плечевой, левой плечевой, правой бедренной или левой бедренной, мы считали системно нестабильными.

В структурной организации плечевой и бедренной костей человека независимо от принадлежности к поясу конечностей и стороне тела определилась группа стабильных базовых параметров первого уровня, состоящая из вертикального диаметра головки, диаметров шейки, длины кости, ширины дистального эпифиза, сагиттального диаметра медиального гребня блока плечевой кости или медиального мыщелка бедренной кости. Данные параметры участвуют в передаче веса тела на нижележащие отделы конечности и указывают на прохождение механической оси конечностей через медиальные отделы дистального эпифиза костей [4, 8]. Трансляция веса через диафиз бедренной кости приводит к появлению его изогнутости в сагиттальной плоскости. В связи со снижением опорной роли конечности, для плечевой кости не характерно наличие выраженной изогнутости кпереди. Хотя, ряд исследователей указывают на сагиттальную вытянутость сечения диафиза кости [1]. В любом случае, параметры плечевых и бедренных костей, обеспечивающие трансляцию веса, будут являться стабильными базовыми структурообразующими параметрами первого уровня (рис. 2, 3).

Таблица 3
Table 3Обозначение структур дистального эпифиза плечевых и бедренных костей человека
The osteometric parameters of the distal epiphysis structures of human humerus and femur

Номер Number	Обозначение The osteometric parameters
20	Ширина дистального эпифиза – наибольшее расстояние между надмыщелками. The width of the distal epiphysis is the greatest distance between the epicondyles.
21	Ширина локтевой ямки плечевой кости / Ширина межмыщелковой ямки бедренной кости – внутреннее расстояние между краями ямок. The width of the ulnar fossa of humerus / The width of the intercondylar fossa of femur, it is the internal distance between the edges of the pits.
22	Высота локтевой ямки. The length of the antecubital fossa.
23	Ширина лучевой ямки. The width of the radial fossa.
24	Ширина венечной ямки. The width of the coronal fossa.
25	Ширина суставной поверхности для надколенника. The width of the articular surface for the patella.
26	Сагиттальный диаметр медиального гребня блока плечевой кости или сагиттальный размер медиального мыщелка бедренной кости. The sagittal diameter of the medial crest of the humerus trochlea or the sagittal size of the medial condyle of femur.
27	Сагиттальный диаметр латерального гребня блока плечевой кости или сагиттальный размер латерального мыщелка бедренной кости. The sagittal diameter of the lateral crest of the humerus trochlea or the sagittal size of the lateral condyle of femur.
28	Вертикальный диаметр медиального гребня блока плечевой кости. The vertical diameter of the medial crest of the humerus trochlea.
29	Вертикальный диаметр латерального гребня блока плечевой кости. The vertical diameter of the lateral crest of the humerus trochlea.
30	Ширина медиальной части суставной поверхности блока для плечевых костей. Ширина суставной поверхности медиального мыщелка для бедренных костей. The width of the medial part of the articular surface of the humerus trochlea. The width of the articular surface of the medial condyle for femur.
31	Ширина латеральной части суставной поверхности блока для плечевых костей. Ширина суставной поверхности латерального мыщелка для бедренных костей. The width of the lateral part of the articular surface of the humerus trochlea. The width of the articular surface of the lateral condyle for femur.
32	Ширина суставной поверхности головочки, ограниченная латеральным гребнем, измеренная на середине высоты передней поверхности мыщелка. The width of the articular surface of the head limited by the lateral crest, measured in the middle of the height of the anterior surface of the condyle.
33	Вертикальный диаметр головочки – измеряется между нижней и верхней точками суставной поверхности головочки при виде спереди. The vertical diameter of the head is measured between the lower and upper points of the articular surface of the head when viewed from the front.
34	Ширина медиального надмыщелка – расстояние, измеренное горизонтально от максимально выступающей точки надмыщелка до края суставной поверхности. The width of the medial epicondyle is the distance measured horizontally from the maximally protruding point of the epicondyle to the edge of the articular surface.
35	Ширина латерального надмыщелка – расстояние, измеренное горизонтально от максимально выступающей точки надмыщелка до края суставной поверхности. The width of the lateral epicondyle is the distance measured horizontally from the maximally protruding point of the epicondyle to the edge of the articular surface.

Примечание: Серым цветом обозначены ячейки структур, характерных только для одной из костей.

Note: The gray color indicates the structures that are specific to only one of the bones.

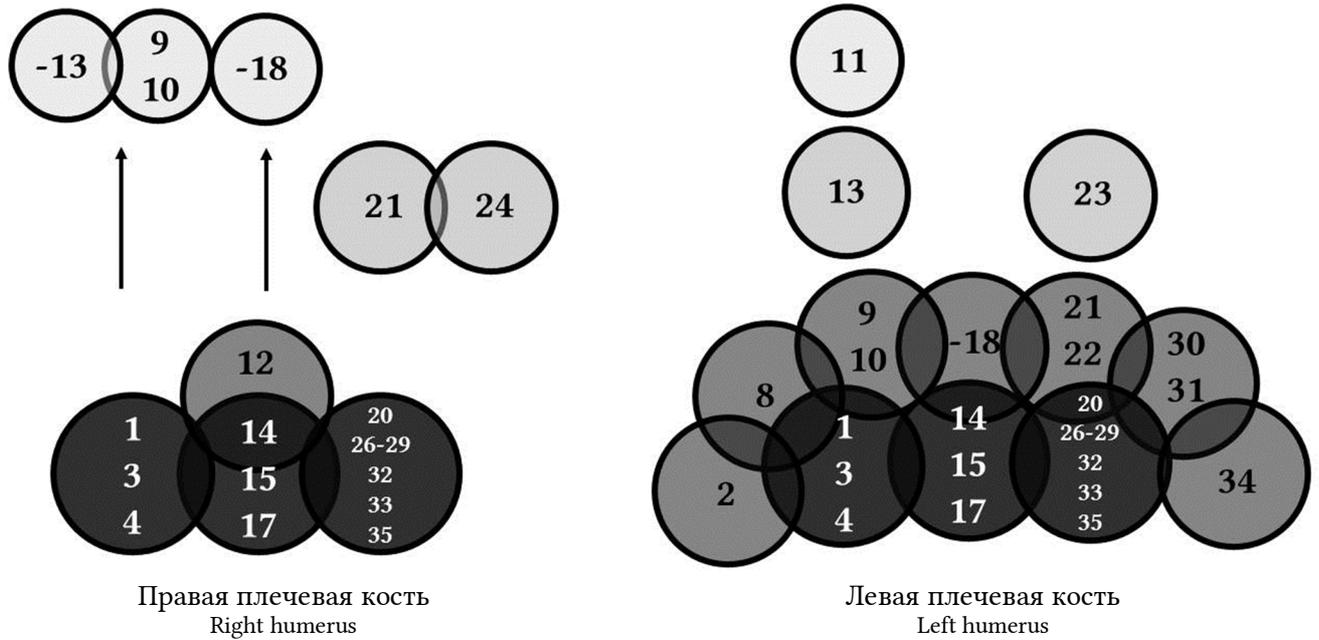


Рис. 2. Структурная организация плечевых костей человека.
 Примечание: На схеме представлены параметры, имеющие факторные нагрузки с силой $|0,7-1,0|$ при $p \geq 0,05$. Отрицательным знаком обозначено обратное влияние. Номера параметров соответствуют данным таблиц 1-3.

Fig. 2. Structural organization of human humerus.
 Note: the diagram shows the parameters having factor loads with force $|0.7-1.0|$ at $p \geq 0.05$. A negative sign indicates the opposite effect. The parameter numbers correspond to the data in tables 1-3.

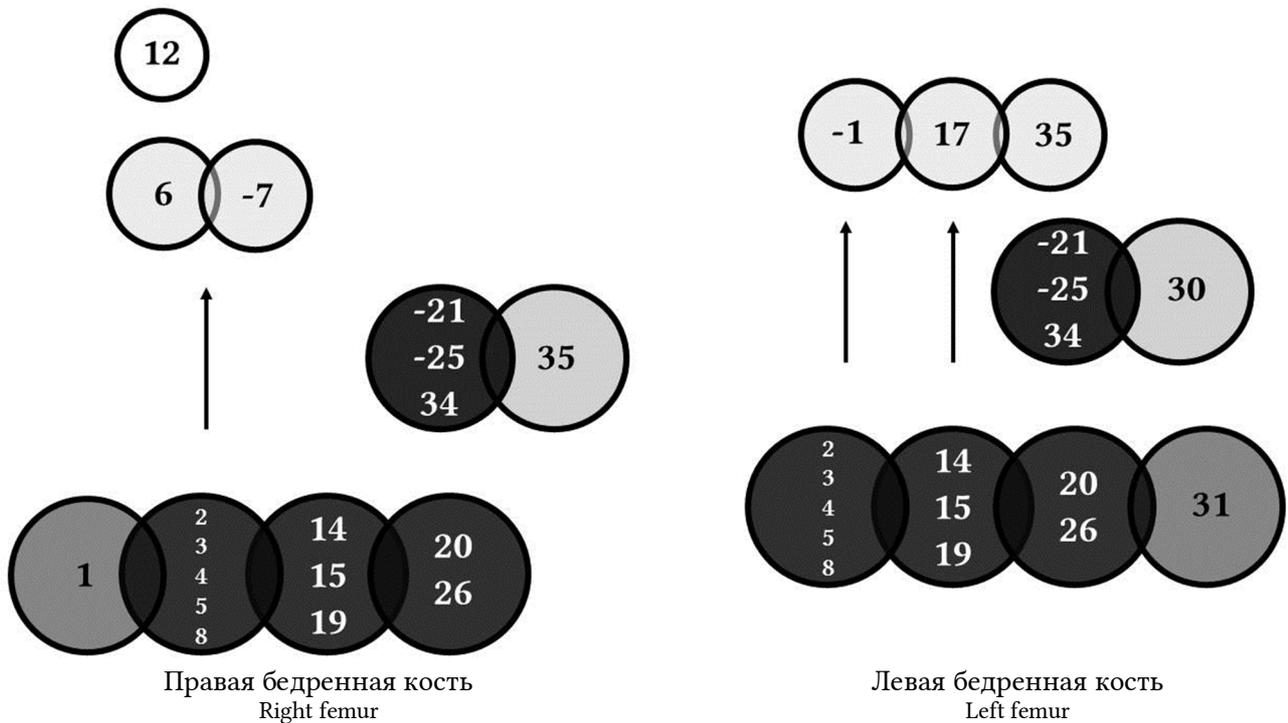


Рис. 3. Структурная организация бедренных костей человека.
 Примечание: На схеме представлены параметры, имеющие факторные нагрузки с силой $|0,7-1,0|$ при $p \geq 0,05$. Отрицательным знаком обозначено обратное влияние. Номера параметров соответствуют данным таблиц 1-3.

Fig. 3. The structural organization of the human femur.
 Note: the diagram shows the parameters having factor loads with force $|0.7-1.0|$ at $p \geq 0.05$. A negative sign indicates the opposite effect. The parameter numbers correspond to the data in tables 1-3.

Особенностью структурной организации плечевой кости независимо от принадлежности к стороне тела явилось выделение ширины проксимального эпифиза в качестве базового структурного параметра первого уровня. Данный параметр, измеренный от медиального края суставной головки до латерального края большого бугорка, отражает функционирование *m. pectoralis major* и *m. supraspinatus*, *m. infraspinatus*, *m. teres minor*, которые обеспечивают отведение – приведение и вращение руки в плечевом суставе вокруг вертикальной оси.

Особенности структурной организации бедренной кости проявились наличием факторных нагрузок на сагиттальный диаметр головки и межвертельное расстояние. Данные параметры мы отнесли к стабильным базовым структурообразующим параметрам бедренной кости первого уровня. Сферичность головки, подтвержденная факторными нагрузками на вертикальный и сагиттальный диаметры головки бедренной кости, наряду с факторными нагрузками на межвертельное расстояние (место фиксации мышц, обеспечивающих вертикальное положение туловища и вращательные движения в тазобедренном суставе) свидетельствует об увеличении влияния прямохождения при формировании структуры бедренной кости человека.

На уровне дистальных эпифизов структурная организация костей показывает отличия, связанные с функциональной дифференциацией конечностей. В структурной организации плечевой кости человека базовую роль играют параметры, обеспечивающие максимальную амплитуду сгибательно-разгибательных и ротационных движений в локтевом суставе. Это диаметры латерального гребня блока, размеры головочки блока плечевой кости и ширина латерального надмыщелка. Последний является местом прикрепления *m. brachioradialis*, *mm. extensor carpi radialis longus et brevis*, *mm. extensor digitorum et digiti minimi*, *m. extensor carpi ulnaris* и *m. supinator* – мышц, обеспечивающих разгибание в нижележащих суставах, супинацию предплечья и кисти в физиологическое состояние [7, 9]. Перечисленные параметры также входят в группу стабильных структурных параметров плечевой кости первого уровня.

Активные сгибательно-разгибательные движения при ходьбе наряду с поддержанием вертикального положения тела на уровне коленного сустава невозможно без симметричного участия обоих мыщелков бедренной кости, что подтверждается факторными нагрузками на латеральный мыщелок бедра. Ранее нами было обнаружено, что механизмы «замыкания» локтевого и коленного суставов [3], как стабилиза-

торы вертикальной оси конечностей животных, у человека на уровне плечевой кости достаточно сильно редуцировались. Это проявилось отсутствием стабильных базовых структурообразующих параметров в организации плечевой кости. Механизм «замыкания» коленного сустава у человека остался сохранным. Стабильными базовыми структурными параметрами бедренной кости второго уровня явились ширина суставной поверхности надколенника и ширина межмышцелковой ямки, показывающие отрицательные факторные нагрузки. Кроме этого, прямохождение невозможно без активного участия приводящих мышц. Нижняя порция *m. adductor magnus* прикрепляется на медиальном надмыщелке бедра, образуя приводящий бугорок – *tuberculum adductorium*. *M. adductor magnus* проходит позади оси тазобедренного сустава, она является его разгибателем, одновременно приводя и супинируя конечность. С точки зрения биомеханики нижняя конечность человека представляет собой многозвеньевой механизм, основу функционирования которого составляет чередуемое расположение мышц-антагонистов. И если вверху к медиальному надмыщелку прикрепляется разгибатель тазобедренного сустава, то к его нижней поверхности прикрепляется *m. gastrocnemius*, сгибатель коленного сустава, препятствующая запрокидыванию тела кпереди [4]. Таким образом, медиальный надмыщелок бедренной кости вместе с шириной надколенниковой поверхности и межмышцелковой ямки бедренной кости являются стабильными базовыми параметрами, обеспечивающими вертикальное положение тела при стоянии.

Возникающие в ходе эволюции человека морфофункциональные отличия конечностей проявляются наличием нестабильных параметров в структурной организации плечевой и бедренной костей. Появление таких параметров указывает не только на асимметричность структурной организации сравниваемых костей, характерную для обоих поясов конечностей, но и на наличие вертикальной дифференциации их эпифизов. Исходя из результатов исследования, организация бедренной кости более структурна. Нестабильных параметров проксимального эпифиза правой бедренной кости выделено 4, дистального эпифиза – 1; в структурной организации проксимального эпифиза левой бедренной кости выделен 1, дистального эпифиза – 3. При этом нестабильными параметрами проксимального эпифиза правой бедренной кости оказались ширина проксимального эпифиза, верхняя и нижняя длины шейки и угол антеверсии шейки и головки бедра. Эти параметры обеспечивают передачу веса тела во фронтальной

плоскости и соответствуют прохождению механической оси конечности через головку тазобедренного сустава [5, 6, 8]. Данная особенность структурной организации проксимального эпифиза правой бедренной кости, на наш взгляд, указывает на большее участие правой бедренной кости в реализации опорной функции. Нестабильными параметрами дистального эпифиза левой бедренной кости явились ширина латерального и медиального мыщелка и ширина латерального надмыщелка. Функциональная роль выделенных структур заключается в передаче веса через коленный сустав. Таким образом, в структурной организации бедренной кости максимально ярко проявилось явление вертикального разделения эпифизов контрлатеральных костей по выполняемым функциям.

Структурная организация плечевых костей резко асимметрична, что связано с явлениями функционального доминирования одной из рук. Правая плечевая кость отличается меньшим числом коррелированных нестабильных параметров: в структуре проксимального эпифиза выделено 3 параметра, в структуре дистального – 2. При этом в структуре эпифизов левой плечевой кости нестабильных параметров выделено в два раза больше. При рассмотрении функциональной роли выделенных параметров, обращает на себя внимание факт присутствия на разных уровнях структурной организации обеих плечевых костей параметров, свидетельствующих о различной двигательной активности конечности в плечевом суставе. Это размеры межбугорковой борозды, содержащие длинную головку бицепса, угол хрящевого края головки с диафизом, угол наклона диафиза. Факторные нагрузки на ширину и глубину межбугорковой борозды свидетельствуют о асимметричности выполнения сгибания и разгибания в плечевом суставе. Амплитуда движений правого плечевого сустава в сагиттальной плоскости будет лимитироваться величиной углов, характеризующих стереометрию головки плечевой кости и влияющих на биомеханику двуглавой мышцы плеча. В структуре дистального эпифиза правой кости присутствуют параметры, определяющие объем вращательных движений предплечья вокруг лучевой кости. Факторные нагрузки на межбугорковое расстояние, определяемые в структуре левой плечевой кости, указывают на большую вращательную активность в плечевом суставе, присущую левой плечевой кости. В структуре дистального эпифиза левой плечевой кости большую роль играют параметры, обеспечивающие передачу силовых нагрузок по оси конечности: высота локтевой ямки, ширина суставных поверхностей блока, ширина медиального надмыщелка.

Вывод: независимо от принадлежности к поясам конечностей и стороне тела, основу структурной организации плечевой и бедренной костей человека формируют анатомические образования, участвующие в трансляции силовых нагрузок по осям конечностей. Морфофункциональная асимметрия контрлатеральных плечевых и бедренных костей человека, а также различия функциональной специализации их эпифизов определяются количеством уровней системной организации и спектром факторных нагрузок.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование костного материала проведено с соблюдением всех этических норм и правил с разрешения РЭК КГМУ, протокол № 5 от 30.06.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Николенко В.Н., Фомичева О.А. Индивидуальная и типовая анатомическая изменчивость макромикроскопического строения плечевой кости. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2007; 3: 29-31. [Nikolenko V.N., Fomicheva O.A. Individual and typical anatomical variability of the macro-microscopical structure of humeral bone. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2007; 3: 29-31. (in Russ.)]
2. Яшина И.Н., Иванов Д.А., Иванов А.В., Колесник А.И., Самаха А.А., авторы; Яшина И.Н., Иванов Д.А., Иванов А.В., Колесник А.И., Самаха А.А., патентообладатели. *Устройство для антропометрических измерений длинных трубчатых костей*. Российская Федерация патент RU 2245101. 27 января 2005 г. [Yashina I.N., Ivanov D.A., Ivanov A.V., Kolesnik A.I., Samakha A.A., inventors; Yashina I.N., Ivanov D.A., Ivanov A.V., Kolesnik A.I., Samakha A.A., assignees. *Device for anthropometric measurements of long tubular bones*. Russian Federation patent RU 2245101. 2005 Jan 27 (in Russ.)].
3. Яшина И.Н., Клочкова С.В., Иванов А.В., Вагапова В.Ш. Адаптационная гармоничность в строении проксимального эпифиза плечевых костей человека и некоторых животных. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018; 13(6-78): 51-54. [Yashina I.N., Klochkova S.V., Ivanov A.V., Vagapova V.Sh. Adaptive harmony in the structure of the proximal epiphysis of the humerus in humans and some animals. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2018; 13(6(78)): 51-54. (in Russ.)]

4. Cronin N.J., Avela J., Finni T., Peltonen J. Differences in contractile behaviour between the soleus and medial gastrocnemius muscles during human walking. *J Exp Biol.* 2013; 216(Pt 5): 909-914. DOI: 10.1242/jeb.078196.
5. Fong D.T., Chan Y.Y. The Use of Wearable Inertial Motion Sensors in Human Lower Limb Biomechanics Studies: A Systematic Review. *Sensors (Basel).* 2010; 10(12): 11556-11565. DOI: 10.3390/s101211556.
6. Foucher K.C. Gait abnormalities before and after total hip arthroplasty differ in men and women. *J Biomech.* 2016; 49(14): 3582-3586. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2016.09.003
7. Güleçyüz M.F., Pietschmann M.F., Michalski S., Eberhard F.M., Crispin A., Schröder C., Mittermüller M.J., Müller P.E. Reference Values of Flexion and Supination in the Elbow Joint of a Cohort without Shoulder Pathologies. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 1654796. DOI: 10.1155/2017/1654796.
8. Mu X., Chen J., Du F. Biomechanics analysis of human lower limb during walking for exoskeleton design. *Journal of Vibroengineering.* 2017; 19(7): 5527-553. DOI: 10.21595/jve.2017.18459
9. Roach N., Lieberman D.E., Gill Iii T. J., Palmer W.E. The effect of humeral torsion on rotational range of motion in the shoulder and throwing performance. *J Anat.* 2012; 220(3): 293-301. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2011.01464.x.
10. Samaha A.A., Ivanov A.V., Haddad J.J., Kolesnik A.I., Baydoun S., Arabi M.R., Yashina I.N., Samaha R.A., Ivanov D.A. Asymmetry and structural system analysis of the proximal femur meta-epiphysis: osteoarticular anatomical pathology. *J Orthop Surg Res.* 2008; 3: 11. DOI: 10.1186/1749-799X-3-11

Поступила в редакцию 05.12.2018

Подписана в печать 21.03.2019

Для цитирования: Яшина И.Н., Иванов А.В., Клочкова С.В. К вопросу гомологии в структурной организации костей проксимальных сегментов конечностей человека. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019;(1):83–92. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/10.

TO THE QUESTION OF HOMOLOGY IN THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF BONES OF HUMAN LIMB PROXIMAL SEGMENTS

© *Yashina I.N.¹, Ivanov A.V.¹, Klochkova S.V.²*

¹ **Kursk State Medical University (KSMU)**

3, K. Marx str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

² **I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)**

11, building 10, Mokhovaya str, Moscow, 125009, Russian Federation

Objective. The main aim of the research is to discover regularities and specific features of systemic structural organization of the human humeral and femoral bones according to the functions of extremities and their belonging to the side of the body.

Materials and methods. By the classic osteometry with some authors' modifications 35 anatomical structures on 308 of humerus and femur have been measured. All the bones had no pathological symptoms, with complete synostosis of epiphyses. To access the somatotype effect on the dimensions of human bone structures all the values obtained were normalized. As a unit for measurement normalization the transverse diameter of the shaft in the middle of the bone length was chosen. The values obtained were processed by the methods of factor analysis Maximum Likelihood Factor with rotation Equamax normalized, and four groups were generated according to the limb girdle and the side of the body.

Results. The asymmetry of the structural organization of bones and vertical differentiation of their epiphyses are determined by the presence of unstable parameters. The asymmetry of the structural organization of the femur is more pronounced. Unstable parameters were found in the proximal epiphysis of the right femur – 4, in the distal epiphysis – 1; in the proximal epiphysis of the left femur – 1, in the distal epiphysis – 3. Unstable parameters of the proximal epiphysis of the right humerus made up 3, distal epiphysis – 2; in the structural organization of the epiphysis of the left humerus 6 unstable parameters were identified.

Conclusion. The basis of the structural organization of the bone proximal segments of the human limbs regardless of belonging to the extremity or the side of the body is formed by anatomical objects which are responsible for conveying the power loads along the axis of the limb. Functional differentiation of human limbs is shown in the structural organization of both bones by asymmetric vertical differentiation of their epiphysis.

Keywords: humerus; femur; structural organization; factor analysis.

Yashina Irina N. – PhD in Medicine, Associate Professor of Human Anatomy Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6235-2309. E-mail: bik2709@rambler.ru (correspondence author)

Ivanov Alexander V. – DM, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2412-0475. E-mail: anatomy@mail.ru

Klochkova Svetlana V. – DM, Professor of the Department of Human Anatomy, Sechenov University, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2041-7607. E-mail: swetlana.chava@yandex.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study of bone material was carried out in compliance with all ethical norms and rules and was approved by the Regional Ethical Committee under KSMU (Protocol No. 5 of 30.06.2018).

Received 05.12.2018

Accepted 21.03.2019

For citation: Yashina I.N., Ivanov A.V., Klochkova S.V. To the question of homology in the structural organization of bones of human limb proximal segments. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1):83–92. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/10.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ БРЮШНОЙ АОРТЫ И ЕЕ НЕПАРНЫХ ВЕТВЕЙ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ

© *Гайворонский И.В.^{1,2}, Быков П.М.³, Гайворонская М.Г.^{2,4}, Синенченко Г.И.¹*

¹ **Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (ВмедА)**

Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, д. 6

² **Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ)**

Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

³ **Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ)**

Россия, 308015, Белгородская область, Белгород, ул. Победы, д. 85

⁴ **Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
(НМИЦ им. В.А. Алмазова)**

Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Цель исследования – изучить особенности морфометрических параметров брюшной части аорты и ее непарных ветвей у взрослых женщин с различным типом телосложения.

Материалы и методы. Проведен анализ 152 компьютерных томограмм брюшной части аорты и ее непарных ветвей у взрослых женщин с различным типом телосложения. Согласно классификации В.Н. Шевкуненко, все исследованные женщины были разделены на группы с долихоморфным, мезоморфным и брахиморфным типами телосложения. Согласно значению индекса Пинье, выделены астенический, нормостенический и гиперстенический типы телосложения у женщин.

Результаты. Установлено, что типы телосложения по В.Н. Шевкуненко имеют меньше статистически значимых различий по параметрам брюшной части аорты и ее непарных ветвей, а между конституциональными типами, выделенными с использованием индекса Пинье, имеются существенные статистически значимые различия по подавляющему большинству из изученных морфометрических параметров.

Заключение. В связи с тем, что классификация В.Н. Шевкуненко отражает в большей степени линейные параметры тела, а индекс Пинье – еще и объемные (обхват груди, масса тела), последний обеспечивает большее количество различий сравниваемых параметров брюшной аорты и ее непарных ветвей, в том числе, зависящих от типа и степени развития абдоминальной жировой клетчатки.

Ключевые слова: брюшная аорта; непарные ветви брюшной аорты; классификация В.Н. Шевкуненко; индекс Пинье; тип телосложения.

Гайворонский Иван Васильевич – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии, ВмедА, г. Санкт-Петербург; зав. кафедрой морфологии, СПбГУ, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-7232-6419. E-mail: i.v.gajvoronsky@mail.ru

Быков Петр Михайлович – ст. преподаватель кафедры анатомии и гистологии человека, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0003-3462-456X. E-mail: bpm.aibolit@mail.ru

Гайворонская Мария Георгиевна – д-р. мед. наук, доцент, доцент кафедры морфологии, СПбГУ, г. Санкт-Петербург; профессор лечебного факультета, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0001-6854-6083. E-mail: solnushko12@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Синенченко Георгий Иванович – д-р. мед. наук, профессор, зав. 2-й кафедрой (хирургии усовершенствования врачей), ВмедА, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0001-5659-781X. E-mail: profsinenchenko@yandex.ru

Аорта – самый крупный непарный артериальный сосуд большого круга кровообращения. Брюшной отдел аорты проходит по передней поверхности позвоночника несколько левее срединной плоскости до IV поясничного позвонка, где делится на правую и левую общие подвздошные артерии [3, 5, 7].

Брюшная аорта является основным источником кровоснабжения органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Чревный ствол отходит от передней поверхности аорты между внутренними ножками диафрагмы [9]. Устье чревного ствола располагается на уровне нижнего края XII грудного позвонка, что совпадает примерно с верхним краем поджелудочной железы. Иногда чревный ствол начинается на

уровне верхнего края I поясничного позвонка, располагаясь не над железой, а за ней [2]. По данным Н.В. Семиошко [6], чревный ствол отходит от брюшной аорты на уровне Th₁₁-L₂ позвонков. В большинстве случаев начало чревного ствола смещено влево.

Верхняя брыжеечная артерия отходит от передней стенки аорты, либо незначительно отклоняется к ее правой или левой стенке. Уровень отхождения верхней брыжеечной артерии может находиться на участке от XII грудного позвонка до межпозвоночного диска между I-II поясничными позвонками [4].

Нижняя брыжеечная артерия отходит от дистального отдела аорты на уровне II-IV поясничных позвонков [8]. По данным большинства

авторов, нижняя брыжеечная артерия отходит от нижнего края III поясничного позвонка [5]. S. Sinkeet et al. [10] указывают, что в 91,4% случаев она начинается между L₂-L₄ позвонками.

В доступной литературе сведения об основных морфометрических параметрах брюшной части и ее непарных ветвей аорты единичны. В основном приводятся данные об их изменении в зависимости от пола и возраста. При этом, как отмечают Е.А. Анисимова и соавт. [1], изучение морфометрических особенностей отдельных органов должно обязательно проводиться во взаимосвязи с особенностями внешних параметров тела человека, поскольку существующие корреляции между конституциональными особенностями тела человека и строением внутренних органов имеют важное диагностическое значение в различных отраслях медицины.

Цель исследования – изучить особенности морфометрических параметров брюшной части аорты и ее непарных ветвей у взрослых женщин с различным типом телосложения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ компьютерных томограмм брюшной части аорты и ее непарных ветвей у взрослых женщин с различным типом телосложения (всего 152 компьютерные томограммы).

В анатомии принята классификация типов телосложения В.Н. Шевкуненко (1935). Согласно ей, все исследованные женщины были разделены нами на три группы: I группа – долихоморфный; II – мезоморфный; III – брахиморфный типы телосложения.

Для определения указанных типов использовались: индекс телосложения – отношение длины туловища к длине тела, умноженное на 100%. Значение индекса телосложения менее 28,5 соответствовал долихоморфному типу; значение более 31,5 – брахиморфному типу; остальные значения указанного индекса были характерны для мезоморфного типа.

Наряду с этим мы также использовали индекс Пинье, являющийся показателем крепости телосложения. Данный индекс определялся по формуле: индекс Пинье = $P - (M + ОГК)$, где P – рост человека, M – вес тела; ОГК – объем грудной клетки в покое. М.В. Черноуцкий (1929) величины этого индекса использовал для определения типа конституции. Согласно его классификации, у нормостеников индекс Пинье равен 10-30, астеников – больше 30, гиперстеников – меньше 10.

Согласно значению индекса Пинье, все обследованные женщины были разделены нами также на три группы: I группа – астенический;

II – нормостенический; III – гиперстенический типы телосложения.

Исследуемым проводилась мультисрезовая спиральная компьютерная томография на компьютерном томографе «Aquilion 64» фирмы «Toshiba», Япония). Внутривенное контрастирование осуществлялось с помощью автоматического шприца-инжектора путем введения йодсодержащего контрастного препарата с концентрацией йода 370 мг/мл со скоростью введения 4,5 мл/с. Процедура сканирования проводилась по стандартной методике, в том числе в артериальную фазу контрастирования (через 5 с после достижения пиковой концентрации контрастного вещества в аорте на уровне диафрагмы). Толщина реконструктивного среза получаемых изображений 0,5 мм.

Анализ полученных данных осуществлялся на индивидуальной компьютерной рабочей станции врача-рентгенолога «Vitrea 4.3» с использованием специализированного программного пакета для изучения сосудистой системы (Vascular: Aorta CT). Морфометрические данные (длина сосудов, углы их отхождения, диаметр и т.д.) получали в наиболее репрезентативных для каждого параметра проекциях (двухмерной, криволинейной, мультипланарной, проекции максимальной интенсивности, объемном рендеринге).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Для каждого признака определялись: среднее арифметическое значение и ошибка среднего арифметического. Для выявления значимости различия между средними величинами определялся t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования показал, что статистически значимые различия у женщин долихо-, мезо- и брахиморфного типа имеются по 10 из изученных параметров (таблица 1).

При этом диаметр брюшной аорты на уровне чревного ствола не имеет типовых особенностей, в то время как ее поперечный диаметр на уровне 5 мм проксимальнее устьев почечных артерий в среднем на 1,1 мм больше у мезо- и брахиморфного типа по сравнению с долихоморфным. Наибольший диаметр НБА также достоверно изменяется в зависимости от типа телосложения у женщин и своих максимальных значений достигает у брахиморфов. Значения наибольшего диаметра чревного ствола, наоборот, больше у долихоморфов (в среднем на 0,3 мм).

Таблица 1

Table 1

Морфометрическая характеристика брюшной аорты и ее непарных ветвей у женщин
в зависимости от типа телосложения по В.Н. Шевкуненко, М±m

Morphometric characteristics of the abdominal aorta and its unpaired branches in women,
depending on the body type according to V.N. Shevkunenko, M ± m

Морфометрический параметр Morphometric parameter	Типы телосложения Body types		
	Долихоморфный Dolichomorphic n = 48	Мезоморфный Mesomorphic n = 52	Брахиморфный Brachymorphic n = 52
Диаметр аорты на уровне чревного ствола, мм The diameter of the aorta at the level of the celiac trunk, mm	21.8±0.4	21.3±0.5	22.3±0.3
Поперечный диаметр аорты на уровне 5 мм проксимальнее устьев почечных артерий (либо устья проксимальнее распложенной почечной артерии), мм The transverse diameter of the aorta is 5 mm proximal to the mouth of the renal arteries (or the mouth is proximal to the deployed renal artery), mm	18.6±0.3	18.7±0.4 ³	19.7±0.3 ¹
Поперечный диаметр аорты на уровне 5 мм проксимальнее бифуркации аорты, мм The transverse aortic diameter at a level of 5 mm proximal to the aortic bifurcation, mm	15.1±0.2	15.8±0.4	16.5±0.3 ¹
Длина брюшного отдела аорты, мм The length of the abdominal aorta, mm	144.1±1.7	148.5±1.7	151.8±2.4 ¹
Длина чревного ствола, мм The length of the celiac trunk, mm	25.0±0.8	26.8±1.0	25.3±0.7
Наибольший диаметр чревного ствола, мм The largest diameter of the celiac trunk, mm	7.5±0.1 ²	7.2±0.1	7.3±0.1
Угол отхождения чревного ствола, ° The deflection angle of the celiac trunk, °	36.3±2.5 ²	38.9±1.8 ³	44.4±3.1 ¹
Диаметр левой желудочной артерии, мм The diameter of the left gastric artery, mm	3.0±0.1	3.1±0.1	3.0±0.1
Диаметр селезеночной артерии, мм The diameter of the splenic artery, mm	5.9±0.1	6.3±0.2	6.2±0.1
Диаметр общей печеночной артерии, мм The diameter of the common hepatic artery, mm	5.3±0.2	5.3±0.2	5.4±0.2
Расстояние между центрами устьев чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, мм The distance between the centers of the mouth of the celiac trunk and that of the superior mesenteric artery, mm	16.9±0.5	17.8±0.4	18.2±0.7
Длина основного ствола ВБА, мм The length of the main trunk of the SMA, mm	189.3±3.7	199.7±3.9	196.1±3.3
Наибольший диаметр ВБА (начальные отделы), мм The largest diameter of the SMA (initial sections), mm	6.5±0.2	6.7±0.1	6.9±0.1
Диаметр ВБА на уровне 5 мм дистальнее устья подвздошно-ободочно-кишечной артерии, мм The diameter of the SMA at the level of 5 mm distal to the mouth of the ileocolic artery, mm	4.2±0.1	4.2±0.1	4.4±0.1
Угол отхождения ВБА, ° The deflection angle of the SMA, °	34±2.3 ²	45.5±2.8 ³	53.7±2.7 ¹
Аорто-мезентериальное расстояние, мм The aorto-mesenteric distance, mm	9.1±0.6	10.9±0.7 ³	15.8±1.0 ¹

Морфометрический параметр Morphometric parameter	Типы телосложения Body types		
	Долихоморфный Dolichomorphic n = 48	Мезоморфный Mesomorphic n = 52	Брахиморфный Brachymorphic n = 52
Расстояние между центрами устьев верхней брыжеечной и проксимальнее распложенной почечной артерий, мм The distance between the centers of the mouths of the superior mesenteric and proximally to the deployed renal arteries, mm	9.0±1.0	9.9±0.9	11.3±1.1
Расстояние между центрами устьев верхней и нижней брыжеечных артерий, мм The distance between the centers of the mouths of the superior and inferior mesenteric arteries, mm	72.4±1.3	73.8±1.2	76.0±1.7
Длина основного ствола НБА, мм The length of the main trunk of the IMA, mm	52.2±2.1	56.1±2.6	62.2±2.1 ¹
Наибольший диаметр НБА (начальные отделы), мм The largest diameter of the IMA (initial sections), mm	3.5±0.1	3.7±0.1 ³	4.0±0.1 ¹
Расстояние между центрами устьев нижней брыжеечной и дистальнее распложенной почечной артерий, мм The distance between the centers of the mouths of the inferior mesenteric artery and distally to the deployed renal arteries, mm	57.4±1.3	59.7±1.4	58.7±1.5
Расстояние между центром устья нижней брыжеечной артерии и бифуркацией аорты, мм Distance between the center of the mouth of the inferior mesenteric artery and aortic bifurcation, mm	37.7±1.1 ²	41.4±1.1	42.1±1.6 ¹

Примечание: ВБА – верхняя брыжеечная артерия; НБА – нижняя брыжеечная артерия; ¹ – различия с группой долихоморфов; ² – различия с группой мезоморфов; ³ – различия с группой брахиморфов, p<0,05.

Note: SMA – superior mesenteric artery; IMA – inferior mesenteric artery; ¹ – differences with the dolichomorphic type; ² – differences with a group of mesomorphic type; ³ – differences with the brachymorphic type, p<0.05.

Что касается длины изученных сосудов, то длина брюшного отдела аорты имеет статистически значимые различия только между крайними формами телосложения – долихо- и брахиморфной. Так, у последних значения данного показателя составляют 151,8±2,4 мм, в то время как у первых – лишь 144,1±1,7 мм, что в среднем на 7,7 мм меньше.

Длина основного ствола НБА также статистически значимо больше у брахиморфов по сравнению с другими типами телосложения. Различия в значениях данного показателя составляют 10 мм между крайними формами. При этом длина чревного ствола и длина основного ствола ВБА типовых особенностей не имеют.

Аорто-мезентериальное расстояние, измеряемое нами как наибольшее расстояние между

указанными сосудами на уровне горизонтальной части двенадцатиперстной кишки, у долихоморфов в среднем равняется 9,1±0,6 мм, в то время как у мезоморфов – 10,9±0,7 мм, а у брахиморфов – 15,8±1,0 мм. Статистически значимая разница (p<0,05) между крайними типами телосложения составляет 6,7 мм.

Аналогичным образом могут быть охарактеризованы типовые особенности расстояния между центром устья НБА и бифуркацией аорты, значения которого у долихоморфов были минимальны – 37,7±1,1 мм, а у брахиморфов – максимальны – 42,1±1,6 мм.

Следует отметить, что между изученными группами наибольшие различия выявлены по изученным угловым параметрам. Так, у долихоморфов значения угла отхождения чревного

ствола составили в среднем $36,3 \pm 2,5$ мм, у брахиморфов – $44,4 \pm 3,1$ мм, т.е. на 8,1 мм больше (в процентном соотношении – на 22,3% больше). Значения угла отхождения ВБА у долихоморфов равнялись $34 \pm 2,3$ мм, в то время как у брахиморфов – $53,7 \pm 2,7$ мм (на 19,7 мм или на 57,9% больше) (рис. 1).

При изучении особенностей морфометрических параметров брюшной аорты и ее непарных ветвей в группах, систематизированных по значению индекса Пинье, установлено, что 17 из изученных параметров имеют типовые особенности (таблица 2).

Установлено, что диаметр брюшной аорты на разных уровнях статистически значимо изменяется в зависимости от типа телосложения по Пинье. На уровне чревного ствола различия диаметра данного сосуда между крайними формами (астеники, гиперстеники) составляют 3,1 мм, на уровне 5 мм проксимальнее устьев почечных артерий – 2,7 мм, на уровне 5 мм проксимальнее бифуркации аорты – 2,4 мм.

Типовые различия наибольшего диаметра чревного ствола, селезеночной, общей печеночной артерий, наибольшего диаметра ВБА и НБА не столь выражены и составляют в среднем 0,5 мм. Диаметр левой желудочной артерии не зависит от крепости телосложения.

Значения длины брюшного отдела аорты достоверно более выражены у гиперстеников и составляют $154,2 \pm 2,3$ мм, в то время как у асте-

ников – только $144,8 \pm 1,6$ мм, таким образом разница между крайними формами достигает 9,4 мм. Длина основного ствола НБА также имеет выраженные типовые особенности. В группе астеников данный параметр равняется $53,2 \pm 2,1$ мм, а в группе гиперстеников – на 8,9 мм больше – $62,1 \pm 2,5$ мм. При этом длина чревного ствола и основного ствола ВБА не зависит от крепости телосложения.

Расстояние между центрами устьев верхней и нижней брыжеечных артерий имеет статистически достоверные различия между группами нормо- и гиперстеников, которые в среднем составляют 4,3 мм. Расстояние между центрами устьев верхней брыжеечной и проксимальнее расположенной почечной артерии также различается только между нормо- и гиперстениками (на 2,8 мм), в то время по расстоянию между центром устья нижней брыжеечной артерии и бифуркацией аорты достоверные различия имеются между астениками и гиперстениками – у последних значения данного параметра на 3,3 мм больше. Аорто-мезентериальное расстояние достоверно различается между всеми группами, выделенными по индексу Пинье. В группе астеников значения данного показателя составляют $8,3 \pm 0,3$ мм, в группе нормостеников – $10,0 \pm 0,5$ мм (на 1,7 мм больше, чем у астеников), а в группе гиперстеников – $16,9 \pm 1$ мм (на 8,6 мм больше, чем у астеников).

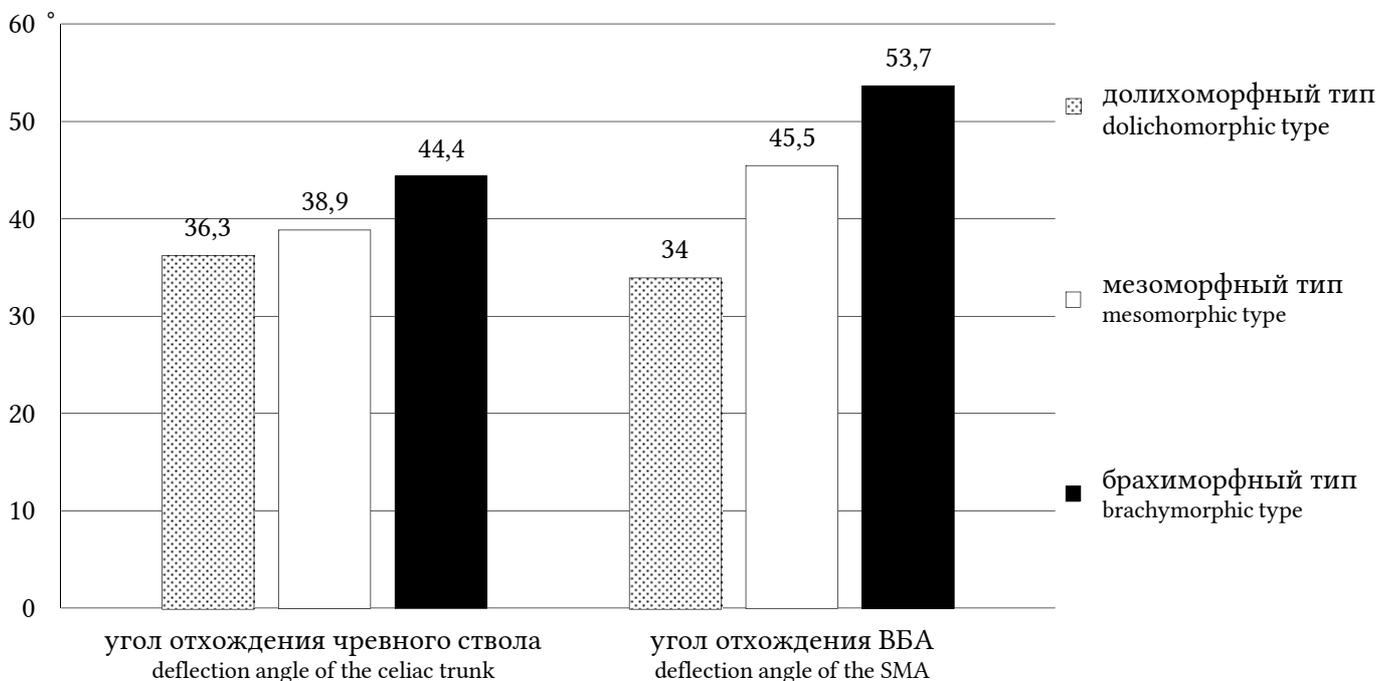


Рис. 1. Средние значения изученных угловых параметров в зависимости от типа телосложения по В.Н. Шевкуненко.

Примечание: ВБА – верхняя брыжеечная артерия.

Fig. 1. The average values of the studied angular parameters depending on the body type according to V.N. Shevkunenko.

Note: SMA – superior mesenteric artery.

Морфометрическая характеристика брюшной аорты и ее непарных ветвей у женщин
в зависимости от типа телосложения по индексу Пинье, М±m

Morphometric characteristics of the abdominal aorta and its unpaired branches in women,
depending on the body type according to Pignet index, M±m

Морфометрический параметр Morphometric parameter	Тип телосложения Body type		
	Астенический Asthenic n=46	Нормостенический Normosthenic n=56	Гиперстенический Hypersthenic n=50
Диаметр аорты на уровне чревного ствола, мм The diameter of the aorta at the level of the celiac trunk, mm	19.8±0.4 ²	22.3±0.4	22.9±0.3 ¹
Поперечный диаметр аорты на уровне 5 мм проксимальнее устьев почечных артерий (либо устья проксимальнее распложенной почечной артерии), мм The transverse diameter of the aorta is 5 mm proximal to the mouth of the renal arteries (or the mouth is proximal to the deployed renal artery), mm	17.4±0.3 ²	19.4±0.4	20.1±0.3 ¹
Поперечный диаметр аорты на уровне 5 мм проксимальнее бифуркации аорты, мм The transverse aortic diameter at a level of 5 mm proximal to the aortic bifurcation, mm	14.3±0.3 ²	15.9±0.2 ³	16.7±0.3 ¹
Длина брюшного отдела аорты, мм The length of the abdominal aorta, mm	144.8±1.6	144.6±1.7 ³	154.2±2.3
Длина чревного ствола, мм The length of the celiac trunk, mm	25.3±0.9	25.2±0.7	26.5±0.8
Наибольший диаметр чревного ствола, мм The largest diameter of the celiac trunk, mm	7.1±0.2 ²	7.7±0.1 ³	7.2±0.1
Угол отхождения чревного ствола, ° The deflection angle of the celiac trunk, °	33.0±2.3	35.4±2.0 ³	49.8±2.7 ¹
Диаметр левой желудочной артерии, мм The diameter of the left gastric artery, mm	3.1±0.1	3.1±0.1	3.0±0.1
Диаметр селезеночной артерии, мм The diameter of the splenic artery, mm	5.9±0.1 ²	6.4±0.2	6.2±0.1 ¹
Диаметр общей печеночной артерии, мм The diameter of the common hepatic artery, mm	5.0±0.2 ²	5.6±0.2	5.3±0.1
Расстояние между центрами устьев чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, мм The distance between the centers of the mouth of the celiac trunk and that of the superior mesenteric artery, mm	17.4±0.4	17.8±0.6	17.7±0.5
Длина основного ствола ВБА, мм The length of the main stem of the SMA, mm	192.0±3.7	192.2±3.2	200.0±4.0
Наибольший диаметр ВБА (начальные отделы), мм The largest diameter of the SMA (initial sections), mm	6.5±0.1	6.8±0.2	6.8±0.1 ¹
Диаметр ВБА на уровне 5 мм дистальнее устья подвздошно-ободочно-кишечной артерии, мм The diameter of the SMA at the level of 5 mm distal to the mouth of the ileocolic artery, mm	3.9±0.1 ²	4.4±0.1	4.4±0.1 ¹
Угол отхождения ВБА, ° The deflection angle of the SMA, °	33.2±1.9	38.5±2.4 ³	59.3±2.6 ³

Продолжение табл. 2

End of table 2

Морфометрический параметр Morphometric parameter	Тип телосложения Body type		
	Астенический Asthenic n=46	Нормостенический Normosthenic n=56	Гиперстенический Hypersthenic n=50
Аорто-мезентериальное расстояние, мм The aorto-mesenteric distance, mm	8.3±0.4 ²	10.0±0.5 ³	16.9±1.0 ¹
Расстояние между центрами устьев верхней брыжеечной и проксимальнее расположенной почечной артерий, мм The distance between the centers of the mouths of the superior mesenteric and proximally to the deployed renal arteries, mm	9.9±1.2	8.7±0.8 ³	11.5±0.9
Расстояние между центрами устьев верхней и нижней брыжеечных артерий, мм The distance between the centers of the mouths of the superior and inferior mesenteric arteries, mm	74.5±1.5	71.7±1.2 ³	76.0±1.5
Длина основного ствола НБА, мм The length of the main trunk of the IMA, mm	53.2±2.1	54.6±2.4 ³	62.1±2.5 ¹
Наибольший диаметр НБА (начальные отделы), мм The largest diameter of the IMA (initial sections), mm	3.4±0.1	3.6±0.1 ³	4.1±0.1 ¹
Расстояние между центрами устьев нижней брыжеечной и дистальнее расположенной почечной артерий, мм The distance between the centers of the mouths of the inferior mesenteric artery and distally to the deployed renal arteries, mm	58.0±1.3	57.4±1.4	60.1±1.4
Расстояние между центром устья нижней брыжеечной артерии и бифуркацией аорты, мм Distance between the center of the mouth of the inferior mesenteric artery and aortic bifurcation, mm	38.9±1.0	40.1±1.6	42.2±1.1 ¹

Примечание: ВБА – верхняя брыжеечная артерия; НБА – нижняя брыжеечная артерия; ¹ – различия с группой астенического типа; ² – различия с группой нормостенического типа; ³ – различия с группой гиперстенического типа, p<0,05.

Note: SMA – superior mesenteric artery; IMA – inferior mesenteric artery; ¹ – differences with the asthenic type; ² – differences with a group of normosthenic type; ³ – differences with the hypersthenic type, p<0.05.

Как и в случае с выделением групп по типу телосложения согласно классификации В.Н. Шевкуненко, в группах, систематизированных по значению индекса Пинье, наибольшие различия наблюдаются по угловым параметрам. Так, угол отхождения чревного ствола в группе нормостеников в среднем на 2,4° больше, чем у астеников (в процентном отношении – на 7,3%), а у гиперстеников – на 16,8° (на 51% больше). Различия в значениях угла отхождения ВБА между крайними типами телосложения по Пинье достигают 26,1°, что в процентном соотношении составляет 78,6% (рис. 2).

Таким образом, нами установлено, что типы телосложения по В.Н. Шевкуненко имеют мень-

ше статистически значимых различий по параметрам брюшной части аорты и ее непарных ветвей. А между конституциональными типами, выделенными с использованием индекса Пинье, имеются существенные достоверные различия по подавляющему большинству из изученных морфометрических параметров. Полагаем, что данное обстоятельство связано с тем, что классификация В.Н. Шевкуненко отражает в большей степени линейные параметры тела, а индекс Пинье – еще и объемные (обхват груди, масса тела). Поэтому последний обеспечивает большее количество различий сравниваемых параметров, в том числе, зависящих от типа и степени развития абдоминальной жировой клетчатки.

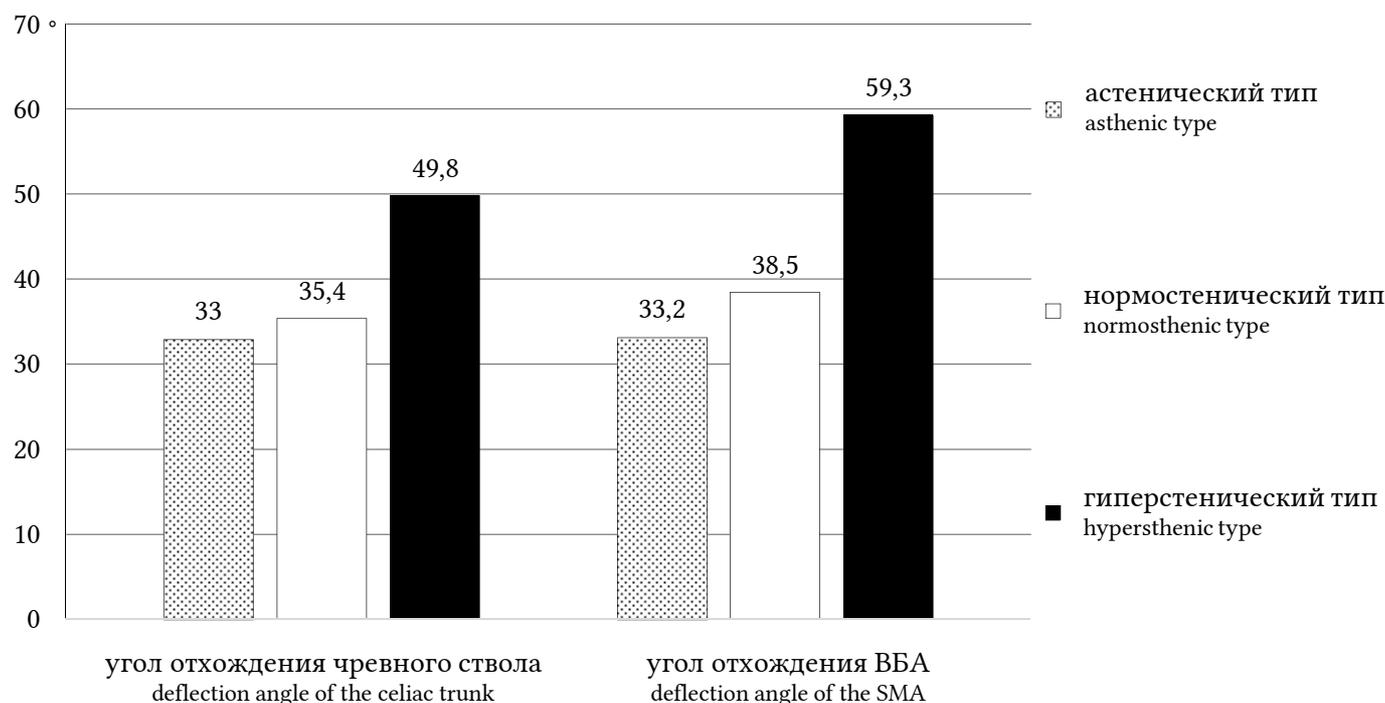


Рис. 2. Средние значения изученных угловых параметров в зависимости от типа телосложения по Пинье.

Примечание: ВБА – верхняя брыжеечная артерия.

Fig. 2. The average values of the studied angular parameters, depending on the body type according to the Pignet index.
Note: SMA – superior mesenteric artery.

Следует отметить, что знание различных вариантов строения брюшной аорты и ее морфометрических характеристик имеют не только анатомический интерес, но и клиническое значение при проведении ангиографии, оперативных вмешательств на органах гастродуоденальной зоны, химиоэмболизации и лимфодиссекции. Также данные сведения необходимы для лучшей и более точной интерпретации результатов рентгенологических методов исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено независимым Этическим комитетом при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол № 192 от 18.07.2017 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Анисимова Е.А., Лукина Г.А., Анисимов Г.И. Возрастная изменчивость тотальных размеров тела и типа телосложения женщин. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2014; 4(6): 918-921

- [Anisimova E.A., Lukina G.A., Anisimov D.I. Age variability of the total sizes of the body and constitution type of women. *Bulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy*. 2014; 4(6): 918-921 (in Russ.)]
2. Велikorецкий А.Н. *Оперативное лечение рака поджелудочной железы*. Москва: Издание 1-го Моск. мед. ин-та им. И.М. Сеченова, 1959. 176 с. [Velikoretskiy A.N. *Surgical treatment of pancreatic cancer*. Moscow: Izdaniye 1-go Mosk. med. in-ta im. I.M. Sechenova, 1959. 176 p. (in Russ.)]
3. Гайворонский И.В., Котив Б.Н., Коваленко Н.А., Пелипас Ю.В., Баховадинова Ш.Б., Амелина И.Д., Кудрявцева А.Д., Дзидзава И.И., Вербицкий В.В. Клиническое значение вариантной анатомии чревного ствола. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018; 61(1): 235-239. [Gaivoronsky I.V., Kotiv B.N., Kovalenko N.A., Pelipas Yu.V., Bahovadinova Sh.B., Amelina I.D., Kudryavtseva A.V., Dzidzava I.I., Verbitsky V.V. Clinical significance of variant anatomy of the celiac trunk. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2018; 61(1): 235-239. (in Russ.)]
4. Лубоцкий Д.Н. *Основы топографической анатомии*. Москва: МЕДГИЗ, Гос. изд-во мед. лит-ры, 1953. 647 с. [Lubotskiy D.N. *Basics of topographic anatomy*. Moscow: MEDGIZ, Gos. izd-vo med. lit-ry, 1953. 647 p. (in Russ.)]
5. Сапин М.Р. *Анатомия человека*. Москва: Медицина, 1997. Том 2. 560 с. [Sapin M.R. *Human anatomy*. Moscow: Meditsina, 1997. Vol. 2. 560 p. (in Russ.)]
6. Семлюшко Н.В. Вариатная анатомия ветвления чревного ствола и прилежащих к нему лимфатических узлов. *Педиатрический вестник Южного*

- Урала. 2015; 1: 37-42. [Semioshko N.V. Branching variant of the celiac trunk and surrounding lymph nodes. *Pediatrichestkiy vestnik Yuzhnogo Urala*. 2015; 1: 37-42. (in Russ.)]
7. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. *Атлас анатомии человека*. Москва: Медицина, 1996. Том 3. 232 с. [Sinel'nikov R.D., Sinel'nikov Ya.R. *Atlas of Human Anatomy*. Moskva: Meditsina, 1996. Tom 3. 232 p. (in Russ.)]
8. Gangam R.R., Lakmala V. A morphometric study of branching pattern of Inferior Mesenteric artery. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2016; 7(2):19–25.
9. Malnar D., Klasan G., Miletić D., Bajek S., Vranić T., Arbanas J., Bobinac D., Čoklo M. Properties of the Celiac Trunk – Anatomical study. *Collegium antropologicum*. 2010; 34(3): 917-921.
10. Sinkeet S., Mwachaka P., Muthoka J., Saidi H. Branching pattern of inferior mesenteric artery in a black african population: a dissection study. *ISRN Anat*. 2012; 2013:962904. DOI: 10.5402/2013/962904

Поступила в редакцию 12.01.2019

Подписана в печать 21.03.2019

Для цитирования: Гайворонский И.В., Быков П.М., Гайворонская М.Г., Синенченко Г.И. Сравнительная характеристика морфометрических параметров брюшной аорты и ее непарных ветвей у женщин с различным типом телосложения. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(1):93–102. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/11.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE ABDOMINAL AORTA AND ITS UNPAIRED BRANCHES IN WOMEN WITH DIFFERENT BODY TYPES

© Gaivoronskiy I.V.^{1,2}, Bykov P.M.³, Gaivoronskaya M.G.^{2,4}, Sinenchenko G.I.¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy (VmedA)

6, Ac. Lebedev st., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

² Saint-Petersburg State University (SPSU)

7-9, Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

³ Belgorod State National Research University (NRU BelsU)

85, Pobedy st., Belgorod, Belgorod region, 308015, Russian Federation

⁴ V.A. Almazov National Medical Research Center (NMRC named after V.A. Almazov)

2, Akkuratova st., St. Petersburg, 197341, Russian Federation

Objective. The aim of the research is to study the characteristics of the morphometric parameters of the abdominal part of the aorta and its unpaired branches in adult women with different body types.

Materials and methods. 152 computer tomograms of the abdominal part of the aorta and its unpaired branches were analyzed in adult women with different body types. According to the classification by V.N. Shevkunenko, all women studied were divided into groups with dolichomorphic, mesomorphic and brachymorphic body types. According to Pignet index, asthenic, normosthenic, and hypersthenic body types in women are distinguished.

Results. It is established that body types according to V.N. Shevkunenko have fewer statistically significant parameters in the abdominal part of the aorta and its unpaired branches, but there are statistically significant differences between constitutional types identified using the Pignet index in the vast majority of the morphometric parameters studied.

Conclusion. Due to the fact that the classification by V.N. Shevkunenko reflects to a greater degree the linear parameters of the body, and the Pignet index is also voluminous (chest girth, body weight), the latter provides a greater number of differences in the compared parameters of the abdominal aorta and its unpaired branches, including those depending on the type and degree of development of the abdominal fat fiber.

Keywords: abdominal part of the aorta; aortic unpaired branches; V.N. Shevkunenko classification; Pignet index; body types.

Gaivoronskiy Ivan V. – DM, Professor, Head of Normal Anatomy Department, VmedA, St. Petersburg, Russian Federation; Head of Morphology Department, SPSU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7232-6419. E-mail: i.v.gaivoronskiy@mail.ru

Bykov Petr M. – Senior Lecturer of Human Anatomy and Histology Department, NRU BelsU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3462-456X. E-mail: bpm.aibolit@mail.ru

Gaivoronskaya Maria G. – DM, Associate Professor, Associate Professor of Morphology Department, SPSU, St. Petersburg, Russian Federation; Professor of Medical Faculty, NMRC named after V.A. Almazov, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6854-6083. E-mail: solnushko12@mail.ru (correspondence author)

Sinenchenko Georgy I. – DM, Professor, Head of 2nd Department (Surgery for Advanced Medical Studies), VmedA, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5659-781X. E-mail: profsinenchenko@yandex.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the Ethical Committee under S.M. Kirov Military Medical Academy (Protocol No. 192 of 18.07.2017).

Received 12.01.2019

Accepted 21.03.2019

For citation: Gaivoronskiy I.V., Bykov P.M., Gaivoronskaya M.G., Sinenchenko G.I. Comparative characteristics of the morphometric parameters of the abdominal aorta and its unpaired branches in women with different body types. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye"* = *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1):93–102. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/11.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕЛКОВ АЛЛОГЕННЫХ ГЕПАТОЦИТОВ В КОРРЕКЦИИ ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

© Литвинова Е.С., Конопля А.И., Дудка В.Т.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель исследования – определить эффективность культуральной жидкости аллогенных гепатоцитов и выделенных из них белков при коррекции иммунных и метаболических нарушений остро возникшего ишемического поражения печени.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 105 половозрелых и здоровых крысах линии Вистар. Острое ишемическое поражение печени (ОИПП) вызывали пережатием гепатодуоденальной связки в течение 20 минут. Выделенные от новорожденных животных аллогенные гепатоциты использовали для приготовления культуральной жидкости, из которой получали белки. Культуральную жидкость аллогенных гепатоцитов (КЖАГ) и их белки вводили с началом моделирования острой ишемии печени пятикратно (с интервалов в 24 часа) внутрибрюшинно крысам с ОИПП по расчету 5 мг/кг белка.

Результаты. Острая ишемия печени вызывает развитие биохимических синдромов поражения печени (цитолита, внутри- и внепеченочного холестаза, токсического поражения, недостаточности синтетических процессов), активирует процессы перекисного окисления липидов, нарушает внутриэритроцитарный метаболизм, вызывает развитие оксидантного стресса, супрессию формирования адаптивного и врожденного иммунитета. Введение животным с ОИПП КЖАГ, неразделенных белков КЖАГ или белков КЖАГ с молекулярной массой (ММ) менее 130 кДа нормализует или корригирует изученные биохимические и иммунологические параметры. Белки КЖАГ с ММ больше 130 кДа такими эффектами не обладают.

Заключение. При анализе корригирующей активности КЖАГ или белков КЖАГ при остро возникшем ишемическом поражении печени на динамику биохимических маркеров, формирование клеточного и гуморального иммунитета, внутриэритроцитарный метаболизм, изменение метаболической и функциональной активности нейтрофилов периферической крови, активирование свободно-радикального окисления, установлена следующая последовательность (по степени увеличения эффективности): отсутствие корригирующего эффекта у белков КЖАГ с ММ более 130 кД, наличие нормализующей и корригирующей активности: КЖАГ – неразделенные белки КЖАГ – белки КЖАГ менее 130 кД.

Ключевые слова: иммунометаболические нарушения; белки культуральной жидкости аллогенных гепатоцитов; острая ишемия печени.

Литвинова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии, КГМУ, г. Курск. E-mail: kat_roma@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Конопля Александр Иванович – д-р. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой биологической химии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-4748-8405. E-mail: konoplya51@mail.ru

Дудка Виктор Тарасович – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой патологической анатомии, КГМУ, г. Курск. E-mail: dudkaviktor@rambler.ru

В настоящее время проблема диагностики и терапии острых и хронических заболеваний печени продолжает оставаться актуальной в связи со сложностью дифференциальной диагностики и оптимального выбора эффективных патогенетических способов лечения на фоне продолжающегося роста количества пациентов с данной патологией [1, 13, 20, 26].

В клинической практике для бескровных манипуляций на печени нередко используется пережатие печеночно-дуоденальной связки. Однако возникающая при этом ишемия ткани может быть причиной резких нарушений функции печени. Увеличение сроков острой ишемии более чем на 15 минут приводит не только к деструктивным процессам в ткани пе-

чени, но и оказывает отрицательное влияние на весь организм в целом [3, 21, 22, 25].

В условиях ишемии печени в первую очередь усиливаются свободно-радикальные процессы и обусловленное ими перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран. Ускорение образования гидроперекисных радикалов приводит к нарушению структуры клеточных мембран и повышению их проницаемости, что усиливает выход в сосудистое русло компонентов цитоплазмы, клеточных органелл и продуктов нарушенного метаболизма клеток, способных непосредственно изменять функциональную активность иммунокомпетентных клеток. В целом иммунометаболические нарушения, возникающие при гипоксии печени, и механизмы

их развития остаются все еще малоизученными [8, 10, 14, 19].

Отсутствие эффективных средств и способов коррекции нарушений иммунного и метаболического статусов и развивающихся морфологических изменений в ткани печени при ее поражениях определяет целесообразность исследования в эксперименте использования культуральной жидкости аллогенных гепатоцитов (КЖАГ) как отдельно, так и в сочетании с фармакологическими препаратами (антиоксидантами и мембранопротекторами) [5].

Цель исследования – изучить эффективность применения культуральной жидкости аллогенных гепатоцитов и выделенных из нее белков в коррекции метаболических и иммунных нарушений при остром ишемическом поражении печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 105 здоровых половозрелых крысах Вистар массой 150-200 г. Все исследования выполнялись в одно и то же время суток с 8 до 12 ч, содержание и выведение животных из эксперимента проводили с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986), и согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

Острое ишемическое поражение печени (ОИШП) вызывали оперативным методом под внутрибрюшинным гексеналовым наркозом путем пережатия гепатодуоденальной связки в течение 20 минут. Верификация развития структурных изменений в ткани печени производилась гистологическими методами.

Гепатоциты выделяли от аллогенных животных через 5-6 дней после рождения. После забора печени производили ее измельчение в среде 199, клетки из ткани печени извлекали выдавливанием с использованием стеклянного гомогенизатора. Жизнеспособность клеток определяли в тесте с красителем – трипановым синим, при этом клеточные суспензии, содержащие менее 90% жизнеспособных клеток, не использовали. В течение всех манипуляций с клеточной взвесью температура использованной среды 199 составляла 36-37°C [5].

Культуральную жидкость аллогенных гепатоцитов (КЖАГ) получали культивированием в среде 199 5×10^7 клеток на 3 мл среды в течение 6 ч.

Для получения белков: из 50-100 мл КЖАГ их осаждали равным объемом 10% трихлоруксусной кислоты, образовавшийся осадок отделяли цен-

трифугированием в течение 20 мин при 1500 g, разводили в 0,9% растворе хлорида натрия и диализовали в двух сменах фосфатно-солевого буфера pH 7,2-7,4 в течение 18 часов. После определения концентрации белка и доведения его 0,9% раствором хлорида натрия до 5 мг/мл полученный раствор фильтровали через стерилизационные мембраны 0,2 мкм, расфасовывали в стерильные флаконы по 2 мл и высушивали на установке лиофильной сушки «VIRTIS».

Полученные КЖГА и выделенные из нее белки вводили крысам сразу после моделирования ишемии печени внутрибрюшинно пятикратно (с 24-часовым интервалом) из расчета 5 мг/кг массы тела [5].

Забор крови у экспериментальных животных осуществлялся под наркозом путем внутрисердечной пункции. Эритроциты и плазму получали из гепаринизированной крови путем центрифугирования. Для оценки функционального состояния гепатоцитов в плазме крови определяли тимоловую пробу (ТП), активность аспартат- и аланинаминотрансфераз (АСТ, АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамин-транспептидазы (ГГТ), содержание билирубина (БР), фибриногена (ФГ), протромбиновый индекс (ПТИ).

Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию в плазме крови и эритроцитах ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА). Для оценки состояния антиоксидантной системы определяли методом прямого/конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и общую антиокислительную активность (ОАА). Уровень стабильных метаболитов оксида азота (SM_{ON}) выявляли с применением набора для твердофазного ИФА.

Развитие гуморального иммунного ответа (ГИО) на эритроциты барана (ЭБ) оценивали на пятые сутки после иммунизации по содержанию в селезенке антителообразующих клеток (АОК). Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) индуцировали внутрибрюшинным введением ЭБ (сенсibiliзирующая доза). Через 4 суток в подушечку стопы правой лапки вводили разрешающую дозу ЭБ. О выраженности ГЗТ судили по разнице масс (РМ) регионарного и контрлатерального лимфатических узлов и по разнице количества в них кариоцитов (РК) [18].

Выделение нейтрофилов из полученной крови проводили на градиенте плотности фикоколл-урографина ($\rho=1,078$). Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови оценивалась по фагоцитарному показателю, фагоцитарному числу и индексу активности фагоцитоза (ФП, ФЧ, ИАФ), а кислородзависимую – по

НСТ-тестам: спонтанному (НСТ-сп.) и стимулированному опсонизированным и неопсонизированным зимозаном (НСТ-ст. о/з, НСТ-ст. н/з), коэффициентам опсонизации, активации на опсонизированный и неопсонизированный зимозан (КО, КАо, КАН) [6].

Для морфологического подтверждения развития моделируемых патологических изменений и комплексной оценки эффективности коррекции нарушений проведено гистологическое исследование печени. Кусочки органа фиксировали в 10% нейтральном формалине на 0,1 М фосфатном буфере pH=7,2 и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 7-10 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование гистологических препаратов проводили с использованием микро-биологического микроскопа Nikon Eclipse Si-S со штатной цифровой камерой производства «Nikon Corporation», Япония при разных увеличениях объектива ($\times 4$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$).

С помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel 2010 полученный цифровой материал подвергали статистической обработке с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m). Существенность различий оценивали по U-критерию. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных с ОИПП морфологически по сравнению с контролем (интактными животными) в печени развивались дегенеративные изменения в виде крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, захватывающие обширные участки ткани по распространенности близки к диффузному характеру поражения. Границы гепатоцитов нечеткие, балочная структура строения долек нарушена, нередко встречались мелкоочаговые некрозы гепатоцитов с развитием слабо выраженной нейтрофильно-макрофагальной воспалительной инфильтрации (рис. 1, 2).

Функциональные нарушения при ОИПП характеризовались развитием следующих биохимических синдромов [15]: цитолиза (увеличение активности АСТ и АЛТ), внутри- и внепеченочного холестаза (повышение активности ЩФ, ГГТ и концентрации БР), токсического поражения гепатоцитов (увеличение содержания БР, активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, коэффициент ГГТ/АСТ меньше 1, коэффициент де Ритиса больше 1), недостаточности синтетических процессов (снижение ПТИ и ФБ) и воспалительного (повышение ТП) (таблица 1).

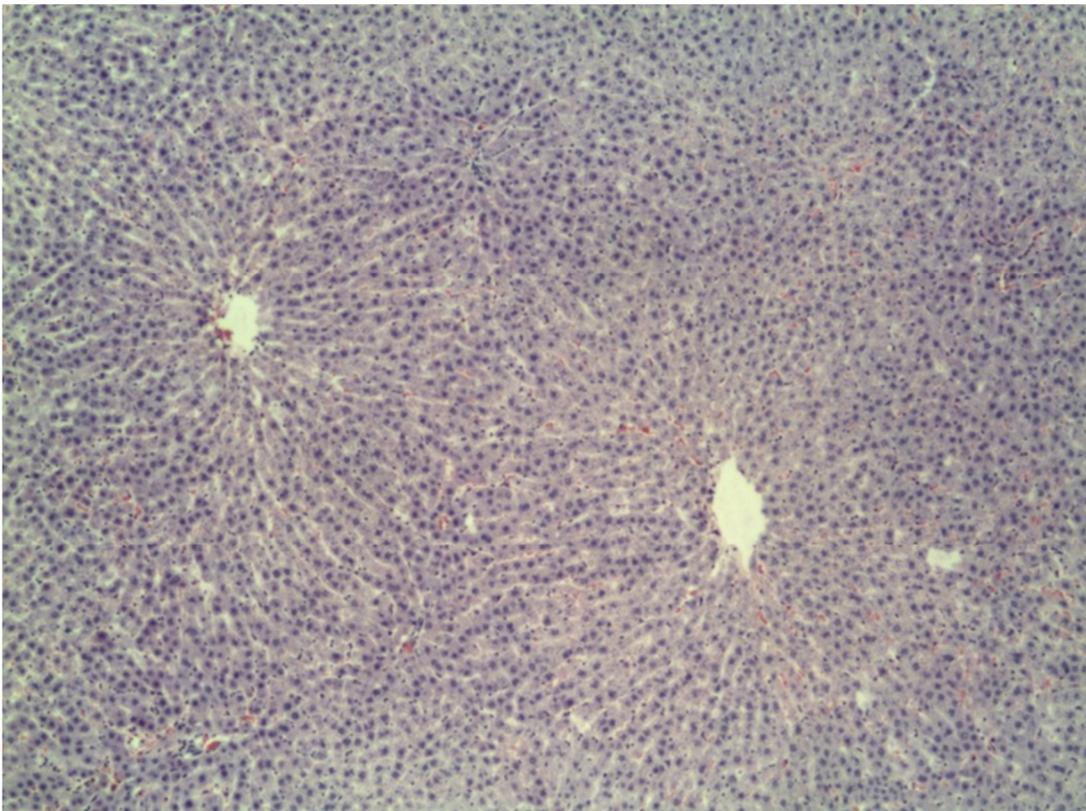


Рис. 1. Гистологическая картина ткани печени у интактного животного. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. $\times 80$.

Fig. 1. Histological picture of liver tissue in an intact animal. Staining with hematoxylin-eosin, $\times 80$.

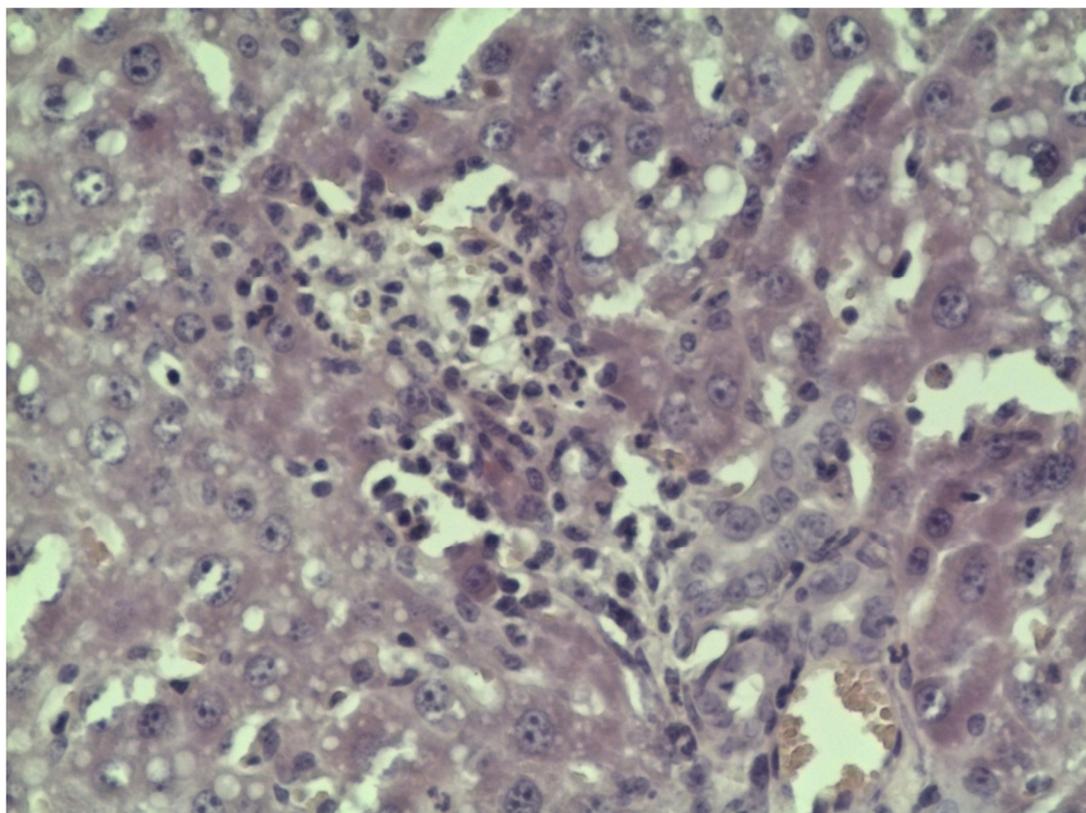


Рис. 2. Дегенеративные изменения ткани печени у животного с ОИПШ. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. x400.

Fig. 2. Degenerative changes in liver tissue of an animal with AIDH. Staining with hematoxylin-eosin, x400.

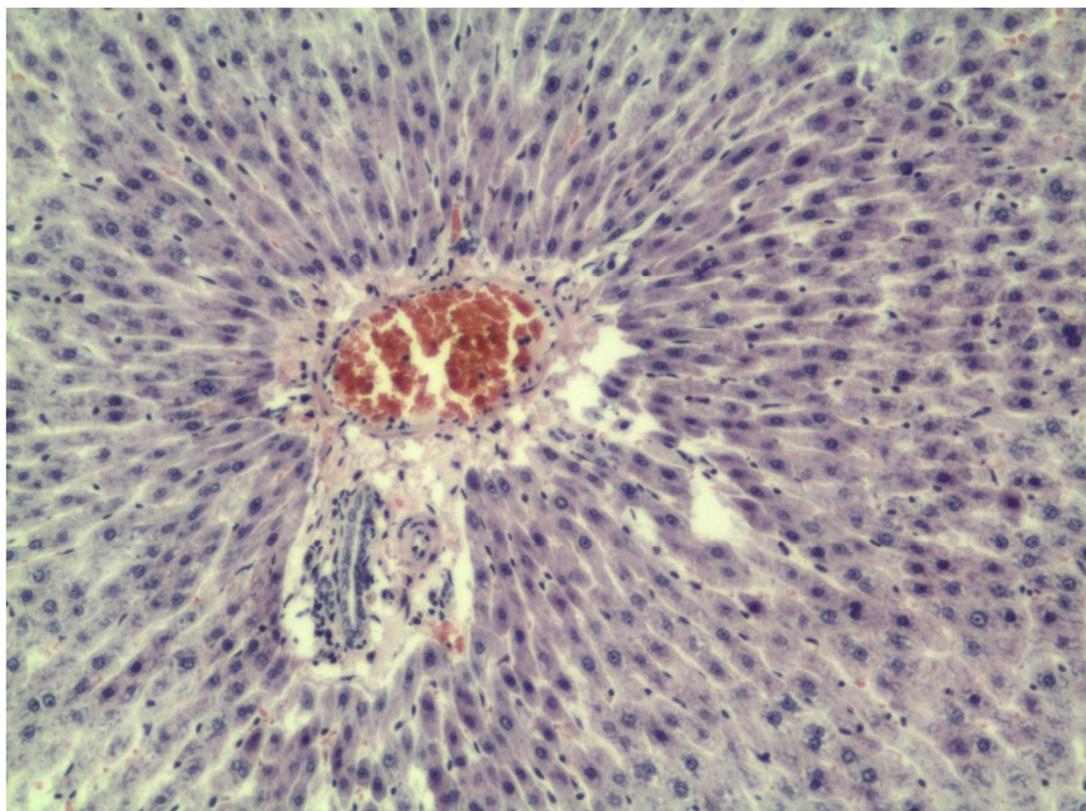


Рис. 3. Гистологическая картина ткани печени у животного с ОИПШ, получавшего белки КЖАГ менее 130 кД. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. x200.

Fig.3 Histological picture of liver tissue in an animal with AIDH who received CFAH proteins. Staining with hematoxylin-eosin, x200.

Таблица 1

Table 1

Белки аллогенных гепатоцитов и их влияние на функциональную активность при остром ишемическом поражении печени (M±m)

Allogeneic hepatocyte proteins and their effect on functional activity in acute ischemic liver damage (M±m)

Показатели Indicators	Единицы измерения Unit of measure	1	2	3	4	5	6
		Контрольная группа Control group	Острая ишемия печени и введение: Acute liver ischemia and injection of:				
			—	КЖАГ CFAH	Белки КЖАГ CFAH proteins	Белки КЖАГ с ММ менее 130 кДа CFAH proteins with MM less 130 kDa	Белки КЖАГ с ММ более 130 кДа CFAH proteins with MM more 130 kDa
АЛТ ALT	Е/л U/L	20.3±2.1	49.5±4.0 ^{*1}	30.7±2.3 ^{*1,2}	29.0±1.8 ^{*1,2}	27.4±2.5 ^{*1,2}	51.2±5.1 ^{*1,3-5}
ПТИ PTI	%	61.3±3.3	37.8±1.3 ^{*1}	58.7±2.3 ^{*2}	60.3±2.9 ^{*2}	62.4±4.1 ^{*2}	40.2±1.8 ^{*1,3-5}
АСТ AST	Е/л U/L	27.4±3.2	56.8±3.7 ^{*1}	41.2±2 ^{*1,2}	39.5±2.8 ^{*1,2}	38.1±2.4 ^{*1,2}	57.4±4.5 ^{*1,3-5}
ГГТ GGT	Е/л U/L	4.7±0.8	14.0±0.8 ^{*1}	9.3±1.9 ^{*1,2}	8.2±1.4 ^{*1,2}	7.9±1.7 ^{*1,2}	12.9±1.8 ^{*1,3-5}
ЩФ ALP	Е/л U/L	235±10.4	1136.3±95.6 ^{*1}	382.5±12.3 ^{*1,2}	401.3±15.2 ^{*1,2}	391.3±11.8 ^{*1,2}	987.9±85.6 ^{*1,3-5}
Коэффициент де Ритиса (АЛТ / АСТ) AST/ALT ratio		1.32±0.03	1.15±0.03 ^{*1}	1.34±0.02 ^{*2}	1.36±0.04 ^{*2}	1.4±0.07 ^{*2}	1.12±0.04 ^{*1,3-5}
ТП TT	Ед. S-H S-H unit	2.4±0.1	3.7±0.08 ^{*1,2}	2.7±0.1 ^{*1,2}	2.83±0.12 ^{*1,2}	2.61±0.11 ^{*1,2}	3.9±0.2 ^{*1,3-5}
ГГТ/АСТ GGT/AST		0.17±0.02	0.25±0.03 ^{*1}	0.23±0.01 ^{*1}	0.20±0.02	0.21±0.03	0.22±0.03 ^{*1}
ФГ FG	г/л g/L	3.9±0.04	2.2±0.02	3.5±0.08 ^{*1,2}	3.8±0.11 ^{*2}	3.9±0.07 ^{*2,4}	2.5±0.4 ^{*1,3-5}
БР BR	мкмоль/л μmol/L	4.9±0.9	19.6±1.3 ^{*1}	7.1±0.4 ^{*1,2}	6.9±0.4 ^{*1,2}	6.7±0.3 ^{*1,2}	18.4±1.7 ^{*1,3-5}

Примечание: на этой и всех следующих таблицах звездочкой (*) определены достоверные отличия средних арифметических (p=0,05); цифры рядом со звездочкой поясняют, по отношению к показателям какой из групп даны эти различия. КЖАГ – культуральная жидкость аллогенных гепатоцитов; ММ – молекулярная масса; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ПТИ – протромбиновый индекс; БР – билирубин; ТП – тимоловая проба; ФГ – фибриноген.

Note: on this and all the following tables significant differences of arithmetic averages (p = 0.05) were noted in an asterisk (*); numbers next to an asterisk (*) explain in relation to the indicators of which group these differences are given. CFAH – culture fluid of allogeneic hepatocytes; MM – molecular mass; AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; ALP – alkaline phosphatase; GGT – gamma-glutamyltranspeptidase; BR – bilirubin; PTI – prothrombin index; FG – fibrinogen; TT – thymol test.

У животных, получавших белки КЖАГ с молекулярной массой (ММ) больше 130 кДа, коррекции и (или) нормализации нарушений биохимических параметров функциональной активности гепатоцитов, вызванных острой ишемией печени, не наблюдалось.

Введение животным с ОИПП КЖАГ нормализовало ПТИ и соотношение АСТ/АЛТ не влияло на коэффициент ГГТ/АСТ, а остальные исследованные параметры функционально-

метаболической активности гепатоцитов приближало к значениям контрольной группы, но не до их уровня. Применение цельных (не разделенных на фракции) белков КЖАГ или белков КЖАГ с ММ менее 130 кДа оказалось более эффективным, поскольку, по сравнению с КЖАГ, дополнительно нормализует уровень ФГ и коэффициент ГГТ/АСТ (таблица 1). При морфологическом исследовании печени у животных с ОИПП, получавших белки КЖАГ с ММ менее

130 кД, в портальных трактах наблюдались неравномерное полнокровие сосудов и явления отека, в перипортальных отделах ткань печени без дегенеративных изменений: гепатоциты с гомогенной цитоплазмой и четкими границами образуют упорядоченно направленные и хорошо контурирующиеся печеночные балки. В области центрлобулярных отделов долек балочное строение печеночной ткани нечеткое, в цитоплазме гепатоцитов наблюдались явления

гиалиново-капельной дистрофии, некроз отдельных клеток (рис. 3).

Установлено, что у животных с ОИПП на системном (плазма крови) и локальном (эритроциты) уровне наблюдается активация ПОЛ (увеличение содержания МДА и АГП), развитие оксидантного стресса (снижение ОАА, активности СОД и каталазы), снижение в плазме крови концентрации стабильных метаболитов оксида азота (таблица 3).

Таблица 2

Table 2

Белки аллогенных гепатоцитов и их влияние на метаболические параметры эритроцитов и плазмы крови при остром ишемическом поражении печени (M±m)

The effect of allogeneic hepatocyte proteins on metabolic parameters of blood plasma and erythrocytes in acute ischemic liver damage (M±m)

Показатели Indicators	Единицы измерения Unit of measure	1	2	3	4	5	6
		Острая ишемия печени и введение: Acute liver ischemia and injection of:					
		Контрольная группа Control group	—	КЖАГ CFАН	Белки КЖАГ CFАН proteins	Белки КЖАГ с ММ менее 130 кДа CFАН proteins with MM less 130 kDa	Белки КЖАГ с ММ более 130 кДа CFАН proteins with MM more 130 kDa
Плазма крови Blood plasma							
ОАА TAA	%	42.8±2.1	32.7±2.3 ^{*1}	44.7±3.1 ^{*2}	47.1±5.2 ^{*2}	44.±4.1 ^{*2}	34.7±1.9 ^{*1,3,4,5}
СОД SOD	усл. ед./мл U.U./ml	12.0±0.7	6.1±1 ^{*1}	13.9±1.1 ^{*2}	14.5±1.2 ^{*2}	15.1±2.2 ^{*2}	5.9±0.8 ^{*1,3,4,5}
МДА MDA	мкмоль/л μmol/L	2.6±1	8.3±0.9 ^{*1}	2.3±0.11 ^{*2}	2.4±0.1 ^{*2}	2.46±0.08 ^{*2}	7.8±0.7 ^{*1,3,4,5}
АГП AHP	усл. ед. C.U.	0.82±0.08	2.6±0.1 ^{*1}	0.81±0.02 ^{*2}	0.79±0.03 ^{*2}	0.8±0.02 ^{*2}	2.4±0.14 ^{*1,3,4,5}
СМ _{ОН} SM _{ОН}	мкмоль/л μmol/L	7.1±0.3	3.8±0.07 ^{*1}	6.2±0.2 ^{*1,2}	6.0±0.1 ^{*1,2}	6.4±0.22 ^{*1,2}	4.1±0.32 ^{*1,3,4,5}
Каталаза Kat	мкат/л mkat/L	13.4±1	8.2±1 ^{*1}	13.7±1.5 ^{*2}	14.8±2.7 ^{*2}	15.6±2.9 ^{*2}	8.6±0.7 ^{*1,3,4,5}
Эритроциты Red blood cells							
ОАА TAA	%	45.6±3.0	37.5±2.8 ^{*1}	46.1±3.5 ^{*2}	49.1±4.8 ^{*2}	50.5±5.1 ^{*2}	38.1±1.4 ^{*1,3,4,5}
СОД SOD	усл. ед./мл C.U./ml	22.1±1.3	10.4±0.8 ^{*1}	21.3±1.7 ^{*2}	24.6±2.3 ^{*2}	23.8±1.7 ^{*2}	12.5±2.2 ^{*1,3,4,5}
АГП AHP	усл. ед. C.U.	0.11±0.02	1.04±0.04 ^{*1}	0.35±0.04 ^{*1,2}	0.4±0.02 ^{*1,2}	0.38±0.03 ^{*1,2}	0.98±0.05 ^{*1,3,4,5}
МДА MDA	мкмоль/л μmol/L	0.28±0.03	3.8±0.12 ^{*1}	0.54±0.12 ^{*1,2}	0.6±0.05 ^{*1,2}	0.71±0.04 ^{*1,2}	3.5±0.2 ^{*1,3,4,5}
СЭГ SCE	10 ¹² г/эр 10 ¹² g/RBC	3.1±0.1	1.4±0.03 ^{*1}	3.04±0.1 ^{*2}	2.94±0.08 ^{*2}	3.2±0.2 ^{*2}	1.5±0.1 ^{*1,3,4,5}
СЭЭ ESC	%	51.7±1.8	24.2±1.1 ^{*1}	53.7±4.1 ^{*2}	48.4±3.9 ^{*2}	47.5±4.8 ^{*2}	26.7±2.5 ^{*1,3,4,5}
Каталаза Kat	мкат/л mkat/L	12.4±1.1	8.1±0.3 ^{*1}	17.7±1.9 ^{*1,2}	18.4±1.3 ^{*1,2}	19.7±2.5 ^{*1,2}	7.8±0.9 ^{*1,3,4,5}

Примечание: МДА – малоновый диальдегид; АГП – ацилгидроперекиси; ОАА – общая антиоксидантная активность; СОД – супероксиддисмутаза; СМ_{ОН} – стабильные метаболиты оксида азота; СЭЭ – сорбционная емкость эритроцитов; СЭГ – сорбционная емкость гликокаликса.

Note: MDA – malondialdehyde; AHP – acylhydroperoxides; TAA – total antioxidant activity; SOD – superoxide dismutase; SM_{ОН} – stable metabolites of nitric oxide; ESC – erythrocyte sorption capacity; SCE – sorption capacity glycoalyx.

Таблица 3

Table 3

Влияние белков аллогенных гепатоцитов на формирование адаптивного иммунного ответа и метаболическую и функциональную активность нейтрофилов периферической крови при остром ишемическом поражении печени (M±m)

The effect of allogeneic hepatocyte proteins on the formation of an adaptive immune response and the functional and metabolic activity of peripheral blood neutrophils in acute ischemic liver damage (M±m)

Показатели Indicators	Единицы измерения Unit of measure	1	2	3	4	5	6	
		Контрольная группа Control group	Острая ишемия печени и введение: Acute liver ischemia and injection of:					
			—	КЖАГ CFAH	Белки КЖАГ CFAH proteins	Белки КЖАГ с ММ менее 130 кДа CFAH proteins with MM less 130 kDa	Белки КЖАГ с ММ более 130 кДа CFAH proteins with MM more 130 kDa	
ГИО и ГЗТ Humoral immune response and delayed type hypersensitivity								
PM MD	мг mg	3.1±0.07	2.0 ±0.04 ^{*1}	3.15±0.05 ^{*2}	3.2±0.08 ^{*2}	3.14±0.05 ^{*2}	2.1±0.07 ^{*1,3,4,5}	
PK KD	10 ⁶ кариоцитов 10 ⁶ karyocytes	1.8±0.08	0.9±0.02 ^{*1}	1.93±0.1 ^{*2}	1.84±0.07 ^{*2}	1.77±0.06 ^{*2}	0.82±0.05 ^{*1,3,4,5}	
АОК APC	тыс/орган t./organ	19.7±1.4	8.4±0.9 ^{*1}	14.2±1.2 ^{*1,2}	15.1±1.8 ^{*1,2}	13.7±2.1 ^{*1,2}	7.8±0.5 ^{*1,3,4,5}	
Метаболическая и функциональная активность нейтрофилов периферической крови Metabolic and functional activity of peripheral blood neutrophils								
ИАФ PAI	—	1.54±0.1	0.7±0.04 ^{*1}	1.66±0.08 ^{*2}	1.73±0.12 ^{*2}	1.8±0.2 ^{*2}	0.75±0.03 ^{*1,3,4,5}	
ФП PI	абс. abs.	61.7±3.6	46.8±2.1 ^{*1}	65.0±2.6 ^{*2}	66.3±4.8 ^{*2}	63.7±3.5 ^{*2}	44.3±2.5 ^{*1,3,4,5}	
ФЧ PN	абс. abs.	2.5±0.06	1.5±0.05 ^{*1}	2.55±0.3 ^{*2}	2.61±0.3 ^{*2}	2.8±0.3 ^{*2}	1.7±0.16 ^{*1,3,4,5}	
КО OC	—	1.4±0.08	1.02±0.03 ^{*1}	1.39±0.08 ^{*2}	1.16±0.04 ^{*1,3}	1.4±0.03 ^{*2,4}	1.07±0.02 ^{*1,3,4,5}	
НСТ-сп. NBT-sp.	mOD	0.80±0.02	0.50±0.02 ^{*1}	0.76±0.1 ^{*2}	0.74±0.05 ^{*2}	0.8±0.05 ^{*2}	0.52±0.03 ^{*1,3,4,5}	
НСТ-ст. н/з NBT-ind n/z	mOD	0.9±0.02	0.54±0.04 ^{*1}	1.01±0.03 ^{*2}	1.1±0.2 ^{*2}	0.94±0.07 ^{*2}	0.57±0.02 ^{*1,3,4,5}	
НСТ-ст. о/з NBT-ind o/z	mOD	1.3±0.04	0.55±0.05 ^{*1}	1.4±0.07 ^{*2}	1.28±0.1 ^{*2}	1.33±0.09 ^{*2}	0.61±0.03 ^{*1,3,4,5}	
КАо ACo/z	—	1.65±0.03	1.12±0.02 ^{*1}	1.84±0.09 ^{*1,2}	1.73±0.03 ^{*2}	1.7±0.05 ^{*2}	1.17±0.04 ^{*1,3,4,5}	
КАн ACn/z	—	1.14±0.08	1.1±0.03	1.33±0.04 ^{*1,2}	1.5±0.14 ^{*1,2}	1,18±0,06 ^{*3,4}	1.1±0.02 ^{**1,3,4,5}	

Примечание: АОК – количество антителообразующих клеток; PM – разница масс контралатерального и регионарного подколенных лимфатических узлов; PK – разница количества в них кариоцитов; ФП – фагоцитарный показатель; ФЧ – фагоцитарное число; ИАФ – индекс активности фагоцитоза; НСТ-тест – реакция восстановления нитросинего тетразолия: спонтанная (НСТ-сп.) и стимулированная опсонизированным и неопсонизированным зимозаном (НСТ-ст. о/з, НСТ-ст. н/з); КО, КАн, КАо – коэффициенты опсонизации, активации на опсонизированный и неопсонизированный зимозан.

Note: AFC – is the number of antibody-producing cells; MD – the difference in mass of regional and contralateral popliteal lymph nodes; KD – the difference in the number of karyocytes in them; PI – is a phagocytic index; PN – phagocytic number; PAI – phagocytosis activity index; NBT-test – is the reduction reaction of nitroblue tetrazolium: spontaneous (NBT-sp.) and stimulated by opsonized and non-opsonized zymosan (NBT-ind. o/z, NBT-ind. n/z); OC, ACo/z, ACn/z – coefficients of opsonization, activation for opsonized and non-opsonized zymosan.

Введение белков КЖАГ с ММ более 130 кДа не влияло на активацию ПОЛ, развитие оксидантного стресса на общем (плазма крови) и локальном (эритроциты) уровне, обусловленные острой ишемией печени. Введение КЖАГ, неразделенных белков КЖАГ или белков КЖАГ с ММ менее 130 кДа нормализует параметры антиоксидантной защиты на системном и локальном уровне (исключением стала активность каталазы в эритроцитах – коррекция) и приближает к контролю, но не до их значений, содержание SM_{ON} в плазме и маркеры ПОЛ в эритроцитах (таблица 2).

Острая ишемия печени приводит к супрессии развития гуморального и клеточного иммунного ответа на ЭБ и снижению фагоцитарной и кислород-зависимой метаболической активности циркулирующих нейтрофилов (за исключением КАН – без изменения) (таблица 3).

Введение белков КЖАГ с ММ больше 130 кДа не влияло на изменения параметров адаптивного и врожденного иммунитета, вызванные острой ишемией ткани печени. Использование КЖАГ, неразделенных белков КЖАГ или белков КЖАГ с ММ менее 130 кДа корректирует формирование ГИО (АОК), нормализует показатели ГЗТ (РМ и РК), фагоцитарной (ФП, ФЧ и ИАФ) и кислород-зависимой метаболической (НСТ-сп., НСТ-ст. н/з и о/з) активности полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови. В отличие от КЖАГ, введение которой повышает показатели функционального резерва нейтрофилов (КАн и КАо) с достоверным превышением контрольных значений, белки КЖАГ (без разделения и с ММ менее 130 кД) корректируют или нормализуют эти параметры полиморфноядерных лейкоцитов. Введение белков КЖАГ неразделенных на фракции снижает дополнительные функциональные возможности нейтрофилов (КО) в отношении метаболической активности, а КЖАГ и белки с ММ менее 130 кДа их нормализуют (таблица 3).

Таким образом, в условиях ОИПП при анализе корректирующей активности КЖАГ и белков КЖАГ на динамику биохимических маркеров острой ишемии печени, формирование гуморального и клеточного иммунитета, нарушения функциональной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, внутриэритроцитарного метаболизма, активацию свободно-радикального окисления, по степени возрастания эффективности установлена следующая последовательность: КЖАГ; неразделенные белки КЖАГ; белки КЖАГ с ММ менее 130 кДа. Применение белков КЖАГ с ММ более 130 кДа не оказывало корректирующего эффекта.

В литературе имеется большое количество экспериментальных и клинических работ, по-

священных коррекции нарушений функции печени, есть исследования по оксидантным, иммунным и эритроцитарным нарушениям и их коррекции при патологии печени [1, 24, 26].

Однако проблема фармакологической терапии заболеваний печени далека от разрешения, а неудовлетворительные результаты лечения острых и хронических поражений печени, приводящих к развитию печеночной недостаточности, во многом связывают с отсутствием эффективной патогенетической терапии, в связи с чем перспективным направлением в лечении таких состояний является применение клеточных технологий [7, 24, 25], и в том числе – использование изолированных ксено- и аллогенных гепатоцитов. В настоящее время механизм действия гепатоцитов, применяемых для коррекции нарушений при гепатопатиях нельзя считать окончательно выясненным. Трудно представить, что лечебный эффект связан с органозамещающей функцией трансплантируемых клеток и, вероятно, он обусловлен гуморальными и молекулярными механизмами, отвечающими за активацию функциональной активности гепатоцитов реципиента и регенерацию, путем выработки регуляторных пептидов, среди которых ведущая роль принадлежит факторам роста [15, 21, 25].

Полученные нами результаты подтверждают вышеизложенное и мы считаем, что перспективным продолжением работы является очистка белков культуральной жидкости аллогенных гепатоцитов с выделением концентрированной активной субстанции белковой природы с дальнейшим созданием на этой основе препарата и его доклиническое испытание на экспериментальных моделях патологии печени.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено Региональным этическим комитетом. Протокол заседания РЭК № 9 от 9 ноября 2015 года.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Антоненко О.М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции. *Медицинский совет*. 2013; 6: 45-51 [Antonenko O.M. Toxic liver damage: ways of pharmacological correction *Meditinskiy sovet*. 2013; 6: 45-51 (in Russ.)]

2. Галстян Г.М., Макарова П.М., Паровичникова Е.Н. Применение мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток для лечения сепсиса. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60(5): 59-65 [Galshtyan Gennadiy M., Makarova P.M., Parovichnikova E.N. Use of mesenchymal stromal stem cells for the treatment of sepsis. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2015; 60(5): 59-65 (in Russ.)]
3. Гараев Г.Ш., Гафарова Ж.Р., Джафарова Р.Э. Изменения состава белков в крови в период синдрома ишемии-реперфузии, моделированного нарушением кровотока в печени. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2018; 2 (62): 110-114 [Garayev G.Sh., Gafarova J.R., Jafarova R.E. Changes in the composition of proteins in the blood during the period of ischemia-reperfusion syndrome, modeled by a violation of blood flow in the liver. *Vestnik rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2018; 2(62): 110-114 (in Russ.)]
4. Евсеева М.Н., Шептулина А.Ф., Рубцов Ю.П. Перспективы создания аутологичных гепатоцитов для лечения печеночной недостаточности. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 25(6): 49-57 [Evseyeva M.N., Sheptulina A.F., Rubtsov Yu.P. Prospects of autologous hepatocytes for liver failure treatment. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015; 25(6): 49-57 (in Russ.)]
5. Зинкин В.Ю., Годков М.А. Способ количественной оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; (8): 26-29 [Zinkin V. Yu., Godkov M.A. A method of quantitative evaluation of oxygen-dependent metabolism of human neutrophil granulocytes. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2004; (8): 26-29 (in Russ.)]
6. Конопля А.И., Литвинова Е.С., Быстрова Н.А., Разумова М.С., Чуева Т.В. Иммунометаболические нарушения при экспериментальном остром токсическом поражении печени: коррекция ксеногенными и аллогенными гепатоцитами. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18(2): 91-98 [Konoplya A.I., Litvinova E.S., Bystrova N.A., Razumova M.S., Chuyeva T.V. Immune and metabolic disturbances in experimental acute toxic hepatitis: correction by xenogenic and allogenic hepatocytes. *Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2016; 18(2): 91-98 (in Russ.)]
7. Лепехова С.А., Апарцин К.А., Искра А.И. Роль фактора роста гепатоцитов в регенерации печени. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7-1: 187-192 [Lepekhova S.A., Apartsin K.A., Iskra A.I. Role of hepatocyte growth factor in liver regeneration. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2014; 7-1: 187-192 (in Russ.)]
8. Лямина Н.П., Карпова Э.С., Котельникова Е.В. Адаптация к гипоксии и ишемическое preconditioning: от фундаментальных исследований к клинической практике. *Клиническая медицина*. 2014; 92(2): 23-29 [Lyamina N.P., Karpova E.S., Kotelnikova E.V. Adaptation to hypoxia and ischemic preconditioning: from basic research to clinical. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 92(2): 23-29 (in Russ.)]
9. Медведева С.Ю., Мухлынина Е.А., Булавинцева Т.С., Данилова И.Г. Участие фактора стволовой клетки в репаративной регенерации печени при ее токсическом повреждении. *Медицинская иммунология*. 2015; 17(S): 32 [Medvedeva S.Yu., Mukhlynina E.A., Bulavintseva T.S., Danilova I.G. Part of the factor of stem cells in reparative regeneration of the liver in its toxicity. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015; 17(S): 32 (in Russ.)]
10. Николаев С.Б., Быстрова Н.А., Лазаренко В.А., Конопля А.И. Иммунометаболические нарушения в условиях гипоксии и их фармакологическая коррекция. Курск: Издательство ГОУ ВПО КГМУ Росздрава России, 2010. 226 с. [Nikolayev S.B., Bystrova N.A., Lazarenko V.A., Konoplya A.I. *Immunometabolic disorders in hypoxia and their pharmacological correction*. Kursk: Izdatel'stvo GOU VPO KGMU Roszdrava Rossii, 2010. 226 p. (in Russ.)]
11. Онищенко Н.А., Люндуп А.В., Газизов И.М., Дедев Р.В., Шагидулин М.Ю., Крашенинников М.Е., Аврамов П.В. Двухфазная динамика воздействия мезенхимальных мультипатентных стромальных клеток (ММСК) костного мозга на печень при моделировании фиброзирующего гепатита. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2011; 13(3): 51-58 [Onishchenko N.A., Lyundup A.V., Gazizov I.M., Deev R.V., Shagidulin M.Y., Krasheninnikov M.E., Avramov P.V. Two-phase dynamics of bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells (MMSC) action on liver at modeling of fibrotic hepatitis. *Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2011; 13(3): 51-58 (in Russ.)]
12. Разумова М.С., Литвинова Е.С., Быстрова Н.А., Локтионов А.Л. Функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови при использовании ксено-, аллогенных гепатоцитов, фибробластов и их культуральной жидкости при экспериментальном остром токсическом поражении печени. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2015; 14(4): 714-720 [Razumova M.S., Litvinova E.S., Bystrova N.A., Loktionov A.L. Functional and metabolic activity of neutrophils of the peripheric blood when using kseno-, allogenic hepatocytes, fibroblasts and their cultural liquids at the experimental acute toxic hepatitis. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh*. 2015; 14(4): 714-720 (in Russ.)]
13. Салиенко А.А., Хубутя М.Ш., Чжао А.В., Джаграев К.Р., Андрейцева О.И., Журавель С.В., Сюткин В.Е. Трансплантация печени как радикальный метод лечения конечных стадий заболеваний печени. *Практическая медицина*. 2010; 8(47): 13-19 [Khubutia M.Sh., Zhao A.V., Dzhagraev K.R., Andreytseva O.I., Zhuravel S.V., Salienko A.A., Syutkin V.E. Liver transplantation as a radical treatment for end-stage liver disease. *Prakticheskaya meditsina*. 2010; 8(47): 13-19 (in Russ.)]
14. Сухоруков В.П., Булдаков А.В., Машковцев О.В. Сравнительное изучение морфологических изменений ткани печени под воздействием острой ишемии и введении в ишемизированную печень

- различных лекарственных средств. Новые технологии, методы диагностики, лечения, профилактики. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2009; 1(30): 78-81 [Sukhorukov V.P., Buldakov A.V, Mashkovtsev O.V. Comparative study of morphological changes in liver tissue under the influence of an acute ischemia and introduction of various medical agents into the ischemic liver. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova*. 2009; 1(30): 78-81 (in Russ.)]
15. Титов В.Т. *Болезни печени*. В кн.: *Клиническая биохимия*. Ткачук В.А., под ред. Москва: ГОЭТАР-Медиа. 2006. С. 361-371. [Titov V.T. *Liver disease*. In: *Clinical biochemistry*. Tkachuk V.A., editor. Moscow: GOETAR-Media, 2006. P. 361-371 (in Russ.)]
 16. Умбаев Б.А., Аскарлова Ш.Н., Шалахметова Т.М., Цой А.К., Буланин Д.С. Внутривнутрибрюшинная трансплантация аллогенных гепатоцитов крысам с индуцированным токсическим циррозом печени. *Вестник КазНУ. Серия экологическая*. 2014.; 1(2-40): 261-270 [Umbayev B.A., Askarova Sh.N., Shalakhmetova T.M., Tsoy A.K., Bulanin D.S. Intraoperative transplantation of hepatocytes allogenic rats with induced toxic liver cirrhosis. *Vestnik KazNU. Seriya ekologicheskaya*. 2014.; 1(2-40): 261-270 (in Russ.)]
 17. Уразметова М.Д., Хаджибаев Ф.А., Мирзакулов А.Г. Анализ показателей иммуногенеза при алло- и ксенотрансплантации эмбриональных гепатоцитов. *Вестник экстренной медицины*. 2018; 11(2): 57-63 [Urazmetova M.D., Khadzhibaev F.A., Mirzakulov A.G. The analysis of the indices of immunogenesis in allo- and xenotransplantation of embryonic hepatocytes. *Vestnik ekstrennoy meditsiny*. 2018; 11(2): 57-63 (in Russ.)]
 18. Федовева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В., Череев А.Н., Коган В.Ю. *Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях*. Москва: Промедэк, 1993. 319 с. [Fedoveyeva V.N., Poryadin G.V., Koval'chuk L.V., Cheredeyev A.N.; Kogan V.Yu. *Guidance on immunological and allergic methods in hygienic studies*. Moscow: Promedek, 1993. 319 p. (in Russ.)]
 19. Ходосовский М.Н. Коррекция окислительных повреждений при синдроме ишемии-реперфузии печени. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016; 4(56): 20-25 [Khodosovsky M.N. Correction of oxidative damages during hepatic ischemia-reperfusion syndrome. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 4(56): 20-25 (in Russ.)]
 20. Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Крашениников М.Е. Трансплантация гепатоцитов как метод лечения печеночной недостаточности: экспериментальный и клинический опыт. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010; 12(4): 53-60 [Shagidulin M.Y., Onishchenko N.A., Krashennnikov M.E. Transplantation of hepatocytes as the method of treatment of liver failure: experimental and clinical experience. *Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2010; 12(4): 53-60 (in Russ.)]
 21. Donadon M., Molinari A.F., Corazzi F., Rocchi L., Zito P., Cimino M., Costa G., Raimondi F., Torzilli G. Pharmacological Modulation of Ischemic-Reperfusion Injury during Pringle Maneuver in Hepatic Surgery. A Prospective Randomized Pilot Study. *World J Surg*. 2016; 40(9):2202-2212. DOI: 10.1007/s00268-016-3506-1.
 22. Liu K.X., Kato Y., Matsumoto K. Characterization of the enhancing effect of protamine on the proliferative activity of hepatocyte growth factor in rat hepatocytes. *Pharm Res*. 2009; 26(4):1012-1021. DOI: 10.1007/s11095-008-9810-1.
 23. Li J., Li R.J., Lv G.Y., Liu H.Q. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(11): 2036-2047.
 24. Manzini G., Kremer M., Houben P., Gondan M., Bechstein W.O., Becker T., Berlakovich G.A., Friess H., Guba M., Hohenberger W., Ijzermans J.N.M., Jonas S., Kalf J.C., Klar E., Klempnauer J., Lerut J., Lippert H., Lorf T., Nadalin S., Nashan B., Otto G., Paul A., Pirenne J., Pratschke J., Ringers J., Rogiers X., Schilling M.K., Seehofer D., Senninger N., Settmacher U., Stippel Karlheinz Tscheliessnigg D.L., Ysebaert D., Binder H., Schemmer P. Reperfusion of liver graft during transplantation: techniques used in transplant centres within Eurotransplant and meta-analysis of the literature. *Transpl Int*. 2013; 26(5): 508-516. DOI: 10.1111/tri.12083.
 25. Reiling J., Lockwood D.S.R., Simpson A.H., Campbell C.M., Bridle K., Santrampurwala N., Britton L.J., Crawford D.H.G., Dejong C.H.C., Fawcett J. Urea production during normothermic machine perfusion: Price of success? *Liver Transpl*. 2015; 21(5):700-703. DOI: 10.1002/lt.24094.
 26. Suyavaran A. Preconditioning methods in the management of hepatic ischemia reperfusion-induced injury: Update on molecular and future perspectives. *Hepatol Res*. 2017 Jan; 47(1): 31-48. DOI: 10.1111/hepr.12706.

Поступила в редакцию 01.12.2018

Подписана в печать 21.03.2019

Для цитирования: Литвинова Е.С., Конопля А.И., Дудка В.Т. Эффективность белков аллогенных гепатоцитов в коррекции иммунометаболических нарушений при остром ишемическом поражении печени. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(1):103–113. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/12.

EFFECTIVENESS OF PROTEINS OF ALLOGENEIC HEPATOCYTES IN THE CORRECTION OF IMMUNOMETABOLIC DISORDERS IN ACUTE ISCHEMIC LIVER DAMAGE

© *Litvinova E.S., Konoplya A.I., Dudka V.T.*

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx st., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective. The aim of the study was to establish the effectiveness of the culture fluid of allogeneic hepatocytes (CFAH) and proteins isolated from them in correcting metabolic and immune disorders in acute ischemic liver damage.

Material and methods. The study has been conducted on 105 healthy mature Wistar rats. Acute ischemic liver damage (AILD) was induced by cross clamping of the hepatoduodenal ligament for 20 minutes. Isolated allogeneic hepatocytes from newborn animals were used to prepare a culture fluid from which proteins were isolated. The culture fluid of allogeneic hepatocytes (CFAH) and their proteins obtained were administered with the start of modeling acute liver ischemia five times (with a 24-hour interval) intraperitoneally to rats with AILD at the rate of 5 mg/kg.

Results. Acute liver ischemia causes the development of biochemical syndromes of the liver damage (cytolysis, intra- and extrahepatic cholestasis, toxic damage, insufficiency of synthetic processes) activates the processes of lipid peroxidation, disturbs intra-erythrocyte metabolism, and causes the development of oxidative stress and suppression of forming the adaptive and innate immunity. Introduction of CFAH, undivided CFAH proteins or CFAH proteins with molecular mass (MM) less than 130 kDa to animals with AILD normalizes or corrects the studied biochemical and immunological parameters. CFAH proteins with MM more than 130 kDa do not have such effects.

Conclusion. During the analysis of CFAH or CFAH proteins corrective activity on the dynamics of biochemical markers of AILD, formation of humoral and cellular immunity, impaired functional and metabolic activity of peripheral blood neutrophils, intraerythrocyte metabolism, activation of free radical oxidation, the following sequence has been established (according to increasing the effectiveness): the lack of this activity in CFAH proteins with MM more than 130 kDa; the presence of normalizing and correcting activity of: CFAH – CFAH undivided proteins – CFAH proteins less than 130 kDa.

Keywords: immunometabolic disorders; culture proteins of allogeneic hepatocytes; acute liver ischemia.

Litvinova Ekaterina S. – PhD in Medicine, Associate Professor of Department of Pathological Anatomy, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: kat_roma@mail.ru (correspondence author)

Konoplya Alexander I. – DM, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of Department of Biological Chemistry, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4748-8405. E-mail: konoplya51@mail.ru

Dudka Victor T. – PhD in Medicine, Associate Professor, Head of Department of Pathological Anatomy, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: dudkaviktor@rambler.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the Ethical Committee under Kursk state medical university (Protocol No. 9 of 09.11.2015).

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 01.12.2018

Accepted 21.03.2019

For citation: Litvinova E.S., Konoplya A.I., Dudka V.T. Effectiveness of proteins of allogeneic hepatocytes in the correction of immunometabolic disorders in acute ischemic liver damage. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye"* = *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1):103–113. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/12.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА НА КРЫСАХ

© *Овсянников В.Г., Чеботарева Ю.Ю., Подгорный И.В.*

Ростовский государственный медицинский университет (РостГМУ)

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29

Литературный обзор включает данные современных экспериментов, посвященных изучению механизмов развития различных гестационных осложнений на крысах. Общеизвестно, что у крысы, по аналогии с беременными женщинами, гемохориальный тип плацентации и, идентично трем триместрам беременности, 3-недельная гестация. Это позволяет в экспериментах в динамике ультракороткого времени беременности более углубленно изучить механизмы плацентарных нарушений и патогенетически обосновать методы их профилактики. Подчеркивается необходимость оценки морфологических и функциональных изменений плаценты крыс. Отмечено, что при нормальном течении беременности у крыс, по аналогии с беременными женщинами, визуализируются гигантские клетки Кащенко-Гофбауэра или фетальные плацентарные макрофаги, наличие которых свидетельствует о полноценной функции плаценты. В экспериментах на крысах подробно изучены факторы риска плацентарных нарушений, разработаны пути профилактики и коррекции. В настоящее время особое внимание уделяется экспериментальным направлениям по изучению патогенетических механизмов формирования гестационных нарушений при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами. Спонтанно гипертензивные крысы (крысы линии SHR) используются в экспериментах, связанных с изучением механизмов артериальной гипертензии, а также аспектов развития метаболического синдрома, инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, гипертриглицеридемии. Данная имбредная линия крыс имеет аналогичные проявления первичной гипертензии у человека признаки, при этом экспериментальное моделирование уточняет не только патогенез развития гипертензивного расстройства, но и формирование патологического состояния органов мишеней. Рассматривается возможность более детального изучения механизма гипертензивных расстройств в динамике беременности с использованием крыс имбредных линий, включая спонтанно гипертензивную и контрольную – нормотензивную.

Ключевые слова: обзор; гестационные осложнения; плацента; крыса.

Овсянников Виктор Григорьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии, РостГМУ, г. Ростов-на-Дону. E-mail: ovsyannikov_vg@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Чеботарева Юлия Юрьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, РостГМУ, г. Ростов-на-Дону. ORCID: 0000-0001-9609-0917. E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

Подгорный Игорь Владимирович – ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2, РостГМУ, г. Ростов-на-Дону. E-mail: i_podgorniy@mail.ru

В настоящее время изучение патогенетического механизма больших акушерских синдромов в условиях эксперимента на крысах является одним из приоритетных направлений репродуктивной патофизиологии, при этом принципиально новые экспериментальные подходы для изучения важнейших гестационных осложнений, включая плацентарную недостаточность (ПН) и преэклампсию (ПЭ), имеют актуальное значение [8]. На крысах можно изучить ведущие факторы риска, методы профилактики и коррекции ПН с применением эффективных фармакологических препаратов или, напротив, выявить неблагоприятное действие последних [8, 6, 17, 9, 18].

Сегодня, в рамках технологического прогресса в биомедицине, биологический эксперимент базируется на соблюдении четких принципов персонализации и доказательности. В связи с этим бесспорный интерес представляет разработка экспериментальной модели гестационных нарушений при гипертензивных расстройствах, включая ПН и ПЭ, с использованием

крыс чистых имбредных линий, спонтанно гипертензивной (spontaneously hypertensive rats (SHR)) и нормотензивной (Wistar Kyoto(WKY)).

Мнение о том, что экспериментальная ПЭ практически не воспроизводима давно устарело, особенно с появлением мультифакторных теорий этиопатогенеза данного акушерского синдрома [8]. Установлено, что у крысы, по аналогии с беременными женщинами, гемохориальный тип плацентации и, идентично трем триместрами беременности, 3-недельная гестация [8, 16, 10, 21, 24]. Это позволило в экспериментах на самках крыс в динамике ультракороткого времени беременности более углубленно изучить механизмы плацентарных нарушений и патогенетически обосновать методы ее профилактики, при этом дать оценку различным предикторам осложнений гестации [8, 6, 17, 9, 18, 16, 21, 22, 24, 10, 11].

Принцип персонализированного подхода в экспериментах решает и разработанная для лабораторных крыс оптимальная онтогенетическая классификация, которая включает в себя

периоды новорожденности, ювенильный, репродуктивный (половозрелый) – старше 5 месяцев и предстарческий – более 19 месяцев [14]. Все это позволяет изучать механизмы формирования различных репродуктивных заболеваний с учетом не только гендерных различий, но и возрастных особенностей.

Следует отметить, что половозрелой можно считать крысу, потенциально способную принести потомство. Надежными критериями половозрелости являются наличие в яичниках зрелых фолликулов и желтых тел и, соответственно этому, четко функционирующего полового (эстрального) цикла, состоящего из четырех фаз: диэструс, метэструс, проэструс, эструс. Эстральный цикл крысы, характеризующийся четко описанной кольпоцитологической картиной, продолжается 5 суток. Наряду с перечисленными признаками, оптимальный вес животного более 300 грамм также является важным признаком его зрелости [23]. Так, у крысы в воз-

расте свыше 18 недель и весом более 300 грамм должен иметь место, не связанный с сезонными колебаниями регулярный эструс и половой цикл с множественной беременностью [23].

Преовуляторные фолликулы, окруженные множественными слоями гранулезного (фолликулярного) эпителия, отчетливо видны только у нерожавшей крысы, достигшей половой зрелости [23] (рисунок 1).

У половозрелой крысы вне зависимости от копуляции отмечается спонтанная овуляция, после которой в яичниках развиваются прекрасно визуализирующиеся как макро-, так и микроскопически желтые тела, как правило, разного размера и возраста [23] (рисунок 2).

Беременность у крысы длится в динамике 21-24 гестационных дня, практически 3 недели [8, 24]. В эксперименте первый день беременности устанавливается по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке [6, 10].

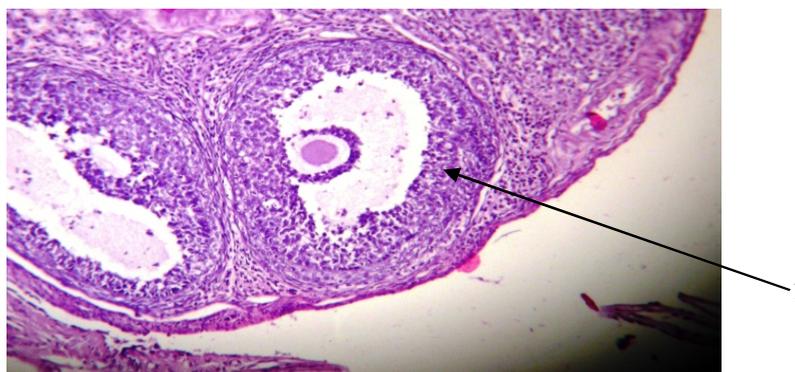


Рис. 1. Преовуляторный фолликул нерожавшей крысы линии Wistar (1) (фото из архива Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений РостГМУ). Окраска гематоксилином и эозином, x200.

Fig. 1. The preovulatory follicle of a nulliparous Wistar rat (the photo from the archive of the Problem scientific laboratory of complex study of reproductive disorders of RostGMU). Stained with hematoxylin and eosin, x 200.

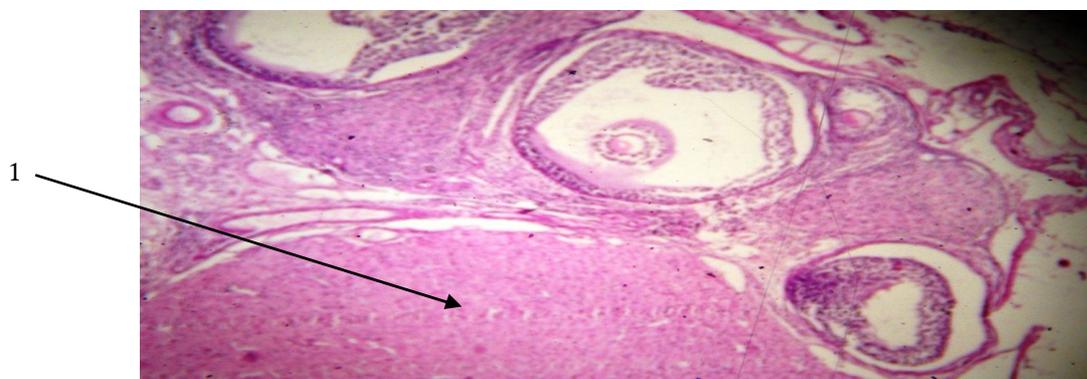


Рис. 2. Желтое тело (1) половозрелой крысы линии Wistar (фото из архива Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений РостГМУ). Окраска гематоксилином и эозином, x200.

Fig. 2. The yellow body (1) of a mature Wistar rat (the photo from the archive of the Problem scientific laboratory of complex study of reproductive disorders of RostGMU). Stained with hematoxylin and eosin, x200.

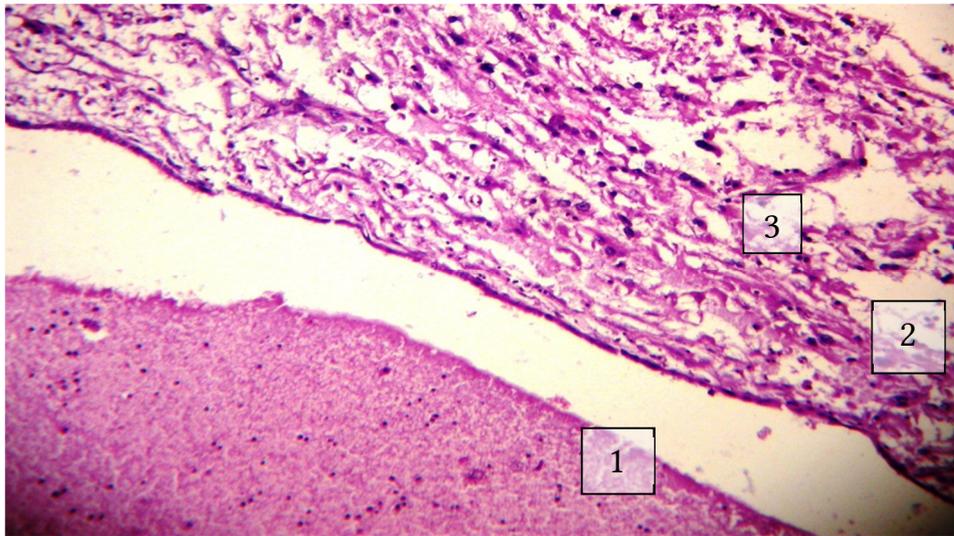


Рис. 3. Лабиринтный слой (1), спонгиотрофобласт (2) и децидуальный слой (3) плаценты крысы линии Wistar на 21 день гестации (фото из архива Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений РостГМУ). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100.

Fig. 3. The labyrinth layer (1), spongiotrophoblast (2) and decidua layer (3) of a Wistar rat placenta on the 21st day of gestation (the photo from the archive of the Problem scientific laboratory of complex study of reproductive disorders of RostGMU). Stained with hematoxylin and eosin. 100-fold magnification.

Установлено развитие плаценты к 13 суткам гестации [23]. Однако у крыс как морфология, так и функциональные особенности плаценты изучены недостаточно [8, 6, 9, 17, 16, 10, 11, 12, 21, 24]. Как изменяется структура плацентарной ткани в динамике гестации, и, что чрезвычайно актуально при экспериментальном моделировании гестационных осложнений, изучено фрагментарно [21].

Установлено, что в нормальных условиях плацента крысы, по аналогии с беременной женщиной, гемохориального типа. Это отличает крысу от других животных, традиционно используемых в экспериментах. Дискообразная плацента крысы состоит из материнской (спонгиотрофобласт) и детской (лабиринт) частей [8, 18].

Основным по толщине слоем плаценты крысы является лабиринтный слой с большим количеством сосудов, затем следует слой спонгиотрофобласта, состоящий из скоплений базофильных клеток, и периферический отдел (децидуальный слой), который представлен уплотненными децидуальными клетками [8] (рисунок 3). Хориальная пластинка – отечная волокнистая ткань с крупными сосудами, визуализируется нечетко [8].

Как правило, при нормальном течении беременности у крыс, по аналогии с беременными женщинами, визуализируются гигантские клетки Кащенко-Гофбауэра или фетальные плацентарные макрофаги, наличие которых свидетельствует о полноценной функции плаценты [8, 16, 7], на этом мы более подробно

остановимся ниже. Следует отметить, что в плаценте имеются скопления макрофагов материнского (в базальной децидуальной оболочке) и фетального (клетки Кащенко-Гофбауэра) происхождения. Клетки Кащенко-Гофбауэра – синцитиальные макрофаги ворсинчатого хориона, реализующие механизм прорастания ворсин хориона и трансформации сосудов плода в период формирования хориального дерева. На ранних стадиях гестации клетки Кащенко-Гофбауэра находятся в условиях высокого тканевого уровня β -хорионического гонадотропина (β -ХГЧ), который ими поглощается [16]. Это, возможно, свидетельствует о том, что плацентарные макрофаги обеспечивают процессы трофической поддержки клеток формирующейся или зрелой плаценты, иммунной толерантности и противoinфекционного иммунитета в динамике гестации.

Считают, что слой клеток Кащенко-Гофбауэра не имеет четких границ и состоит из 2-3 отдельно располагающихся клеток с обильно вакуолизированной цитоплазмой и одиночным крупным ядром с хорошо выраженным ядрышком [8].

Известно, что спонгиотрофобласт состоит из множества полиморфных децидуальных клеток, ряды которых расположены в основании плаценты [8, 16]. В базальном эндометрии коллагеновые волокна представляют пластинку плотной соединительной ткани, преобразующуюся в амнион. В зоне соприкосновения амниона с трофобластом имеются крупные клетки с прекрасным кровотоком и синцитиальной морфо-

логией. Третий тип клеток трофобласта, имеющих меньшие размеры, встречается в спонгиозной части на границе с лабиринтным отделом плаценты. Затем идут клетки цитотрофобласта, которые отграничивают спонгиозную часть от лабиринта. Децидуальные клетки характеризуются не только полиморфизмом, они имеют слабо оксифильную цитоплазму с мелкоvesикулярной структурой и резко базофильными ядрами [8].

Лабиринт или плодная часть плаценты – основа плодово-маточно-плацентарного кровообращения крысы. В окружающих капилляры соединительнотканых прослойках располагаются крупные многоядерные клетки Кащенко-Гофбауэра с оксифильной, сильно вакуолизированной цитоплазмой и крупными резко базофильными ядрами. Эти клетки внедряются в просвет сосудов и омываются материнской кровью, максимальное увеличение количества этих клеток отмечается на 18 день гестации [16]. Следует еще раз отметить, что наличие клеток Кащенко-Гофбауэра, как правило, свидетельствует о полноценной функции плаценты [7]. По данным авторов, именно в клетках Кащенко-Гофбауэра происходит иммуноэкспрессия β -ХГЧ [7].

В настоящее время экспериментаторы поставлены в затруднительное положение при оценке динамических изменений в плаценте, происходящих как при нормально протекающей беременности, так и при воздействии на материнский организм различных неблагоприятных факторов [6].

Поражает, насколько тонко реагирует плодово-маточно-плацентарное кровообращение крысы на, казалось бы, потенциально безвредные вещества. Так, при исследовании влияния α -токоферола на морфофункциональное состояние системы мать–плацента–плод при неосложненной гестации у белых крыс было выявлено подавление свободнорадикальных процессов с развитием морфологических изменений в плаценте и гипотрофии плода [9]. Небезынтересно, что при плацентарных нарушениях, вызванных введением беременным крысам метионина, формирующим состояние гипергомоцистеинемии, возникали метаболические изменения в центральной нервной системе плодов [18].

В некоторых современных экспериментальных исследованиях описаны механизмы развития ПН и тромбофилии в динамике гестации крысы [8, 6, 9, 18, 10-12]. Хотелось бы отметить, что ПН формируется при воздействии неблагоприятных факторов с 1-го по 13-й день гестации [6, 21]. Так, показано, что у крыс, подвергнутых воздействию торфяного дыма в 1-й половине

беременности (до 13-го дня гестации), в клетках плацент и эмбрионов отмечалась деструкция ДНК [6].

Выявлено развитие ПН на фоне купирования свободнорадикальных процессов при использовании α -токоферола в динамике беременности у белых лабораторных крыс [9]. Установлено, что морфологические изменения, характерные для ПН, четко визуализируются к 20-му дню гестации крысы [8]. В это же время при беременности на фоне экспериментальной гипергомоцистеинемии отмечается понижение активности моноаминоксидазы и уровня нейротрофического фактора нейрегулина в плаценте крыс [18]. В экспериментах на крысах также изучена роль плацентарных белков и аутоантител при ПН, а также возможность использования фермента щелочной фосфатазы для ее диагностики [10, 11, 12, 24].

Уже описаны биологические модели эндотелиальной дисфункции, ведущей к ПН, связанной со снижением уровня окиси азота эндотелия [19]. В то же время практически не изучены и не разработанными остаются модели развития плацентарных расстройств у крыс на фоне экспериментальной глюкокортикоидной артериальной гипертензии [21, 22]. В экспериментах на крысах линии Wistar нами изучено биологическое моделирование гестационного пиелонефрита на фоне введения преднизолона с момента имплантации до 13-й недели гестации [21, 22]. При этом также показано влияние глюкокортикоидной дисрегуляции на развитие ПН, гипотрофии плодов, неблагоприятного течения родов (кровотечение), рождению крысят не только с низким весом, но и с аномалиями внутриутробного развития [21, 22].

В настоящее время особое внимание уделяется экспериментальным направлениям по изучению патогенетических механизмов формирования гестационных нарушений при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами. Спонтанно гипертензивные крысы (крысы линии SHR) используются в экспериментах, связанных с изучением механизмов развития артериальной гипертензии, а также аспектов развития метаболического синдрома, инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, гипертриглицеридемии [20, 3, 5, 15, 13, 25]. Данная имбредная линия крыс имеет аналогичные проявления первичной гипертензии у человека признаки, при этом экспериментальное моделирование уточняет не только патогенез развития гипертензионного расстройства, но и формирование патологического состояния органов мишеней [30, 32-34].

В 1963 году в Медицинской школе г. Киото (Япония) доктором Окамото из аутбредных крыс

Wistar Kyoto путем скрещивания самцов, имеющих сильно повышенное кровяное давление, с самками, имеющими слегка повышенное кровяное давление, выведены крысы линии SHR, белые, альбиносы. Последовавшее за этим братско-сестринское скрещивание сопровождалось непрерывной селекцией на спонтанную гипертензию. В 1966 году линия на 13 поколении инбридинга поступила от д-ра Окамото в Государственный Институт Здравоохранения (National Institute of Health – NIH), США. В 1973 году на 32 поколении инбридинга животные поступили в питомник Charles River Laboratories (CRL), США. В том же году проведена редеривация линии посредством кесарева сечения. В питомник «Пушино» животные поступили в 1995 году из Медицинского и терапевтического отделения университета г. Глазго, Великобритания. В 2004 году в питомнике «Пушино» проведена редеривация линии посредством кесарева сечения.

Альтернатива или контроль крыс SHR – имбредная линия Wistar Kyoto, белые, альбиносы. В 1971 году аутбредный сток крыс был передан из Медицинской школы в Киото (Япония) в NIH, США. Среди животных линии проводят инбридинг с целью создания нормотензивной контрольной линии для крыс линии SHR. В питомник «Пушино» линия поступила из Питомника CRL, США в 2001 году.

Гипертензионные расстройства у беременных являются фактором риска развития ПЭ, одним из ведущих проявлений которого является спазм микроциркуляции паренхиматозных органов, включая нарушение мозгового кровообращения. Крысы линии SHR широко используются для исследования гипертонических повреждений головного мозга и возможностей их лечения [32]. Зависимое от возраста повышение артериального давления, микроциркуляторные нарушения, развитие ишемии головного мозга, гибель нервных клеток и изменения глии – эти признаки у крыс SHR аналогичны с гипертонической деструкцией головного мозга у человека [32]. При исследовании строения церебральных артерий у возрастных крыс SHR установлено развитие стеноза крупных артерий, включая гипертрофию стенки и стеноза средней мозговой артерии [28].

У крыс линии SHR снижение локального мозгового кровотока выявляются в период стабильно высокого артериального давления, с 16-17 недели онтогенеза. Это подтверждает мнение о том, что крысы SHR склонны к нарушению кровоснабжения головного мозга, включая ишемию [2, 27]. В более раннем периоде онтогенеза, 7-8 недель, у крыс SHR еще имеются компенсаторные механизмы, которые способствуют тому, что показатели мозгового кровото-

ка в этом возрасте аналогичны параметрам крыс нормотензивной линии Wistar Kyoto [2, 27]. Патфизиологический механизм связан с сохранением функции эндотелийзависимого расширения сосуда, при этом с возраста 16-17 недель дебутирует декомпенсация с включением расстройств синтеза эндотелиальных вазоактивных веществ, приводящих к снижению мозгового кровотока у крыс линии SHR по сравнению с нормотензивными крысами [2, 27]. В экспериментах показано, что в периоде развития артериальной гипертензии, соответствующему возрасту 7-8 недель, у крыс SHR по сравнению с крысами WKY отмечается увеличение вязкости крови и, соответственно, показателей гематокрита [1]. При этом в возрасте 16-17 недель, когда отмечается стабильное повышение артериального давления, у крыс SHR, по сравнению с крысами WKY, отмечается повышение не только вязкости крови, гематокрита, но и эритроцитарная гиперагрегация, что указывает на участие реологических свойств крови в процессе развития артериальной гипертензии [1].

Считают, что у крыс линии SHR в возрасте 5 недель уровень артериального давления достоверно не отличается от значений у нормотензивных крыс линии WKY, при этом возрастание артериального давления начинается на 6-й неделе жизни, сопровождаясь повышением относительного количества лимфоцитов и показателя анизотоза тромбоцитов [20, 3]. Затем, после 8-й недели жизни крыс линии SHR начинается формироваться стойкая артериальная гипертензия на фоне эндотелиальных расстройств, связанных с нарушением вазодилаторной функции [3]. Именно изменение свойств лейкоцитов и тромбоцитов является одним из факторов формирования эндотелиальной дисфункции при гипертензионных расстройствах, воспроизводимых в эксперименте на крысах линии SHR [20]. Бесспорный интерес вызывает тот факт, что уже на 9-й неделе жизни у крыс SHR отмечается прогрессивное повышение среднего объема тромбоцитов, что вызывает развитие местной и системной воспалительной реакции на фоне повышения уровней широкого спектра воспалительных медиаторов [20].

В экспериментах на крысах SHR установлено повышение артериального давления, изменение строения стенки артерий и увеличение количества извитых сосудов в возрасте 9-12 недель [34]. Однако некоторые исследователи полагают, что развитие спонтанной артериальной гипертензии у SHR-крыс начинается позднее, с 3-месячного возраста (12 недель), а к 30-й неделе отмечаются декомпенсаторные расстройства на фоне подъема уровня систолического артери-

ального давления до 200 мм рт. ст. [3]. Хотелось бы отметить, что в ряде экспериментов проведен в возрастной динамике телеметрический мониторинг артериального давления у SHR-крыс. Было установлено, что значения среднесуточного систолического и диастолического артериального давления у SHR-крыс уже с момента половозрелости (см. выше признаки половой зрелости) достоверно выше аналогичных показателей у нормотензивных крыс Wistar Kyoto, при этом стабильная артериальная гипертензия у SHR-крыс наблюдается с 26 недели жизни и в последующие месяцы практически не меняется [3].

Интересно, что в экспериментах у SHR-крыс были выявлены ангиогенные заболевания артерий брюшной полости аналогичные атеросклерозу сосудов человека [5].

Установлено, что перед развитием четкой клинической картины артериальной гипертензии у SHR-крыс отмечаются высокие уровни кортикостерона, катехоламинов и существенные изменения состояния ядер гипоталамуса, зависящих напрямую от концентрации глюкозы крови [15]. Показано, что на фоне сформировавшейся в эксперименте артериальной гипертензии у крыс SHR отмечаются расстройства углеводного, жирового обменов, гормонально-цитокинного статуса, нарушения нейротрансмиттеров, моноаминов [3, 5, 13, 15]. У гипертензивных крыс выявлено снижение массы β -клеток в поджелудочной железе, и связанных с увеличением синтеза белка p16Ink4a – ингибитора деления β -эндокриноцитов, при этом исследователи не исключают роль эпигенетических механизмов [25]. Хотелось бы отметить, что при экспериментальном моделировании глюкокортикоидной артериальной гипертензии нами выявлено снижение вазоинтестинального пептида, который также синтезируется в поджелудочной железе [21, 22].

Ряд экспериментальных исследований показал роль циркадного, биологического ритма в процессах регуляции системного артериального давления, связанных с выделением в моче определенных концентраций натрия и калия [26, 29-31]. По аналогии, у крыс линии SHR стойкое повышение артериального давления также связано преимущественно с нарушением почечных механизмов регуляции сосудистого тонуса, при этом отмечаются циркадные изменения микроэлементного статуса мочи [3, 4]. Так, в возрасте крысы 18 недель, в моче имеет место увеличение уровня натрия как днем, так и ночью, и его снижение к 22-23-й неделе ниже контрольных значений нормотензивных крыс Wistar в дневное время [4]. Уровень калия на 18-й и 19-й неделе в дневное время суток также

выше контрольных показателей, при этом в последующие сроки концентрация калия снижается [4]. Повышение концентрации калия в дневные часы на 18-й и 19-й неделе является одним из факторов повышения артериального давления, циркадианный профиль экскреции калия не связан с концентрацией эндогенного альдостерона [30-31]. Содержание кальция у крыс линии SHR в дневное время было аналогично контролю, при этом ночью на 18-й и 19-й неделе уровень был в 2 раза больше контрольных значений, в последующие сроки возвращаясь к референсным значениям нормотензивных крыс Wistar [4].

Однако в экспериментах на крысах линии SHR традиционно используются только самцы. Как в отечественной, так и в зарубежной литературе нами не выявлено никаких данных об экспериментальном моделировании гестации у самок линии SHR и, соответственно, исследований, уточняющих концепции развития ряда осложнений беременности при гипертензивных расстройствах. Хотелось бы отметить, что единичные исследования посвящены особенностям системы гемостаза у беременных SHR-крыс [33]. Отмечено, что у них отмечаются гиперкоагуляционные сдвиги, прогрессирующая задержка фибринолиза, гиперфибриногенемия и изменения в нескольких цепях гемостаза, что свидетельствует о более высоком тромбогенном потенциале системы свертывания [33]. Авторы полагают, что установленные расстройства гемостаза у беременных SHR-крыс являются признаком гиперкоагуляционного синдрома, который вызывает развитие множественных осложнений во время беременности [33].

Таким образом, экспериментальные исследования с использованием нормотензивных Wistar Kyoto и гипертензивных самок крыс линии SHR позволят в динамике гестации уточнить механизмы плацентарных расстройств, развивающихся при нарушении системного артериального давления. Разработка биологической модели гестационных осложнений в ходе эксперимента на крысах имбредных линий позволяет не только изучить механизмы их развития, но и патогенетически обосновать факторы риска, методы профилактики и коррекции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Чернышева Г.А., Плотников М.Б. Гемореологические показатели у крыс SHR в период возрастания и стабильно высокого артериального давления. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(1): 51-57. [Aliyev O.I., Anishhenko A.M., Sidehmenova A.V., Shamaev A.Y., Chernysheva G.A., Plotnikov M.B. Hemoreological parameters in spontaneously hypertensive rats during the stages of increasing and stable blood pressure. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2017; 61(1): 51-57.]
2. Архипов А.М., Алиев О.И., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю. Локальный мозговой кровоток у крыс линии SHR в период возрастания и стабильно высокого артериального давления. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2016; 3-2: 6-10. [Arkhipov A.M., Aliyev O.I., Sidehmenova A.V., Shamanayev A.Yu. Local cerebral blood flow in SHR line rats during the period of increase and stable high blood pressure. *Sovremennyye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*. 2016; 3-2: 6-10.]
3. Благодравов М.Л., Фролов В.А., Азова М.М., Горячев В.А. Характеристика циркадного профиля артериального давления при длительном развитии гипертензии у крыс линии SHR. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 155(5): 559-561. [Blagonravov M.L., Frolov V.A., Azova M.M., Goryachev V.A. Characteristics of circadian rhythm of blood pressure during long-term hypertension development in SHR Rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013; 155(5): 559-561.]
4. Благодравов М.Л., Медведева Е.В., Брык А.А., Горячев В.А., Азова М.М., Величко Э.В. Особенности экскреции электролитов на ранних стадиях развития артериальной гипертензии у крыс линии SHR. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 164(7): 21-24. [Blagonravov M.L., Medvedeva E.V., Bryk A.A., Goryachev V.A., Azova M.M., Velichko E.V. Features of electrolyte excretion in the early stages of arterial hypertension in SHR rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 164(7): 21-24.]
5. Ганчева О.В., Колесник Ю.М., Мельникова О.В., Жулинский В.А., Абрамов А.В. Нейроэндокринные и метаболические нарушения у крыс с генетически детерминированной гипертензией. *Патология*. 2011; 8(2): 015-017. [Gancheva O.V., Kolesnik Yu.M., Melnikova O.V., Zhulinsky V.A., Abramov A.V. Neuroendocrine and metabolic disturbances in rats with genetically determined hypertension. *Patologia*. 2011; 8(2): 015-017.]
6. Горбатова Д.М., Жанатаев А.К., Немова Е.П., Дурнев А.Д. Повреждения ДНК в клетках плацент и эмбрионов крыс, подвергнутых воздействию торфяного дыма; антигенотоксический эффект афобазола. *Экологическая генетика*. 2016. 14(2): 50-56. DOI: 10.17816/ecogen14250-56 [Gorbatoeva D.M., Zhanataev A.K., Nemova E.P., Durnev A.D. DNA damage in placenta and embryos of rats exposed to peat smoke; antigenotoxic effects of afobazole. *Ecological Genetics (Ekologicheskaya genetika)*. 2016. 14(2): 50-56.]
7. Груздев С.А., Хайруллин Р.М., Милованов А.П. Об участии клеток Кашченко-Гофбауэра в тканевом обмене хорионического гонадотропина на ранних этапах беременности. *Фундаментальные исследования*. 2013; 5-1: 68-71. [Gruzdev S.A., Khayrullin R.M., Milovanov A.P. About involvement of kashchenko-hofbauer cells in tissue metabolism of chorionic gonadotropin in early pregnancy. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2013; 5-1: 68-71 (in Russ.).]
8. Гужвина Е.Н., Ильенко Л.И., Туманова Е.Л., Тризно Н.Н., Бахмутова Л.А. Применение природного препарата «ТРАУМЕЛЬ С» для лечения плацентарной недостаточности в эксперименте. *Астраханский медицинский журнал*. 2011; 6(3): 72-76. [Guzvina E.N., Ilenko L.I., Tumanova E.L., Trizno N.N., Bahmutova L.A. The usage of natural preparation "traumel c" for the correction of placental insufficiency in experiment. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 6(3): 72-76 (in Russ.).]
9. Иванова А.С., Перетятко Л.П., Ситникова О.Г., Назаров С.Б. Изменения в системе мать-плацента-плод под влиянием А-токоферола при неосложненном течении беременности у белых крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159(4): 517-520. [Ivanova A.S., Nazarov S.B., Peretyatko L.P., Sitnikova O.G. Changes in the Mother-Placenta-Fetus System Under the Effect of α -Tocopherol in Albino Rats with Normal Pregnancy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 159(4): 517-520.]
10. Коханов А.В., Ямпольская И.С., Луцева О.А., Пшанова М.К. Влияние преиммунизации самок крыс плацентарными белками на гравиметрические фетоплацентарные показатели в конце их беременности. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10-9: 1732-1736. [Kokhanov A.V., Yampolskaya I.S., Lutseva O.A., Pshanova M.K. Influence of previous immunization of female rats by placental proteins on gravimetric fetoplacental indicators at the end of pregnancy. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2014; 10-9: 1732-1736 (in Russ.).]
11. Коханов А.В., Ямпольская И.С., Бисалиева Р.А., Мамиев О.Б., Мяснянкин А.А. Пять параметров фермента щелочной фосфатазы в сыворотках крови беременных женщин и их значение для диагностики плацентарной недостаточности. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10-8: 1509-1513. [Kokhanov A.V., Yampolskaya I.S., Bisaliev R.A., Mamiev O.B., Myasnyankin A.A. Five parameters of alkaline phosphatase enzyme in the serum of pregnant women and their importance for the diagnosis of placental insufficiency. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2014; 10-8: 1509-1513 (in Russ.).]
12. Коханов А.В., Ямпольская И.С., Бисалиева Р.А., Мамиев О.Б., Мяснянкин А.А. Значение аутоантител к плацентарным белкам для диагностики фетоплацентарной недостаточности. *Современ-*

- ные проблемы науки и образования. 2014; 6: 1221. [Kokhanov A.V., Yampolskaya I.S., Bisaliev R.A., Mamiev O.B., Myasnyankin A.A. The importance of autoantibodies to placental proteins for the diagnosis of fetoplacental insufficiency. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 6: 1221. (in Russ.)].
13. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. Экспериментальные модели метаболического синдрома. Артериальная гипертензия. 2014; 20(5): 377-383. [Kravchuk E.N., Galagudza M.M. Experimental models of metabolic syndrome. *Arterial'naya gipertenziya*. 2014; 20(5): 377-383 (in Russ.)].
 14. Кривенцов М.А. Изменение абсолютной и относительной массы тимуса крыс при парентеральном введении спинномозговой жидкости в онтогенетическом аспекте. *Украинский морфологический альманах*. 2013; 11(2): 55-57. [Kriventsov M.A. Ontogenetic changes of the absolute and relative weight of the rats' thymus after parenteral administration of xenogenic cerebrospinal fluid. *Ukrainskiy morfologicheskiy al'manakh*. 2013; 11(2): 55-57 (in Russ.)].
 15. Лещенко Д.В., Костюк Н.В., Беякова М.Б., Егорова Е.Н., Миняев М.В. Лептиндефицитные и лептинрезистентные линии грызунов как модели метаболического синдрома. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (4): 455. [Leschenko D.V., Kostyuk N.V., Belyakova M.B., Egorova E.N., Minyaev M.V. Leptin-deficient and leptin-resistant rodent lines as models of metabolic syndrome. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; (4): 455 (in Russ.)].
 16. Мацюк Я.Р., Барабан О.В. Структура плаценты крыс в разные сроки нормально протекающей беременности. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2012; 37(1): 54-58. [Matsyuk Ya.R., Baraban O.V. Structure of rat placenta in different terms of normal pregnancy. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2012; 37(1): 54-58 (in Russ.)].
 17. Мельник Е.А., Бузулуков Ю.П., Демин В.Ф., Гмошинский И.В., Тышко Н.В., Тутельян В.А. Перенос наночастиц серебра через плаценту и молоко матери в эксперименте на крысах in vivo. *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. 2013; 5(3): 111-119. [Melnik E.A., Buzulukov Yu.P., Demin V.F., Gmoshinski I.V., Tyshko N.V., Tutelyan V.A. Transfer of Silver Nanoparticles through the Placenta and Breast Milk during in vivo Experiments on Rats. *Acta Naturae*. 2013; 5(3): 111-119].
 18. Милютин Ю.П., Щербицкая А.Д., Салтыкова Е.Д., Козина Л.С., Журавин И.А., Наливаева Н.Н., Арутюнян А.В. Метаболические нарушения в плаценте и мозге плодов беременных крыс при экспериментальной гипергомоцистеинемии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017; 103(11): 1280-1291. [Milyutina Yu.P., Shcherbitskaya A.D., Saltykova E.D., Kozina L.S., Zhuravin I.A., Nalivaeva N.N., Arutyunyan A.V. Experimental hyperhomocysteinemia induces metabolic impairment in placenta and fetal brain of pregnant rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology – Sechenov Physiology Journal*. 2017; 103(11): 1280-1291 (in Russ.)].
 19. Назаров С.Б., Иванова А.С., Попова И.Г. Состояние NO-зависимых механизмов в плаценте и плодах белых крыс при нормальной беременности и на фоне нарушения маточно-плацентарного кровообращения. *Вопросы биологической, медицинской и фармакологической химии*. 2011; 2: 32-35. [Ivanova A.S., Popova I.G., Nazarov S.B. Condition of No-Dependent Mechanisms of Placenta and Fetuses of White Rats in Normal Pregnancy and on Background of Disturbance of Uteroplacental Circulation. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmakologicheskoy khimii*. 2011; 2: 32-35 (in Russ.)].
 20. Сидехменова А.В., Алиев О.И., Анищенко А.М., Шаманаев А.Ю., Федорова Е.П., Плотников М.Б. Динамика показателей тромбоцитов, лейкоцитов и функциональной активности эндотелия у молодых крыс линии SHR. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2015; 30(3): 61-65. [Sidekhmenova A.V., Aliev O.I., Anishchenko A.M., Shamanaev A.Yu., Fedorova E.P., Plotnikov M.B. Dynamics of indicators of platelets, white blood cells, and functional activity of the endothelium in young SHR rats. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)*. 2015; 30(3): 61-65 (in Russ.)].
 21. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., Хутиева М.Я., Подгорный И.В. Роль глюкокортикоидной дисрегуляции в развитии гестационного пиелонефрита, плацентарной недостаточности в эксперименте. *Нефрология*. 2017; 21(5): 76-79. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-76-79 [Chebotareva Yu.Yu., Ovsyannikov V.G., Khutiyeva M.Ya., Podgornyy I.V. The role of glucocorticoid dysregulation in the development of gestational pyelonephritis, placental insufficiency in the experiment. *Nefrologiya*. 2017; 21(5): 76-79 (in Russ.)].
 22. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., Хутиева М.Я., Подгорный И.В., Петров Ю.А. Моделирование преэклампсии в эксперименте у крыс. *Владикавказский медико-биологический вестник*. 2013; 17(26): 50-53. [Chebotareva Ju.Ju., Ovsjannikov V.G., Hutieva M.Ja., Podgornyy I.V., Petrov Ju.A. The experimental modeling of the preeclampsia in the experiment in the Wistar rats. *Vladikavkazskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2013; 17(26): 50-53.]
 23. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г. Моделирование поликистоза яичников. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2009; 3: 29-31. [Chebotareva Yu. Yu., Ovchinnikov V.G. Modeling of the polycystic ovary syndrome. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2009; 3: 29-31 (in Russ.)].
 24. Ямпольская И.С., Коханов А.В. Аутоиммунная модель фето-плацентарной недостаточности и синдрома задержки плода. *Российский иммунологический журнал*. 2013; 7(2-3): 322. [Yampol'skaya I.S., Kokhanov A.V. Autoimmune model of fetoplacental insufficiency and fetal delay syndrome.

- Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. 2013; 7(2-3): 322.]
25. Avrahami D., Kaestner K. Epigenetic regulation of pancreas development and function. *Semin Cell Dev Biol.* 2012; 23(6): 693-700. DOI: 10.1016/j.semcdb.2012.06.002
26. Gumz M.L., Rabinowitz L. Role of circadian rhythms in potassium homeostasis. *Semin Nephrol.* 2013;33(3): 229-236. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2013.04.003.
27. Letourneur A., Roussel S., Toutain J., Bernaudin M., Touzani O. Impact of genetic and renovascular chronic arterial hypertension on the acute spatio-temporal evolution of the ischemic penumbra: a sequential study with MRI in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011; 31(2): 504-513. DOI: 10.1038/jcbfm.2010.118.
28. Li Y., Shen Q., Huang S., Li W., Muir E.R., Long J.A., Duong T.Q. Cerebral angiography, blood flow and vascular reactivity in progressive hypertension. *Neuroimage.* 2015; 111: 329-337. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.02.053.
29. Solocinski K., Gumz M.L. The circadian clock in the regulation of renal rhythms. *J Biol Rhythms.* 2015; 30(6): 470-486. DOI: 10.1177/0748730415610879.
30. Stone M.J., Bogen S.A. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood.* 2012; 119(10): 2205-2208. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347690
31. Stow L.R., Gumz M.L. The circadian clock in the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(4): 598-604. DOI: 10.1681/ASN.2010080803.
32. Tayebati S.K., Tomassoni D., Amenta F. Spontaneously hypertensive rat as a model of vascular brain disorder: microanatomy, neurochemistry and behavior. *J Neurol Sci.* 2012; 322(1-2): 241-249. DOI: 10.1016/j.jns.2012.05.047.
33. Toryanik E.L. Hemostatic system changes pregnant SHR rats. *J. Pharmacy of Kazakhstan.* 2015; 167(4): 26-28.
34. Wang L., Mu Z., Lin X., Geng J., Xiao T.Q., Zhang Z., Wang Y., Guan Y., Yang G.Y. Simultaneous imaging of cerebrovascular structure and function in hypertensive rats using synchrotron radiation angiography. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9: 359. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00359.

Поступила в редакцию 29.10.2018

Подписана в печать 21.03.2019

Для цитирования: Овсянников В.Г., Чеботарева Ю.Ю., Подгорный И.В. Моделирование гестационных осложнений в условиях эксперимента на крысах. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019;(1):114–123. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/13.

MODELING OF GESTATIONAL COMPLICATIONS IN EXPERIMENTAL STUDIES ON RATS

© *Ovsyannikov V.G., Chebotareva Yu.Yu., Podgorniy I.V.*

Rostov State Medical University (RostSMU)

29, Nakhichevansky Alley, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

The literature review includes the data of modern experiments on the mechanisms of development of various gestational complications in rats. It is generally accepted that rats, similar to pregnant women, have the hemochorial type of placentation and 3-week gestation which is identical to the three trimesters of pregnancy. This allows studying the mechanisms of placental disorders more profoundly in experiments in the dynamics of ultra-short pregnancy, and justifying the methods of their prevention pathogenically. The necessity to evaluate morphological and functional changes of rat placenta is emphasized. It is noted that giant Kashchenko – Gofbauer cells or fetal placental macrophages are visualized in healthy pregnancy in rats, by analogy to pregnant women, and the presence of these cells indicates the proper function of the placenta. In experiments on rats, risk factors for placental disorders were studied in details; ways of prevention and correction were developed. Currently, the special attention is paid to pilot studies of pathogenetic mechanisms of developing gestational disorders in pregnancy complicated by hypertensive disorders. Spontaneously hypertensive rats (SHR) are used in experiments related to the study of the mechanisms of hypertension, as well as the aspects of developing metabolic syndrome, insulin resistance, abdominal obesity, hypertriglyceridemia. This line of rats has the similar symptoms of primary hypertension in humans, while experimental modeling clarifies not only the pathogenesis of hypertension, but also the formation of the pathological state of the target organs. The possibility for a more detailed study of the mechanism of hypertensive disorders in the dynamics of pregnancy using rats of inbred lines, including spontaneously hypertensive and control – normotensive ones.

Keywords: review; gestational pathology; placenta; rat.

Ovsyannikov Viktor G. – DM, Professor, Department of Pathological Physiology, RostSMU, Rostov-on-Don, Russian Federation. E-mail: ovsyannikov_vg@mail.ru. (correspondence author)

Chebotareva Yulia Yu. – DM, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 2, RostSMU, Rostov-on-Don, Russian Federation. E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

Podgorniy Igor V. – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology N 2, RostSMU, Rostov-on-Don, Russian Federation. E-mail: i_podgorniy@mail.ru.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 29.10.2018

Accepted 21.03.2019

For citation: Ovsyannikov V.G., Chebotareva Yu.Yu., Podgorniy I.V. Modeling of hypertension during pregnancy in experimental studies on rats. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye"* = *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1):114–123. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/13.

АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНЫХ ОРГАНОВ ЛУННИКА ОДНОЛЕТНЕГО (*LUNARIA ANNUA L.*)

© Дроздова И.Л., Трембала Я.С., Минакова Е.И.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Во флоре Европейских стран произрастают 3 вида рода Лунник (*Lunaria L.*), которые относятся к семейству Brassicaceae (капустные). На территории России растут 2 представителя, из которых наиболее распространен лунник однолетний (*Lunaria annua L.*). Данный вид широко культивируется как декоративное растение в России и за рубежом. В научной медицине лунник однолетний в настоящее время не применяется. Не утверждена фармакопейная статья для этого растения. Однако для внедрения его в официальную медицину необходимо разработать показатели подлинности и провести исследование морфолого-анатомических признаков строения надземных вегетативных органов лунника однолетнего.

Цель работы – изучить анатомические особенности строения надземных вегетативных органов лунника однолетнего флоры Центрального Черноземья и выявить их микрوديagnostические признаки.

Материалы и методы. Микроскопический анализ проводили на свежесобранном, высушенном и фиксированном растительном материале. Образцы сырья использовали для приготовления временных микропрепаратов по требованиям фармакопейных статей Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания.

Результаты. В результате исследований выявлены микродиagnostические признаки листьев и стеблей, которые являются показателями подлинности лунника однолетнего.

Заключение. Данные микроскопического исследования можно использовать при подготовке фармакопейной статьи (раздел «Микроскопические признаки»). Анатомические признаки надземных вегетативных органов лунника однолетнего изучены впервые.

Ключевые слова: лунник однолетний; *Lunaria annua L.*; вегетативные органы; листья; стебли; анатомические признаки; идентификация растительного сырья.

Дроздова Ирина Леонидовна – д-р. фармацевт. наук, профессор кафедры фармакогнозии и ботаники, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2231-2772. E-mail: irina-drozdova@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Трембала Янина Станиславовна – канд. биол. наук, доцент кафедры фармакогнозии и ботаники, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-6651-7940. E-mail: ya.trembal@yandex.ru

Минакова Евгения Игоревна – студент, КГМУ, г. Курск. E-mail: evgenytraveler@mail.ru

Фитотерапия в России традиционно является очень популярной и уходит корнями в глубокое прошлое. По данным литературных источников «доля зарегистрированных в России лекарственных средств природного происхождения достигает 30% и представлена преимущественно лекарственным растительным сырьем» [11]. Востребованность фитопрепаратов вызывает постоянное расширение их ассортимента благодаря внедрению в официальную медицину новых лекарственных растений [11].

Одними из таких растений могут служить представители рода Лунник. Род Лунник (*Lunaria L.*) семейства капустные (Brassicaceae) небольшой, состоящий из 3 видов, часто встречающихся на территории Европейских стран. В России растет 2 вида [1, 5, 10]: лунник оживающий и лунник однолетний. Лунник оживающий (*Lunaria rediviva L.*) имеет ограниченное распространение, встречается изредка, преимущественно в областях Нечерноземья [10], занесен в Красные книги ряда областей России как редкий вид и поэтому не представляет экономического интереса для внедрения его в официальную медицину. Лунник однолетний (*Lunaria*

annua L.), напротив, широко культивируется, является декоративным растением, иногда встречается в диком виде как заносное [12, 13]. Лунник однолетний возделывается в различных районах (Европейская часть России, Северный Кавказ, Западная Сибирь, Восточная Европа [2, 4], Крым [9]).

Жизненная форма – травянистый однолетник (в культуре выращивается как двулетник) высотой 30-100 см, имеет ветвистый, прямостоячий, облиственный, опушенный стебель. Листья простые, опушенные, широкояйцевидной или сердцевидной формы, с зубчатым краем, в нижней части растения длинночерешковые, расположены супротивно; верху стебля имеют короткий черешок или сидячие; листорасположение очередное. Цветки (фиолетового, сиреневого, лилового, реже – белого цвета), собраны в соцветия кисти на верхушках стеблей. Плод – крупный широкоэллиптический или почти округлый стручочек длиной 3-4,5 см [4, 12], при созревании створки отпадают, и остается только серебристая, пленчатая, полупрозрачная перегородка, к которой прикрепляются семена (рис. 1). Перегородка напоминает по внешнему

виду полную луну или монетки, отсюда возникло и название растения. Лунник однолетний зацветает на второй год после посева в мае-июне, плоды созревают в августе-сентябре [4, 12].

В настоящее время лунник однолетний не используется в научной медицине. Однако данные литературы и собственных фитохимических исследований показывают, что представители семейства капустные содержат важнейшие классы биологически активных веществ с разносторонними видами фармакологической активности и являются перспективными лекарственными растениями для внедрения их в официальную медицину [1, 2, 6, 7].

Кроме того, возможность повсеместного возделывания, отсутствие особых требований в агротехнике и уходе позволяют сделать заключение о значительной сырьевой базе лунника однолетнего, что является актуальным в условиях импортозамещения.

Для внедрения его в официальную медицину необходимо разработать показатели подлинности и провести исследование морфолого-анатомических признаков строения надземных вегетативных органов лунника однолетнего.

Предварительно мы провели микроскопические исследования цветков лунника однолетнего и описали признаки, имеющие диагностическое значение [8].

Цель работы: изучить анатомические особенности строения надземных вегетативных органов лунника однолетнего флоры Центрального Черноземья и выявить их микродиагностические признаки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования – надземная вегетативная часть лунника однолетнего (лист, стебель). Заготовку образцов проводили в окрестностях г. Курска при массовом цветении.

Из свежесобранного, высушенного и фиксированного сырья [3, 14, 15] готовили временные микропрепараты по требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания, используя ОФС «Травы», «Листья» и «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [3]. Полученные препараты изучали при помощи лабораторного светового микроскопа «Биолам»; используя окуляры с увеличением $\times 7$, $\times 10$, $\times 15$ и объективы с увеличением $\times 8$, $\times 20$, $\times 40$. Микросъемку проводили цифровой фотокамерой, изображения редактировали в компьютерной программе «Adobe Photoshop CC $\times 64$ ».



Рис. 1. Внешний вид лунника однолетнего – *Lunaria annua* L. (гербарный образец, собранный авторами).

Fig. 1. The appearance of *Lunaria annua* L. (herbarium specimen collected by the authors).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования позволили впервые установить анатомические признаки листьев и стебля лунника однолетнего.

Строение листа. Клетки верхнего эпидермиса листовой пластинки лунника однолетнего имеют паренхимную многоугольную форму с почти прямыми или незначительно извилистыми стенками; нижний эпидермис имеет более извилистые клетки (рис. 2а, 2б). Устьица овальной формы, погружены, расположены чаще на нижней стороне листа, но встречаются и на верхней. Тип устьичного аппарата – анизокитный: рядом с почковидными замыкающими

клетками расположены три околоустьичные, в том числе одна имеет размер значительно меньше других (рис. 2а, 2б). Листовая пластинка с двух сторон (преимущественно по краю и по жилкам) имеет трихомы в виде волосков (рис. 2с, 2д). Характеристика волоска: простой, одноклеточный, остроконусовидный, длинный, прямой или изогнутый, имеет расширенное основание и толстые стенки. Часто волоски наклонены к эпидермальным клеткам и направлены в сторону верхушки листа. Данные трихомы имеют гладкую или мелкобородчатую поверхность (рис. 2е, 2ф). Место прикрепления волоска окружено розеткой эпидермальных клеток (рис. 2г).

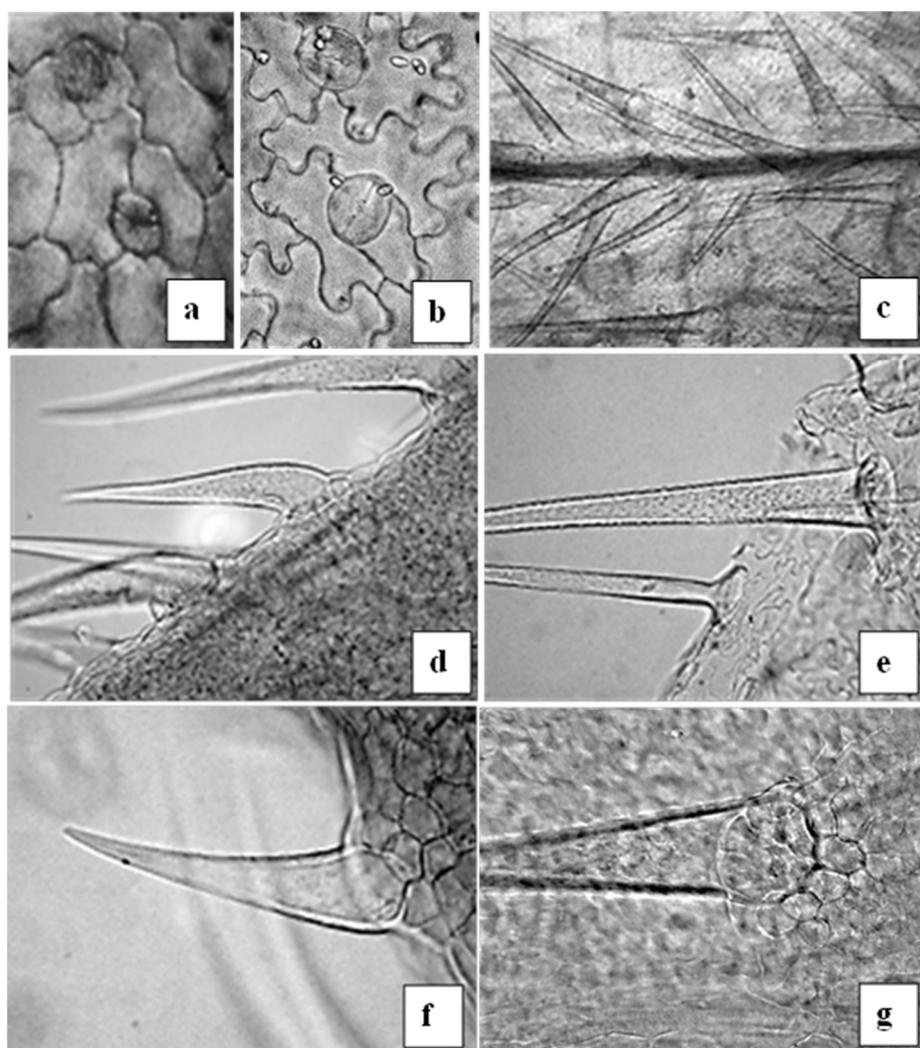


Рис. 2. Фрагменты эпидермиса листа (10×8, 10×20, 10×40, 15×40).

Примечание: а, б – клетки верхнего (а) и нижнего (б) эпидермиса, устьица анизокитного типа; с, д – простые одноклеточные волоски вдоль жилки (с) и по краю (д) листа; е, ф – простые одноклеточные волоски со слабобородчатой (е) и гладкой (ф) поверхностью; г – розетка эпидермальных клеток вокруг основания волоска.

Fig. 2. Fragments of leaf epidermis (10×8, 10×20, 10×40, 15×40).

Note: a, b – cells of the upper (a) and lower (b) epidermis, stomata of anisocytic type; c, d – simple unicellular hairs along the vein (c) and along the edge (d) of a leaf; e, f – simple unicellular hairs with a weakly bearded (e) and a smooth (f) surface; g – rosette of epidermal cells around the base of a hair.

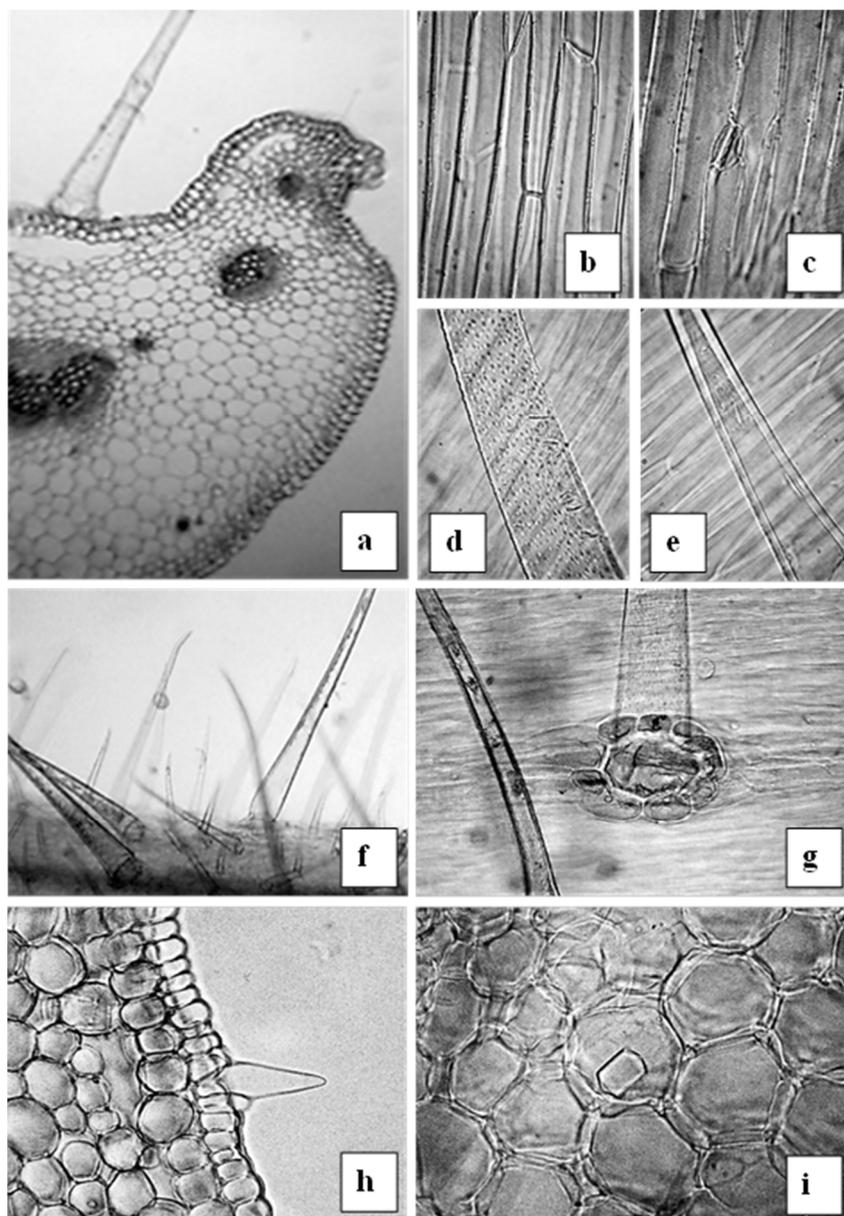


Рис. 3. Фрагменты черешка (7×8, 10×20, 10×40, 15×40).

Примечание: а – фрагмент поперечного среза черешка; б, с – клетки эпидермиса с порами (б) и устьицами аномоцитного типа (с); д, е – фрагменты простых одноклеточных длинных волосков со слабобороздавчатой (д) и гладкой (е) поверхностью; ф – эпидермис с простыми длинными и короткими волосками; г – розетка эпидермальных клеток вокруг основания волоска; h – простой короткий одноклеточный волосок с гладкой поверхностью; i – одиночный призматический кристалл кальция оксалата.

Fig. 3. Fragments of petiole (7×8, 10×20, 10×40, 15×40).

Note: a – fragment of cross-section of petiole; b, c – epidermal cells with pores (b) and stomata of anomocytic type (c); d, e – fragments of simple unicellular hairs with a weakly bearded (d) and a smooth (e) surface; f – epidermis with long and short simple hairs; g – rosette of epidermal cells around the base of a hair; h – a simple, unicellular hair with a smooth surface; i – a single prismatic crystal of calcium oxalate.

Строение черешка. Черешок листа лунника однолетнего в поперечном сечении имеет округло-треугольную форму с закругленными на концах боковыми выростами и ярко выраженный желобок (рис. 3а). Черешок покрыт первичной покровной тканью – однослойным эпидермисом. Клетки эпидермиса продольно-вытянутые, прямостенные со скошенными концами. Хорошо заметны поры (рис. 3б). Устьица

немногочисленные, эллиптические, погруженные. Тип устьичного аппарата – аномоцитный (замыкающие клетки почковидной формы, рядом с которыми располагаются 3-5 побочных клеток (рис. 3с). Черешок имеет опушение за счет наличия большого числа простых волосков (рис. 3ф), аналогичных по строению волоскам листа. Характер поверхности – гладкий или мелкобороздавчатый (рис. 3д, 3е). Иногда на че-

решке расположены простые, одноклеточные, короткие, остроконусовидные волоски, имеющие тонкие стенки и гладкую поверхность (рис. 3h). В местах прикрепления всех типов волосков клетки эпидермиса расположены в виде розетки (рис. 3g). Колленхима уголкового типа, расположена под эпидермисом в 1-3 слоя (рис. 3a). В центре черешка располагается один крупный, а в боковых выростах – по 1-2 менее крупных коллатеральных пучка закрытого типа (рис. 3a). Кристаллические включения представ-

лены редкими одиночными призматическими кристаллами кальция оксалата (рис. 3i).

Строение стебля. Стебель имеет вторичное строение, характерное для представителей класса двудольные и округлую форму на поперечном срезе (рис. 4a). Покровная ткань стебля лунника характерна для травянистых – однослойный эпидермис, под которым располагается следующая топографическая зона – первичная кора. В стебле лунника она хорошо развита; представлена колленхимой, паренхимой и

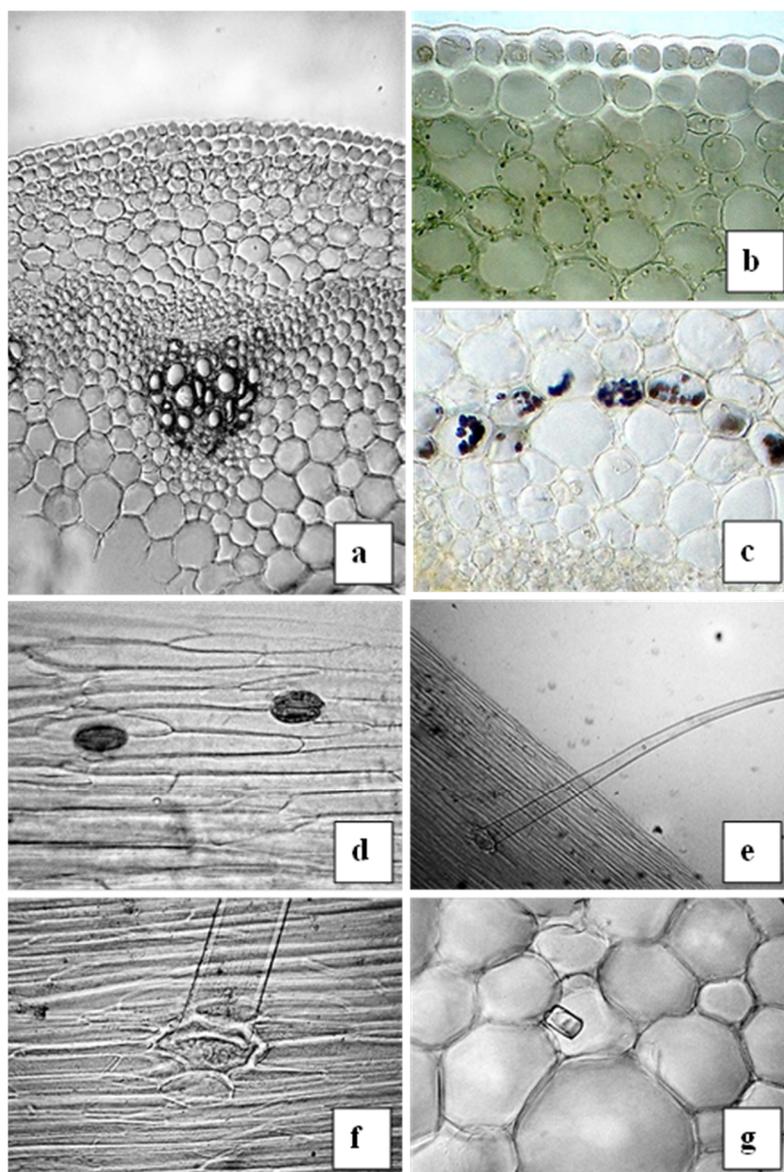


Рис. 4. Фрагменты стебля (7×8, 10×20, 10×40, 15×40).

Примечание: а – фрагмент поперечного среза стебля; б – фрагмент поперечного стебля с эпидермисом и первичной корой с хлорофиллоносной паренхимой; в – клетки эндодермы с крахмальными зёрнами (окраска реактивом Люголя); д – клетки эпидермиса с устьицами аномоцитного типа; е – простой одноклеточный длинный волосок с гладкой поверхностью; ф – розетка эпидермальных клеток вокруг основания волоска; г – одиночный призматический кристалл кальция оксалата.

Fig. 4. Fragments of the stem (7×8, 10×20, 10×40, 15×40).

Note: а – fragment of the cross-section of a stem; б – fragment of the cross stem with epidermis and primary bark with chlorophyll parenchyma; в – endoderm cells with starch grains (coloring with Lugol reagent); д – epidermis cells with stomata of anomocyt type; е – a simple unicellular long hair with a smooth surface; ф – rosette of epidermal cells around the base of a hair; г – a single prismatic crystal of calcium oxalate.

- mirov V.N. *Illustrated determinant of plants in Central Russia. Volume 2: Angiosperms (dicotyledons: choripetalae)*. Moscow: Tovarishestvo nauchnykh izdaniy KMK, In-t tekhnologicheskikh issledovaniy, 2003. 665 p. (in Russ.)]
5. Дорофеев В.И. Крестоцветные (Cruciferae Juss.) Европейской России. *Turczaninowia*. 2002; 5(3): 5-114 [Dorofeyev V.I. Cruciferous (Cruciferae Juss.) of European Russia. *Turczaninowia*. 2002; 5(3): 5-114 (in Russ.)]
 6. Дроздова И.Л., Лупилина Т.И. Аминокислотный состав травы икотника серого. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2015;1: 125-128 [Drozdova I.L., Lupilina T.I. The amino acid composition of berteroa incana herb. *Proceeding of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2015; 1: 125-128 (in Russ.)]
 7. Дроздова И.Л., Лупилина Т.И. Изучение состава фенольных соединений травы икотника серого методом ВЭЖХ. *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2013; 13(6): 891-895 [Drozdova I.L., Lupilina T.I. The study of phenolic connections of the Berteroa incana (L.) DC. above-ground part by HPLC. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie Protsessy*. 2013; 13(6): 891-895 (in Russ.)]
 8. Дроздова И.Л., Трембалья Я.С., Минакова Е.И. Изучение морфологического и анатомического строения цветков лунника однолетнего (*Lunaria annua* L.) семейства Brassicaceae. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018; 13(3-75): 58-61 [Drozdova I.L., Trembalya Ya.S., Minakova E.I. The study of morphological and anatomical structure of lunaria annua L. flowers of the family Brassicaceae. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana*. 2018; 13(3-75): 58-61 (in Russ.)]
 9. Исиков В.П. Исследования ароматических и лекарственных растений в Никитском ботаническом саду. *Бюллетень Государственного Никитского ботанического сада*. 2010; 100: 64-67 [Isikov V.P. The studying of aromatic and medical plants in Nikitski Botanical Gardens. *Byulleten' Gosudarstvennogo Nikitskogo botanicheskogo sada*. 2010; 100: 64-67 (in Russ.)]
 10. Киселева К.В., Майоров С.Р., Новиков В.С. *Флора средней полосы России*. Москва: ЗАО «Фитон+», 2010. 544 с. [Kiseleva K.V., Mayorov S.R., Novikov V.S. *Flora of Russia middle zone*. Moscow: ZAO «Phyton+», 2010. 544 p.]
 11. Ковалева Л.Г., Сампиев А.М., Хочава М.Р., Никифорова Е.Б. Современное состояние и перспективы дальнейшего исследования плодов софоры японской. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012; 22 (141): 163-170 [Kovaleva L.G., Sampiyev A.M., Khochava M.R., Nikiforova E.B. Current state and prospects of further research of Sophora japonica fruit. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2012; 22(141): 163-170 (in Russ.)]
 12. Маевский П.Ф. *Флора средней полосы европейской части России*. Москва: Товарищество научных изданий КМК, 2014. 635 с. [Mayevskiy P.F. *Flora of the middle zone of the European part of Russia*. Москва: Tovarishestvo nauchnykh izdaniy KMK, 2014. 635 p. (in Russ.)]
 13. Полуянов А.В., Прудников Н.А. *Сосудистые растения Курской области*. Курск: КГУ, 2005. 80 с. [Poluyanov A.V., Prudnikov N.A. *Vascular plants of the Kursk region*. Kursk: KSU, 2005. 80 p. (in Russ.)]
 14. Самылина И.А., Аносова О.Г. *Фармакогнозия. Атлас: в 2-томах*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Том 1. 192 с. [Samylina I.A., Anosova O.G. *Pharmacognosy. Atlas: in 2 volumes*. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. Vol. 1. 192 p. (in Russ.)]
 15. 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): 176-180 [Trembalya Ya.S., Drozdova I.L., Kuzkina E.E. anatomical structure of vegetative organs of wood geranium (*Geranium Sylvaticum* L.). *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2018; 1-1(67): 176-180 (in Russ.)]

Поступила в редакцию 08.12.2018

Подписана в печать 21.03.2019

Для цитирования: Дроздова И.Л., Трембалья Я.С., Минакова Е.И. Анатомическое строение вегетативных органов лунника однолетнего (*Lunaria annua* L.). *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(1):124-131. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/14.

ANATOMICAL STRUCTURE OF LUNARIA ANNUA L. VEGETATIVE ORGANS

© Drozdova I.L., Trembalya Ya.S., Minakova E.I.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx st., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

The flora of European countries has 3 species of the *Lunaria* L. genus, all of which belong to the Brassicaceae family. 2 species grow on the territory of Russia, including the most common one – *Lunaria annua* L. This species is widely cultivated as an ornamental plant in Russia and abroad. In scientific medicine, the *Lunaria annua* L. is not currently used. The pharmacopeial article is not approved for this plant. However, for its introduction into official medicine, it is necessary to

develop indicators of authenticity and to investigate the morphological and anatomical signs of the above-ground structure of vegetative organs of the *Lunaria annua* L.

Objective – to study the anatomical features of the structure of the above-ground vegetative organs of the *Lunaria annua* L. of Central Chernozem flora and to identify their microdiagnostic signs.

Materials and methods. Microscopic analysis was performed on freshly harvested, dried and fixed plant material.

The samples of raw materials have been used to prepare temporary micropreparations according to the requirements of Pharmacopoeia articles of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (XIII-th edition).

Results. The studies revealed microdiagnostic signs of leaves and stems, which are indicators of the authenticity of the *Lunaria annua* L.

Conclusion. These microscopic studies can be used in the preparation of Pharmacopoeia article (section «Microscopic signs»). The anatomical characteristics of above-ground vegetative organs of *Lunaria annua* L. were studied for the first time.

Keywords: *Lunaria annua* L.; vegetative organs; leaves; stems; anatomic features; raw material identification.

Drozdova Irina L. – Doctor of Pharmacy, Professor of Pharmacognosy and Botany Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2231-2772. E-mail: irina-drozdova@yandex.ru (correspondence author)

Trembalya Yanina S. – PhD in Biology, Associate Professor of Pharmacognosy and Botany Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6651-7940. E-mail: ya.trembal@yandex.ru

Minakova Evgenia I. – student, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: evgenytraveler@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 08.12.2018

Accepted 21.03.2019

For citation: Drozdova I.L., Trembalya Ya.S., Minakova E.I. Anatomical structure of *Lunaria annua* L. vegetative organs. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye"* = *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1):124–131. DOI: 10.21626/vestnik/2019-1/14.

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).

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 предоставляются:

- официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа (с подписью и печатью руководителя) – 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 неспецифичных 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 организационным/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 желательны 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 редакцию 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 большего 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 объяснения 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., Кузенков В.С., Свинов М.М., Косицын Н.С. Возможная роль диоксида азота, обра-

зующегося 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 потребуется, 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

Контактная информация: кафедра патофизиологии, к. 336, профессор Игорь Иванович Бобынцев, доцент Андрей Евгеньевич Белых.

