
КУРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК "ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"

Ежеквартальный рецензируемый журнал

Основан в 1998 году

№ 3

2019

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

В.А. Лазаренко, <i>д.м.н., профессор</i>	– главный редактор (Курск)	Т.А. Ишунина, <i>д.м.н., профессор (Курск)</i>	д.м.н., профессор (Курск)
П.В. Ткаченко, <i>д.м.н., доцент</i>	– зам. главного редактора (Курск)	П.В. Калущий, <i>д.м.н., профессор (Курск)</i>	д.м.н., профессор (Курск)
И.И. Бобынцев, <i>д.м.н., профессор</i>	– ответственный секретарь (Курск)	А.В. Караулов, <i>академик РАН (Москва)</i>	академик РАН (Москва)
А.И. Бежин, <i>д.м.н., профессор (Курск)</i>		Т.Л. Киселева, <i>д.ф.н., профессор (Москва)</i>	д.ф.н., профессор (Москва)
И.В. Гайворонский, <i>д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)</i>		Т.В. Кудрявцева, <i>д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)</i>	д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
А.П. Гесасе, <i>профессор (Танзания)</i>		В.Г. Кукес, <i>академик РАН (Москва)</i>	академик РАН (Москва)
В.К. Гостищев, <i>академик РАН (Москва)</i>		В.Б. Ласков, <i>д.м.н., профессор (Курск)</i>	д.м.н., профессор (Курск)
В.В. Гриневич, <i>профессор (Германия)</i>		Н.Н. Маслова, <i>д.м.н., профессор (Смоленск)</i>	д.м.н., профессор (Смоленск)
К.Г. Гуревич, <i>профессор РАН (Москва)</i>		В.П. Михин, <i>д.м.н., профессор (Курск)</i>	д.м.н., профессор (Курск)
М.М. Гурова, <i>д.м.н., доцент (Белгород)</i>		А.Ю. Миронов, <i>д.м.н., профессор (Москва)</i>	д.м.н., профессор (Москва)
Р.К. Гутierrez, <i>профессор (Бразилия)</i>		М.З. Нариманян, <i>профессор (Армения)</i>	профессор (Армения)
И.И. Долгушин, <i>академик РАН (Челябинск)</i>		С.В. Поветкин, <i>д.м.н., профессор (Курск)</i>	д.м.н., профессор (Курск)
А.А. Должилов, <i>д.м.н., профессор (Белгород)</i>		А.В. Полоников, <i>д.м.н., профессор (Курск)</i>	д.м.н., профессор (Курск)
И.Л. Дроздова, <i>д.ф.н., доцент (Курск)</i>		Г.В. Порядин, <i>член-корр. РАН (Москва)</i>	член-корр. РАН (Москва)
А.В. Иванов, <i>д.м.н., профессор (Курск)</i>		А.А. Савин, <i>д.м.н., профессор (Москва)</i>	д.м.н., профессор (Москва)
В.П. Иванов, <i>д.м.н., профессор (Курск)</i>		Б.С. Суковатых, <i>д.м.н., профессор (Курск)</i>	д.м.н., профессор (Курск)
А.К. Иорданишвили, <i>д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)</i>		И.Г. Хмелевская, <i>д.м.н., профессор (Курск)</i>	д.м.н., профессор (Курск)
		О.Л. Чугунова, <i>д.м.н., профессор (Москва)</i>	д.м.н., профессор (Москва)
		В.К. Шорманов, <i>д.ф.н., профессор (Курск)</i>	д.ф.н., профессор (Курск)

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.

ISSN 1998-5746



9 771998 574460 >

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 60x84/8. Усл. печ. л. 12,5.
Тираж 1000 экз.
Подписано в печать 19.09.2019.
Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.
Заказ № 251(Г).
Дата выхода в свет 24.09.2019.

Индексация: РИНЦ (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

№ 3

2019

EDITORIAL BOARD:

V.A. Lazarenko, <i>PhD, MD, Full Professor</i>	– Editor-in-chief (Kursk)	P.V. Kalutsky, A.V. Karaulov,	PhD, MD, Full Professor (Kursk) Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
P.V. Tkachenko, <i>PhD, MD, Associate Professor</i>	– Deputy Editor-in-chief (Kursk)	T.L. Kiseleva,	PhD, Doctor of Pharmacy, Full Professor (Moscow)
I.I. Bobyntsev, <i>PhD, MD, Full Professor</i>	– Executive secretary (Kursk)	T.V. Kudryavtseva,	PhD, MD, Full Professor (St. Petersburg)
A.I. Bezhin,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)	V.G. Kukes,	Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
I.V. Gayvoronsky,	Professor (St. Petersburg)	V.B. Laskov,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
A.P. Gesase,	Professor (Tanzania)	N.N. Maslova,	PhD, MD, Full Professor (Smolensk)
M.M. Gurova,	PhD, MD, Associate Professor (Belgorod)	V.P. Mikhin,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
V.K. Gostishchev,	Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)	A.Yu. Mironov,	Professor (Moscow)
V. Grinevich,	Professor (Germany)	M.Z. Narimanyan,	Professor (Armenia)
K.G. Gurevich,	Professor of Russian Academy of Sciences (Moscow)	S.V. Povetkin,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
R.C. Gutierre,	Professor (Brazil)	A.V. Polonikov,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
I.I. Dolgushin,	Academician of Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)	G.V. Poryadin,	Corresponding Member of Russian Academy of Sciences (Moscow)
A.A. Dolzhikov,	PhD, MD, Full Professor (Belgorod)	A.A. Savin,	PhD, MD, Full Professor (Moscow)
I.L. Drozdova,	PhD, Doctor of Pharmacy (Kursk)	B.S. Sukovatykh,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
A.V. Ivanov,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)	I.G. Khmelevskaya,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)
V.P. Ivanov,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)	O.L. Chugunova,	PhD, MD, Full Professor (Moscow)
A. K. Iordanishvili,	PhD, MD, Full Professor (St. Petersburg)	V.K. Shormanov,	PhD, Doctor of Pharmacy, Full Professor (Kursk)
T.A. Ishunina,	PhD, MD, Full Professor (Kursk)		

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 19.09.2019.
Format 60x84/8. C.p.l. 12.5.
1000 copies.
Printed in the Printing House of Kursk State Medical University
3, K. Marx, Kursk, 305041, Russia
Order no 251(G).
Date of publication 24.09.2019.

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

Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Отдаленные исходы и динамика фармакотерапии у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП.....	5
Яковлева М.В., Прибылов С.А., Прибылова Н.Н. Влияние иАПФ, сартанов и хирургической реваскуляризации на жесткость сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической болезнью почек	12
Овсянников Е.С., Будневский А.В., Шкатова Я.С. Тренировка дыхательной мускулатуры у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.....	20
Самгина Т.А., Азарова Ю.Э., Канищев Ю.В., Бондарев Г.А., Мяснянкина Г.Н., Горпинич А.Б., Мишустин В.Н., Назаренко П.М., Полоников А.В. Роль полиморфизма гена фосфатидилэтанол-амин-N-метилтрансферазы rs12449964 в развитии острого панкреатита.....	28
Сметанин М.Ю., Нурғалиева С.Ю., Сосновских М.С., Скобелева Т.Е., Кононова Н.Ю., Пименов Л.Т., Чернышова Т.Е. Функциональные резервы сердечно-сосудистой системы у женщин с дисплазией соединительной ткани	34
Ворвуль А.О., Кривдина Н.Д., Хмелевская И.Г., Матвиенко Е.В. Врожденный порок сердца при синдроме микроделеции 22 хромосомы: клиническое наблюдение	41
Щенин А.В., Громов А.Л., Иванов С.В., Губин М.А., Артющкова Е.Б. Обоснование применения модифицированного поднижнечелюстного доступа для вскрытия и дренирования одонтогенных флегмон дна полости рта	46
Суковатых Б.С., Назаренко П.М., Григорьев Н.Н., Суковатых М.Б., Горпинич А.Б., Полянский Д.В., Мишустин В.Н. Влияние способа аортокоронарного шунтирования при многососудистом поражении коронарных артерий на последующее качество жизни больных.....	56

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Конопля А.А., По Омашарифа Бинти Жамал, Иванова О.Ю., Елагина К.А. Иммунные и метаболические нарушения на системном и локальном уровне при бесплодии трубноперитонеального генеза.....	63
--	----

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Кизимова И.А., Игидов Н.М., Махмудов Р.Р., Чащина С.В. Синтез и биологическая активность N-алкил(арил)-4-Р-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов	73
---	----

CLINICAL MEDICINE

Polshakova I.L., Povetkin S.V. Long-term outcomes and dynamics of pharmacotherapy in patients with atrial fibrillation according to the REKUR-AF study.....	5
Yakovleva M.V., Pribylov S.A., Pribylova N.N. Influence of inhibitors of angiotensin-converting enzyme, sartan and surgical revascularization on vascular wall stiffness in patients with coronary heart disease in combination with chronic kidney disease	12
Ovsyannikov E.S., Budnevsky A.V., Shkatova Ya.S. Respiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease	20
Samgina T.A., Azarova Yu.E., Kanishchev Yu.V., Bondarev G.A., Myasnyankina G.N., Gorpinich A.B., Mishustin V.N., Nazarenko P.M., Polonikov A.V. The role of polymorphism of the phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase gene rs12449964 in the risk of acute pancreatitis	28
Smetanin M.Yu., Nurgalieva S.Yu., Sosnovskikh M.S., Skobeleva T.E., Kononova N.Yu., Pimenov L.T., Chernyshova T.E. Functional potential of cardiovascular system in women with connective tissue dysplasia.....	34
Vorvul' A.O., Krivdina N.D., Khmelevskaya I.G., Matviyenko E.V. Congenital heart disease in chromosome 22 microdeletion syndrome: clinical observation	41
Shchenin A.V., Gromov A.L., Ivanov S.V., Gubin M.A., Artushkova E.B. Substantiation for using modified submandibular approach for incision and drainage of odontogenic infection of the mouth floor	46
Sukovatykh B.S., Nazarenko P.M., Grigorev N.N., Sukovatykh M.B., Gorpinich A.B., Polyanskiy D.B., Mishustin V.N. Options of the coronary artery bypass grafting type in patients with multivascular coronary artery blockage and patient's quality of life	56

MEDICOBIOLOGICAL SCIENCES

Konoplya A.A., Poh Omasyarifa Binti Jamal, Ivanova O.Yu., Elagina K.A. Immune and metabolic disorders at the systemic and local level in infertility of tubal peritoneal genesis	63
--	----

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Kizimova I.A., Igidov N.M., Makhmudov R.R., Chashchina S.V. Biological activity of N-alkyl(aryl)-4-R-oxo-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono)butanamides	73
---	----

Дроздова И.Л., Трембалья Я.С., Минакова Е.И., Орынбасарова К.К., Омиралиев М.А.	
Морфолого-анатомическое строение листьев ирги колосистой (<i>Amelanchier spicata</i> (Lam.) C. Koch).	79
Сальникова Н.А., Самотруева М.А., Коновалов Д.А.	
Химический состав и фармакологические свойства растений рода <i>Gleditsia</i> L. (обзор литературы)	87

Drozдова I.L., Trembalya Ya.S., Minakova E.I., Orynbasarova K.K., Omiraliev M.A.	
Morphological and anatomical structure of <i>Amelanchier</i> <i>spicata</i> (Lam.) C. Koch leaves	79
Salnikova N.A., Samotrueva M.A., Konovalov D.A.	
The chemical composition and pharmacological properties of plants of <i>Gleditsia</i> L. (literature review).....	87

ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ И ДИНАМИКА ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕКУР-ФП

© Польшакова И.Л., Поветкин С.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

Цель: изучить в рамках исследования РЕКУР-ФП исходы через 9 и 18 месяцев и динамику медикаментозного лечения при реализации компонентов интегрированного подхода у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в условиях регионального центра.

Материалы и методы. Исследование проведено в три этапа: 1 – включение в работу 896 пациентов с ФП, наблюдающихся в медицинских организациях (МО) г. Курска и Курской области с сентября 2015 г. по август 2016 г.; 2 – получение посредством телефонного контакта сведений об исходах и фармакотерапии пациентов через 9 месяцев; 3 – через 18 месяцев после набора пациентов, проведение объема исследований, аналогичного второму этапу. После 9 месяцев наблюдения проведено внедрение системы поддержки принятия фармакотерапевтических решений по антитромботической терапии пациентов с ФП (СППР-ФП) в МО Курской области.

Результаты. На 2 и 3 этапе работы получена информация о 532 и 436 больных, из них скончалось 60 и 37 человек соответственно. Причина смерти большинства пациентов – кардиоваскулярная патология. Среди выживших больных каждый третий нуждался в госпитализации преимущественно из-за декомпенсации хронической сердечной недостаточности или пароксизма ФП. Через 18 месяцев наблюдения частота назначения антиагрегантных препаратов (57,1%), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (55,6%), статинов (53,9%) и диуретиков (48,6%) была достоверно ниже, чем на первом этапе исследования. Значимо вырос уровень использования оральных антикоагулянтов (ОАК), за счет периода после внедрения СППР-ФП (от 18,3% исходно до 26,1% на 3 этапе работы). У пациентов, принимающих ОАК, частота фатальных исходов была достоверно ниже, чем у больных без антикоагулянтной терапии, на период 9 и 18 месяцев наблюдения.

Заключение. В работе показана целесообразность использования СППР-ФП в составе интегрированного подхода к ведению пациентов с ФП для оптимизации антитромботической терапии указанного контингента больных.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; исходы; региональное исследование; лечение; интегрированный подход.

Польшакова Инна Леонидовна – ассистент кафедры клинической фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-5083-3137. E-mail: potoslowa@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Поветкин Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1302-9326. E-mail: clinfarm@kursknet.ru

Одним из наиболее встречающихся в типичной практике врача нарушением ритма сердца является фибрилляция предсердий (ФП). Ее распространенность в общей популяции составляет около 2%. Этот показатель увеличивается с возрастом, а также при наличии артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета и других ассоциированных состояний. Наиболее частые осложнения ФП – тромбоэмболические события, в том числе ишемический инсульт, который нередко заканчивается смертельным исходом. В большей степени летальность у больных с ФП ассоциируется с прогрессирующей сердечной недостаточностью и внезапной сердечной смертью. Тактика ведения пациентов с ФП, для предотвращения вышеописанных осложнений, в т. ч. и фатальных, изложена в действующих клинических рекомендациях и должна включать в себя назначение антикоагулянтной и антиаритмической терапии, лечение сопутствующей патологии [1, 12]. Однако ситуация в ре-

альной клинической практике далека от идеальной. Данные отечественных и зарубежных исследований, включающих пациентов с ФП, свидетельствуют о недостаточном уровне назначения препаратов, обладающих положительным влиянием на прогноз у исследуемых больных [2, 9, 11]. Существуют различные подходы к оптимизации фармакотерапии, одним из которых может быть проведение неинтервенционного наблюдательного клинического исследования с включением элементов комплексного подхода к лечению, в виде системы поддержки принятия фармакотерапевтических решений по антитромботической терапии больных с ФП (СППР-ФП). Данные аспекты наиболее важны в регионах с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности. В Курской области данный показатель в 2015 году на четверть превышал средний уровень по России – 791,0 на 100 тыс. человек населения [8]. В настоящее время смертность от болезней системы кровообращения в нашем регионе несколько снизилась, однако продолжает превышать средние показате-

тели по стране. В 2018 году показатель смертности в Курской области – 705,0 на 100 тыс. населения, с января по август 2019 г. – 711,4 на 100 тыс. населения [10].

Цель работы: изучить в рамках проспективного исследования РЕКУР-ФП исходы через 9 и 18 месяцев и динамику медикаментозного лечения при реализации компонентов интегрированного подхода у пациентов с ФП в условиях регионального центра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая концепция исследования РЕКУР-ФП включала в себя несколько этапов. Первый заключался в наборе базы данных пациентов – включено 896 больных с ФП старше 18 лет, наблюдавшихся в 14 медицинских организациях города Курска и районов Курской области, за период с сентября 2015 г. по август 2016 г. Полученные сведения вносили в разработанную регистрационную форму пациента, а затем в электронную базу. Для сохранения конфиденциальности информации проводилось кодирование персональных данных пациентов. На втором этапе осуществлялся телефонный контакт с больными (либо их родственниками) для получения сведений об исходах, изменениях в лечении и госпитализациях через 9 месяцев от момента завершения набора пациентов. Аналогичным образом через 18 месяцев после окончания формирования базы данных был проведен третий этап, позволявший реализовать задачи, идентичные второму этапу, но в отношении последних 9 месяцев наблюдения.

После завершения второго этапа исследования, в практическую деятельность медицинских организаций Курской области в качестве компонентов интегрированного подхода к ведению больных с ФП было внедрено два вида информационных ресурсов для врачей: руководство СППР-ФП, изданное типографским способом, и аналогичное по содержательной составляющей приложение для смартфонов (на базе Android), эффективность использования которых оценивалась на сроке 18 месяцев мониторингирования пациентов [4, 7].

В наблюдаемой когорте пациентов в качестве исхода («конечной точки») рассматривали «смерть от любой причины».

Для статистической обработки данных применяли методы описательной статистики. Сравнение дискретных величин в системе четырехпольных таблиц осуществлялось с помощью критерия χ^2 с его коррекцией на непрерывность по Йетсу. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты (для абсолютных количественных параметров), в зависимости от типа распределения, представлены в виде Ме [25-75 квартили] или $M \pm SD$; относительные показатели выражены в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика больных с ФП, включенных в исследование, подробно описана ранее [5, 6]. На втором и третьем этапе исследования удалось установить данные о 532 и 436 пациентах, среди которых было 50,8% и 49,8% мужчин соответственно. Через 9 месяцев наблюдения летальный исход был зафиксирован у 60 человек, через 1,5 года – у 37 пациентов. Причиной фатальных исходов в 60% и 54,1% случаев на 2 и 3 этапе наблюдения соответственно была сердечно-сосудистая патология, в числе которой чаще всего зафиксирована декомпенсация ХСН и мозговой инсульт (МИ). Среди выживших пациентов за 9 и 18 месяцев наблюдения перенесли МИ – 13 и 7 человек, инфаркт миокарда – 5 и 4, интервенционное вмешательство по поводу кардиоваскулярной патологии – 10 и 5, тромбоэмболию легочной артерии по 1 пациенту соответственно. В стационарном лечении за предшествующий 9-месячный период нуждалось 36,9% больных на втором этапе работы и 30,6% пациентов через 18 месяцев наблюдения. На протяжении всего исследования причиной для госпитализации чаще всего были пароксизмы ФП и декомпенсация ХСН.

Среднее количество препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) значимо не изменилось: исходно использовали 5 [4-6], через 9 месяцев наблюдения 5 [4-6] препаратов, полтора года – 5 [3-6] лекарственных средств (ЛС). При сравнении частоты использования ЛС на втором этапе исследования с исходными данными регистрируется значимое уменьшение уровня антиагрегантных препаратов, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и диуретиков. Другие изменения в терапии исследуемого контингента больных были недостоверны. Через 18 месяцев наблюдения отмечается дальнейшее значимое уменьшение частоты использования вышеперечисленных групп препаратов по сравнению с исходными данными. Следует отметить, что показатели использования диуретиков достоверно снизились и за период между 2 и 3 этапом исследования. Колебание уровня потребления антиаритмических препаратов, сердечных гликозидов, антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II), бета-адреноблокаторов (БАБ), блокаторов кальциевых каналов (БКК), миокардиальных

цитопротекторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) было недостоверно в сравнении с результатами 1 и 2 этапа работы. Частота назначения оральных антикоагулянтов (ОАК) значительно увеличилась через полтора года наблюдения (см. табл. 1).

Из группы ОАК пациенты использовали новые пероральные антикоагулянты (НОАК) и варфарин, причем их соотношение значительно не изменилось: исходно – 47,6% и 52,4%, через 9 месяцев – 46,7% и 53,3%, 18 месяцев – 49,0% и 51,0% соответственно. Представителями НОАК были ривароксабан и дабигатран, причем в ходе динамического наблюдения имела тенденция к уменьшению доли последнего в структуре этого класса препаратов: исходно – 34,6% и 65,4%, через 9 месяцев – 39,5% и 65%, 18 месяцев – 51,0% и 49% соответственно.

Проведенный анализ частоты летального исхода среди пациентов с ФП в зависимости от приема ОАК через 9 и 18 месяцев наблюдения показал, что значимо чаще фатальный исход регистрировался у пациентов, не получающих антикоагулянтную терапию (см. рис. 1). Данные различия были также верифицированы с помощью дисперсионного анализа, который подтвердил достоверное влияние использования ОАК на уровень смертности на сроке 9 ($F=7,05$; $p=0,008$) и 18 месяцев ($F=9,67$; $p=0,002$) наблюдения. Доля пациентов с ФП, употребляющих ОАК, среди умерших больных за все время исследования составляла 6,2% (по 3 человека на 2 и 3 этапе работы соответственно).

По результатам амбулаторного проспективного исследования РЕКУР-ФП установлено, что среди пациентов с ФП г. Курска и районов Курской области в большинстве случаев причиной смертельного исхода в течение 1,5 лет наблюдения являются ССЗ. Среди них лидируют декомпенсация ХСН и МИ. Последний был наиболее частым из регистрируемых нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Госпитализация в течение всего исследования требовалась по большей части из-за пароксизма ФП или декомпенсации ХСН. Фармакотерапия исследуемых больных претерпела следующие значимые изменения за период 18-месячного наблюдения по сравнению с исходными данными: снизилась частота использования антитромбоцитарных препаратов, статинов, иАПФ, диуретиков. Вышеописанную негативную динамику возможно объяснить несколькими причинами: коморбидная патология у пациентов с ФП обуславливает необходимость назначения большого количества препаратов, что вызывает низкую приверженность к лечению; при включении пациентов в исследование регистрировались назначения врача из амбулаторной карты, а через 9 и 18 ме-

сяцев, при телефонном контакте, фиксировались реально употребляемые больными ЛС. Внедрение компонентов интегрированного подхода к лечению пациентов с ФП, в совокупности с другими видами мероприятий, проводимыми в регионе и направленными на оптимизацию фармакотерапии указанной категории больных, способствовало достоверному увеличению уровня потребления ОАК. Однако, частота использования антикоагулянтов через 1,5 года наблюдения составила всего 26,1%, что не соответствует требованиям национальных клинических рекомендаций. Установлено достоверное уменьшение частоты летальных исходов в группе пациентов с ФП, принимавших ОАК, что свидетельствует о положительном влиянии антикоагулянтной терапии на смертность исследуемого контингента больных. Ограничением исследования, которое могло повлиять на его результаты, стал факт наличия информации о статусе пациентов через 9 и 18 месяцев наблюдения у 59,3% и 55,4% больных соответственно.

Полученные нами результаты согласуются с данными отечественных исследований, включающих пациентов с ФП. Так, в амбулаторном регистре РЕКВАЗА ($n=530$) сердечно-сосудистая патология стала причиной летального исхода 30 из 39 умерших больных. Из нефатальных кардиоваскулярных осложнений за 12 месяцев наблюдения отмечены: инфаркт миокарда у 0,6%, МИ – 3,4%, операции по поводу ССЗ – 0,4% больных. Высокие показатели сердечно-сосудистой смертности в этом исследовании, возможно, связаны с наличием коморбидных ССЗ у подавляющего большинства (98,3% АГ, 97,2% ИБС, 96,8% ХСН) пациентов с ФП [2]. В регистре РЕКВАЗА-КУРСК ($n=480$) скончались 163 пациента с ФП, из них 75,5% от кардиоваскулярной патологии. Наиболее частыми причинами смерти были МИ (32,5%), инфаркт миокарда (17,2%), ХСН (16,6%). Следствием различий вышеперечисленных данных с результатами исследования РЕКУР-ФП, по-видимому, являются госпитальный характер регистра, наличие ИБС у всех исследуемых пациентов, больший срок проспективного наблюдения ($28,2 \pm 6,7$ месяца) [3]. В госпитальном регистре РЕКВАЗА-КЛИНИКА проанализировано изменение фармакотерапии у 285 пациентов с ФП, ХСН, ИБС и АГ за $24,1 \pm 5,9$ месяца исследования. В работе отмечается высокий уровень назначения прогноз-модифицирующей терапии: через 2 года наблюдения БАБ использовали 92,8% больных, иАПФ/АРА II – 92%, статины – 62,8%, ОАК – 82%. Отмечено достоверное снижение уровня потребления статинов и ОАК по сравнению с госпитальным этапом регистра.

Таблица 1

Table 1

Динамика частоты назначения групп препаратов для лечения ССЗ в течение всего исследования

Dynamics of the frequency of prescribing drugs for the treatment of cardiovascular disease throughout the study

Группа ЛС Group of drugs	1 этап (n=896), % 1 stage	2 этап (n=472), % 2 stage	3 этап (n=399), % 3 stage
иАПФ Angiotensin converting enzyme inhibitors	67.7	58.1 ^{***1}	55.6 ^{***1}
АРА II Angiotensin II receptor blockers	16.2	15.5	17.0
БАБ Beta blockers	65.2	61.7	63.4
БКК Calcium channel blockers	16.3	16.1	16.3
Антиаритмики Antiarrhythmic drugs	31.8	33.3	30.6
Сердечные гликозиды Cardiac glycosides	26.5	23.3	23.1
Статины Statins	64.7	54.2 ^{***1}	53.9 ^{***1}
Миокардиальные цитопротекторы Myocardial cytoprotectors	7.9	7.2	9.3
АМКР Mineralocorticoid receptor antagonists	52.8	49.6	47.9
Диуретики Diuretics	62.1	56.1 ^{*1}	48.6 ^{***1,2}
Антиагреганты Antiplatelet drugs	68.5	60.4 ^{**1}	57.1 ^{***1}
ОАК Oral anticoagulants (OAC)	18.3	19.5	26.1 ^{**1,2}

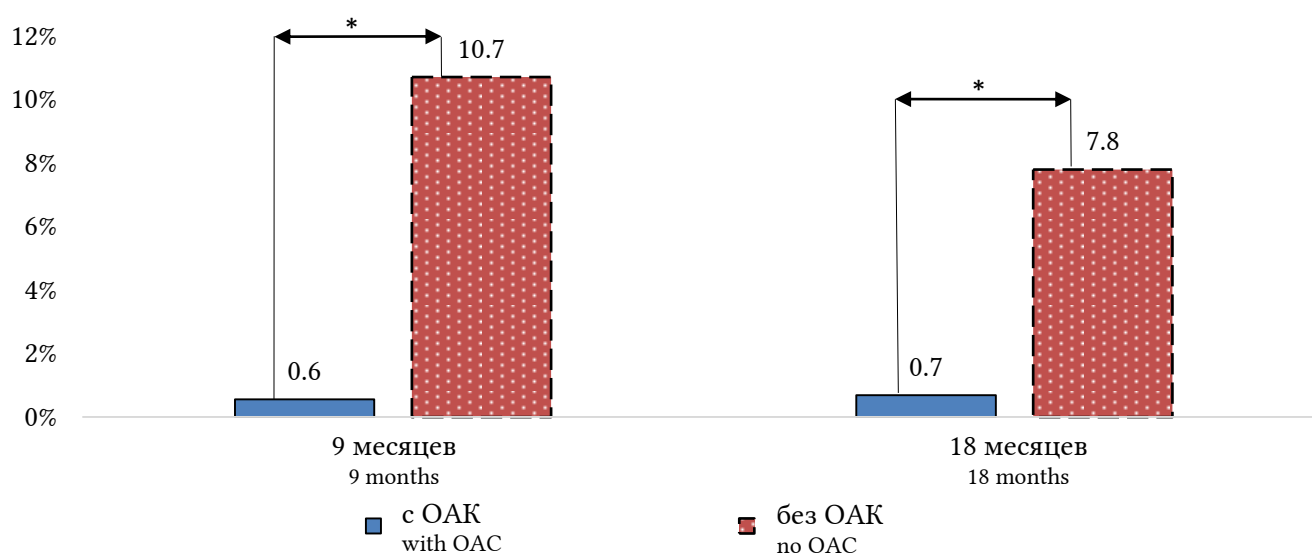
Примечание: различия достоверны между группами: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$.Note: differences are significant between groups: * – $p<0.05$, ** – $p<0.01$, *** – $p<0.001$.

Рис. 1. Число пациентов с летальным исходом в зависимости от факта приема ОАК на различных сроках наблюдения.

Примечание: различия достоверны между группами: * – $p<0,05$.

Fig. 1. The number of patients with a fatal outcome, depending on receiving OAC at various periods of observation.

Note: differences are significant between groups: * – $p<0.05$.

Причинами отличия вышеописанных данных от результатов нашей работы могут быть: меньшее количество исследуемых пациентов, наличие сочетанных ССЗ у 100% больных, госпитальный вид регистра [9]. Зарубежное исследование GARFIELD-AF включает 52014 пациентов с впервые диагностированной неклапанной ФП из 35 стран мира. За год наблюдения летальный исход зафиксирован у 4,1% больных, из них 37,3% пациентов умерли от сердечно-сосудистых причин. Среди кардиоваскулярной патологии, приведшей к фатальному исходу, лидировала ХСН и внезапная сердечная смерть. Нефатальный МИ за 1 год наблюдения зарегистрирован у 1,32% больных, инфаркт миокарда/острый коронарный синдром – 0,8%. Факторами, обуславливающими отличия результатов этой работы, стали: большое количество исследуемых пациентов, низкая частота встречаемости коморбидной сердечно-сосудистой патологии (ХСН – 20%, ИБС – 22%) и впервые зарегистрированная форма ФП как критерий включения в исследование [11].

Таким образом, по данным амбулаторного проспективного исследования РЕКУР-ФП у пациентов с ФП за 18 месяцев наблюдения выявлено превалирование сердечно-сосудистых событий в структуре причин смерти, а также причин для стационарного лечения. Этот факт может быть обусловлен недостаточным уровнем использования препаратов, обладающих положительным влиянием на прогноз (в первую очередь ОАК) в течение всего исследования. Реализация отдельных компонентов интегрированного подхода, как составляющая системной оптимизации ведения больных с ФП, вносила определенный вклад в изменение антитромботической терапии, отражающееся в достоверном увеличении числа пациентов, принимающих ОАК, и снижении частоты использования антитромбоцитарных препаратов. Выявлено достоверное снижение смертности исследуемых больных, при условии приема ими ОАК. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости более активного использования интегрированного подхода к ведению больных с ФП в реальной клинической практике.

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 при Курском государственном медицинском университете (протокол № 7 от 07.09.2015 г.). Каждым пациентом было подписано индивидуальное согласие на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, РКО и ACCX (2017)*. URL: https://vnoa.ru/upload/edition_june2017/4_fp.pdf (дата обращения 31.10.2019) [Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of the VNOC, RKO and ACCX (2017). URL: https://vnoa.ru/upload/edition_june2017/4_fp.pdf (date of issue 31.10.2019) (in Russ.)]
2. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Харлап М.С., Переверзева К.Г. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(5):470-480 [Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Vorobyev A.N., Zagrebelnyy A.V., Kharlap M.S., Pereverzeva C.G. et al. Outpatient registry of cardiovascular diseases (RECVASA): prospective follow-up data, estimation of risks and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014; 10(5):470-480 (in Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-5-470-480
3. Масленникова Ю.В., Михин В.П., Лукьянов М.М. Фатальные исходы у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий (по данным регистра РЕКВАЗА ФПКУРСК). *Профилактическая медицина*. 2018; 21(2-2):17 [Maslennikova Yu.V., Mikhin V.P., Loukianov M.M. Fatal outcomes in patients with a combination of coronary heart disease and atrial fibrillation (according to the register of RECVASA AF-KURSK). *Profilakticheskaya meditsina*. 2018; 21(2-2):17 (in Russ.)]
4. Поветкин С.В., Польшакова И.Л. Система поддержки принятия фармакотерапевтических решений по антитромботической терапии больных с фибрилляцией предсердий в различных клинических ситуациях. Практическое руководство для врачей, ординаторов, студентов медицинских вузов. Курск: КГМУ, 2017. 29 с. [Polshakova I.L., Povetkin S.V. *Pharmacotherapeutic decision support system for antithrombotic therapy of patients with atrial fibrillation in various clinical situations*. Practical guide for doctors, residents, medical students. Kursk: KSMU, 2017. 29 p. (in Russ.)]
5. Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Сравнительная многоаспектная характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий, наблюдающихся в медицинских организациях города Курска и районов области. *Научные ведомости Белгородско-*

- го государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2019; 42(1):39-48 [Polshakova I.L., Povetkin S.V. Comparative multi-aspect characteristics of patients with atrial fibrillation, observing in medical organizations of the Kursk city and areas of the region. *Belgorod State University Scientific Bulletin Medicine Pharmacy*. 2019; 42(1):39-48 (in Russ.)] DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-1-39-48
6. Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018; 14(5):733-740 [Polshakova I.L., Povetkin S.V. Drug therapy structure and clinical characteristics of patients with atrial fibrillation according to data of REKUR-AF study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 14(5):733-740. (in Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740
 7. Польшакова И.Л., Поветкин С.В., Чернышков Е.В. Система поддержки принятия фармакотерапевтических решений по антитромботической терапии больных с фибрилляцией предсердий в различных клинических ситуациях (СППР-ФП). Российская Федерация. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2017619104. 09 ноября 2017 г. [Polshakova I.L., Povetkin S.V., Chernyshkov E.V. *Sistema podderzhki prinyatiya farmakoterapevticheskikh resheniy po antitromboticheskoy terapii bol'nykh s fibrillyatsiyey predserdiy v razlichnykh klinicheskikh situatsiyakh (SPPR-FP)*. Russian Federation certificate of state registration of computer programs RU 2017619104. 2017 Nov 09 (in Russ.)]
 8. Статистический ежегодник Курской области 2018. Курск: Курскстат, 2018. 424 с. [Statistical Yearbook of Kursk region 2018. Kursk: Kurskstat, 2018. 424 p. (in Russ.)]
 9. Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В., Юзков Ю.В., Бойцов С.А. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16(2):33-38 [Stepina E.V., Lukyanov M.M., Bichurina M.A., Belova E.N., Kudryashov E.V., Yuzkov Yu. V., Boytsov S.A. Prescription of medications influencing prognosis in atrial fibrillation with arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, by the registry REKVAZA-CLINIC. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16(2):33-38 (in Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2017-2-33-38
 10. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Курской области. URL: https://kurskstat.gks.ru/publication_collection/document/38734 (дата обращения 31.10.2019) [Territorial body of the Federal state statistics service in Kursk region. URL: https://kurskstat.gks.ru/publication_collection/document/38734 (date of issue 31.10.2019) (in Russ.)]
 11. Bassand J.P., Virdone S., Goldhaber S.Z., Camm A.J., Fitzmaurice D.A., Fox K.A.A., Goto S., Haas S. et al. Early risks of death, stroke/systemic embolism, and major bleeding in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Circulation*. 2019; 139(6):787-798. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035012
 12. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.C. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37(38):2893-2692. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210

Поступила в редакцию 11.06.2019

Подписана в печать 19.09.2019

Для цитирования: Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Отдаленные исходы и динамика фармакотерапии у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; (3):5-11. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/01.

LONG-TERM OUTCOMES AND DYNAMICS OF PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION ACCORDING TO THE REKUR-AF STUDY

© Polshakova I.L., Povetkin S.V.

Kursk State Medical University (KSMU)

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

The objective is to study the outcomes after 9 and 18 months in the framework of the REKUR-AF study and the dynamics of the drug treatment while implementing the components of the integrated approach in patients with atrial fibrillation (AF) under the regional center.

Materials and methods. The study was conducted in three stages: 1 – inclusion of 896 patients with AF being observed in medical organizations (MO) of Kursk and Kursk region from September 2015 to August 2016; 2 – receiving information on outcomes and pharmacotherapy from patients by telephone contact 9 months after; 3 – receiving information 18 months after the recruitment of patients with the research similar to the second stage. After 9 months of follow-up, the sys-

tem to support pharmacotherapeutic decisions on antithrombotic therapy in patients with AF (DSS-AF) was introduced in MO of Kursk Region.

Results. The 2 and 3 stages provided the information obtained on 532 and 436 patients, among them 60 and 37 people died, respectively. The cause of death of most patients is cardiovascular pathology. Among the surviving patients, every third needed hospitalization mainly due to decompensation of chronic heart failure or paroxysm of AF. After 18 months of observation, the frequency of prescribing antiplatelet drugs (57.1%), angiotensin-converting enzyme inhibitors (55.6%), statins (53.9%) and diuretics (48.6%) was significantly lower than in the first stage of the study. The level of using oral anti-coagulants (OAC) has significantly increased due to the period after the introduction of DSS-AF (from 18.3% of the stage 1 to 26.1% at the stage 3 of the work). In patients taking OAC, the frequency of fatal outcomes was significantly lower than in patients without anticoagulant therapy within 9 and 18 months of follow-up.

Conclusion. The paper shows the feasibility of using DSS-AF as a part of an integrated approach to the management of patients with AF to optimize the antithrombotic therapy of the indicated group of patients.

Keywords: atrial fibrillation; outcomes; regional research; therapy; integrated approach.

Polshakova Inna L. – Assistant of Department of Clinical Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5083-3137. E-mail: potolowa@mail.ru (correspondence author)

Povetkin Sergey V. – DM, Professor, Head of Department of Clinical Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1302-9326. E-mail: clinfarm@kursknet.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. 7 of 07.09.2015). Each patient signed the individual consent to participate in the study.

Received 11.06.2019

Accepted 19.09.2019

For citation: Polshakova I.L., Povetkin S.V. Long-term outcomes and dynamics of pharmacotherapy in patients with atrial fibrillation according to the REKUR-AF study. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; (3):5–11. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/01.

ВЛИЯНИЕ иАПФ, САРТАНОВ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ НА ЖЕСТКОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

© Яковлева М.В.², Прибылов С.А.¹, Прибылова Н.Н.¹

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

² Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи (КГКБ СМП)

Россия, 305047, Курская область, г. Курск, ул. Пирогова, д. 14

На долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится 50% всех сердечно-сосудистых исходов у больных со сниженной скоростью почечной фильтрации. Говоря о этиопатогенезе коморбидной патологии, можно утверждать, что жесткость сосудистой стенки является общим знаменателем при сочетании ИБС с хронической болезнью почек (ХБП).

Цель исследования: определить исходный уровень показателей жесткости сосудистой стенки у пациентов с хроническими формами ИБС в сочетании с ХБП 1-3 степени, а также эластичность сосудистой стенки на фоне комплексной терапии ИБС, включающей иАПФ или сартаны.

Материалы и методы. Обследовано 74 пациента с хроническими формами ИБС, стабильной стенокардией напряжения I-III ФК в сочетании с ХБП 1-3 степени. Региональную жесткость артерий оценивали с помощью объемной сфигмографии прибором VS-1500 (Fucuda Denshi, Япония).

Результаты. У пациентов с ИБС в сочетании с ХБП имеет место значимое увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), повышение индекса аугментации. На фоне лечения во всех группах имела место тенденция к нормализации показателей жесткости сосудистой стенки. Наиболее наглядно это видно при изучении СРПВ и СЛСИ. При консервативной терапии с применением иАПФ за 12 недель наблюдения произошло уменьшение СРПВ на 2,3%, в группе, где проводилась хирургическая реваскуляризация миокарда, – на 5,4%, а при применении сартанов – на 15,7% ($p < 0,05$).

Заключение. Определение параметров артериальной жесткости, а именно СЛСИ и СРПВ, может использоваться как объективный маркер контроля эффективности терапии у пациентов с ИБС в сочетании с ХБП. Проведение реваскуляризации миокарда посредством стентирования коронарных артерий приводит к нормализации показателей жесткости сосудистой стенки в большей мере, чем консервативная тактика. Сартаны за 12 недель продемонстрировали достоверно более благоприятное воздействие на жесткость сосудистой стенки у пациентов с коморбидной патологией, чем иАПФ, при прочих равных условиях.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; хроническая болезнь почек; жесткость сосудистой стенки; иАПФ; сартаны; реваскуляризация миокарда.

Яковлева Маргарита Валерьевна – врач-кардиолог, КГКБ СМП, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8820-6182. E-mail: ya.yakovlevamargarita@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Прибылов Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ФПО, КГМУ, г. Курск. E-mail: vbfpo@mail.ru

Прибылова Надежда Николаевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней ФПО, КГМУ, г. Курск. E-mail: pribylova_nadezda@mail.ru

По прогнозам ученых, эпидемия болезней системы кровообращения в развитых странах мира продолжит набирать обороты, и к 2030 г. распространенность ИБС увеличится на 9,3% [10]. В связи с этим ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной смертности и инвалидизации населения. Эффективность лечения ряда соматических заболеваний и вторичная профилактика поражения органов-мишеней привели к сокращению числа фатальных осложнений, в том числе обусловленных поражением почек. Это привело к увеличению числа больных с различной степенью хронической болезни почек (ХБП).

В частности, исследование скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 31914 пациентов с артериальной гипертензией с одним или несколь-

кими факторами сердечно-сосудистого риска показало, что ИБС чаще всего встречается у лиц с низкой (менее 60 мл/мин) и умеренной СКФ (60-89 мл/мин) [6].

В настоящее время ИБС остается главной причиной смерти среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). На ее долю приходится 50% всех сердечно-сосудистых исходов у больных со сниженной СПФ [3].

ИБС и ХБП – два серьезных заболевания, прогрессирование которых взаимоотяжеляет их течение. С целью отражения взаимодействия кардиальной и почечной патологии была предложена концепция кардиоренального синдрома [2].

Снижение функции почек по мере прогрессирования ХБП способствует развитию атеро-

склероза. В свою очередь, нарастание выраженности последнего приводит к дальнейшему прогрессированию и усилению нарушений со стороны клубочкового аппарата почек. При этом артериальная гипертензия (АГ) может выступать как фактором риска появления, так и причиной, усугубляющей имеющиеся нарушения клубочковой фильтрации [9].

Одним из критериев, характеризующих ремоделирование сосудистой стенки, является ее эластичность, нарушение которой служит важным звеном в патогенезе коронарного атеросклероза [7].

Жесткость сосудистой стенки – важное звено патогенеза развития ишемии миокарда [3, 5]. Установлено, что наличие почечной патологии и снижение скорости клубочковой фильтрации ассоциируется с увеличением жесткости сосудистой стенки. Повышение артериальной ригидности является отличительным признаком ХБП [5]. В доступной литературе последних лет мы не встретили работ, посвященных влиянию реваскуляризации миокарда и фармакотерапии ИБС.

Имеющиеся рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний базируются на возможности и степени коррекции модифицируемых факторов риска, таких как дислипидемия и гипертензия. В то же время характер и степень нарушения клубочковой фильтрации не фигурируют в качестве параметров для оценки степени сердечно-сосудистого риска даже в Фремингемской шкале и EURO SCORE, разработанных с целью планирования первичных профилактических мероприятий.

Учитывая, что сартаны и иАПФ оказывают ангио- и нефропротективное воздействие, а также широко используются для лечения ИБС [4, 14], хронической сердечной недостаточности (ХСН), можно ожидать синергизм указанных препаратов с лекарственными средствами, улучшающими коронарный кровоток, либо с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), несомненно влияющим на кровоснабжение миокарда, на функциональную активность левого желудочка.

Имеются отдельные работы, описывающие эффекты терапии ИБС, прежде всего острых форм, у пациентов с нарушениями почечной функции. Тем не менее остается неясным отношение к стентированию коронарных артерий при сочетании хронических форм ИБС и ХБП [4, 8, 10, 12].

Цель исследования: определить исходный уровень показателей жесткости сосудистой стенки у пациентов с хроническими формами ИБС в сочетании с ХБП 1-3 степени, а также эластичность сосудистой стенки на фоне ком-

плексной терапии ИБС, включающей иАПФ или сартаны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 74 пациента с хроническими формами ИБС (постинфарктным кардиосклерозом (инфаркт миокарда в анамнезе менее года до начала исследования), стабильной стенокардией напряжения I-III ФК (документированная госпитализация по поводу нестабильности коронарного кровотока в течение предшествующих 6 месяцев до начала исследования) в сочетании с ХБП 1-3 степени. Длительность наблюдения составила 12 недель.

ХБП 1-3 степени выявлена ранее, амбулаторно за 5-7 лет до госпитализации, и подтверждена расчетом СКФ по формуле MDRD при поступлении. Генез ХБП у всех обследуемых пациентов представлен гипертонической нефропатией. Длительность артериальной гипертензии у обследуемых составила 8 лет и более. Согласно анализу информации из амбулаторной карты, 77,8% больных имели АГ 3 степени и лишь 22,2% – 2 степени.

Критериями включения в исследование являлись: возраст больных от 40 до 75 лет; физическая и умственная способность к участию в исследовании; наличие в анамнезе подтвержденной ИБС (положительный тредмил тест, наличие документированного инфаркта миокарда в анамнезе более 2 месяцев до момента госпитализации и менее 1 года, результаты ранее проведенной коронароангиографии), ХБП 1-3 степени в анамнезе и при поступлении.

Критерии исключения: ожирение, сахарный диабет, острые воспалительные заболевания почек, тяжелая сопутствующая патология, способная оказать самостоятельное влияние на прогноз, отсутствие приверженности к назначенной терапии в течение 12 недель исследования, наличие событий, требующих коррекции терапии в течение 12 недель исследования.

Все пациенты получали дезагрегантную терапию (кардиомагнил 75 мг/сутки и клопидогрель 75 мг/сутки), статины (аторвастатин 40 мг/сутки), β -адреноблокаторы (бисопролол 2,5-5 мг/сутки). Пациенты разделены на три группы. В первую вошли больные ИБС в сочетании с ХБП 1-3 степени, получающие в дополнение к традиционной фармакотерапии иАПФ (периндоприл в дозе 5-10 мг 1 раз в сутки или лизиноприл в дозе 5-10 мг 1 раз в сутки), во вторую – получающие сартаны вследствие непереносимости иАПФ (лозартан 100 мг 1 раз в сутки). Назначение лозартана в указанной дозировке происходило на 1-2-е сутки исследования.

Исходное состояние жесткости сосудистой стенки у больных ИБС в сочетании с ХБП 1-3 степени

Initial state of vascular wall stiffness in patients with CHD in combination with 1-3 degree CKD

Показатель Index	ИБС на фоне ХБП 1-3 ст. IHD in combination with 1-3 degree CKD		
	Группа 1 (n=35) Group 1 (n=35)	Группа 2 (n=15) Group 2 (n=15)	Группа 3 (n=24) Group 3 (n=24)
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/l}$	128 $\pm$ 32	118 $\pm$ 17	123 $\pm$ 21
СКФ, мл/мин/1,73м ² GFR, mL/min/1.73m ²	51 $\pm$ 5.3	56 $\pm$ 4.73	53 $\pm$ 6.2
ИМТ BMI	24.5 $\pm$ 2.4	25.0 $\pm$ 2.3	23.1 $\pm$ 1.8
СРПВ, м/с PWV, m/s	9.90 $\pm$ 0.21	9.93 $\pm$ 0.18	9.95 $\pm$ 0.18
AI	1.23 $\pm$ 0.14	1.23 $\pm$ 0.12	1.23 $\pm$ 0.11
R-CAVI	9.94 $\pm$ 0.81	9.93 $\pm$ 0.83	9.92 $\pm$ 0.76
L-CAVI	9.82 $\pm$ 0.7	9.76 $\pm$ 0.71	9.77 $\pm$ 0.83
R-ABI	1.14 $\pm$ 0.18	1.14 $\pm$ 0.16	1.14 $\pm$ 0.16
L-ABI	1.14 $\pm$ 0.15	1.14 $\pm$ 0.13	1.14 $\pm$ 0.13

Примечание: здесь и в таблице 2 данные представлены в виде $M \pm SD$, СРПВ – скорость пульсовой волны на аорте, AI – индекс аугментации в аорте; CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ABI – лодыжечно-плечевой индекс давления, ИМТ – индекс массы тела.

Note: here and in table 2 the data are presented as $M \pm SD$, CKD – chronic kidney disease, CHD – Coronary heart disease, GFR – glomerular filtration rate, PWV – pulse wave velocity, AI – augmentation index, CAVI – cardio-ankle vascular index, ABI – ankle-brachial index, BMI – body mass index.

В первую группу (n=35) вошли 21 мужчина и 14 женщин, средний возраст которых составил 67 $\pm$ 4,8 года. Вторую группу составили 15 пациентов (8 мужчин и 7 женщин), средний возраст – 65 $\pm$ 4,8 года.

Третью группу составили пациенты, направленные на плановое проведение ЧКВ. В нее вошли 24 пациента (14 мужчин, 10 женщин), получающие традиционную терапию, а также иАПФ (периндоприл в дозе 5-10 мг 1 раз в сутки или лизиноприл в дозе 5-10 мг 1 раз в сутки), которым на 2-е сутки исследования было проведено стентирование гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Средний возраст больных в группе 3 составил 65 $\pm$ 5,2 года.

Лабораторное и инструментальное обследование по протоколу выполнялось в 1-й день и через 12 недель от начала исследования.

На каждого пациента заполнялась индивидуальная карта пациента, включающая антропометрические данные, сведения медицинского анамнеза, назначавшихся лекарственных препаратов, а также результатов лабораторно-инструментального обследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, определение концентрации альбумина, креатинина, общего холестерина и его фракций, ЭКГ, УЗИ почек).

Региональную жесткость сосудистой стенки изучали с помощью объемной сфигмографии. Показатели получали с помощью прибора VS-1500 (Fucuda Denshi, Япония). Определяли следующие показатели, характеризующие артериальную ригидность [6, 8]: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ/CAVI), лодыжечно-плечевой индекс давления, индекс аугментации.

Все определяемые количественные показатели, а также паспортную часть вносили в базы данных с использованием прикладных программ Microsoft Excel из пакета Microsoft Office 2010 с расчетом средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$), для анализа рассчитывали параметрический критерий t Стьюдента. Статистически значимым считали $p < 0,05$. Для подтверждения нормальности распределения определяли W-критерий Шапиро-Уилка в программе SPSS Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении показателей эластичности сосудистой стенки (таблица 1) достоверной зна-

чимости по изучаемым показателям исходно между группами выявлено не было.

Согласно данным литературы СРПВ рассматривается как предиктор развития сердечно-сосудистых событий. Одновременно с этим ученые также связывают увеличение данного параметра жесткости сосудистой стенки с вероятностью прогрессирования ХБП [11]. При этом по отношению к пациентам с мягкой и умеренной ХБП также справедливо утверждение, что более высокие уровни СРПВ связаны с более выраженным снижением функции почек у пациентов с ХБП [13]. Результаты нашего исследования еще раз демонстрируют и подтверждают эту закономерность, в том числе и для пациентов с сочетанием ИБС и ХБП 1-3 степени.

Через 12 недель проводили повторную оценку параметров артериальной жесткости (таблица 2).

Таким образом, из полученных результатов видно, что на фоне лечения во всех трех группах имела место тенденция к нормализации показателей жесткости сосудистой стенки. Наиболее наглядно это видно при изучении СРПВ и СЛСИ. Так, при консервативной терапии с применением иАПФ (группа 1) за 12 недель наблюдения произошло уменьшение СРПВ на 2,3% (рис. 1), в группе 3 – на 5,4%, а при применении сартанов (группа 2) – на 15,7% (достоверная значимость $p < 0,05$). В литературе не встречается анализа эффективности лечения пациентов с хроническими формами ИБС в сочетании

Таблица 2

Table 2

Динамика показателей, отражающих состояние жесткости сосудистой стенки у больных ИБС в сочетании с ХБП 1-3 степени на фоне лечения через 12 недель

Dynamics of vascular wall stiffness indicators in patients with CHD in combination with 1-3 degree CKD after 12 weeks of treatment

Показатель Index	ИБС на фоне ХБП 1-3 ст. CHD in combination with 1-3 degree CKD		
	Группа 1 (n=35) Group 1 (n=35)	Группа 2 (n=15) Group 2 (n=15)	Группа 3 (n=24) Group 3 (n=24)
СРПВ, м/с PWV, m/s	9.67±0.14	8.37±0.21*	9.41±0.14*
AI	1.12±0.13	1.08±0.12	1.12±0.13
R-CAVI	9.67±0.79	9.06±0.58*	9.31±0.81*
L-CAVI	9.58±0.8	8.99±0.74*	9.29±0.8*
R-ABI	1.01±0.06	1.03±0.12	1.09±0.07
L-ABI	1.07±0.18	1.04±0.16	1.08±0.15

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении пациентов групп 2 и 3 с больными ИБС и ХБП 1-3 степени, получающими традиционную фармакотерапию, включающую иАПФ.

Note: * – $p < 0.05$ reliability as compared groups 2 and 3 patients to patients with CHD and CKD of 1-3 degrees, receiving traditional pharmacotherapy, including inhibitors of angiotensin-converting enzyme.

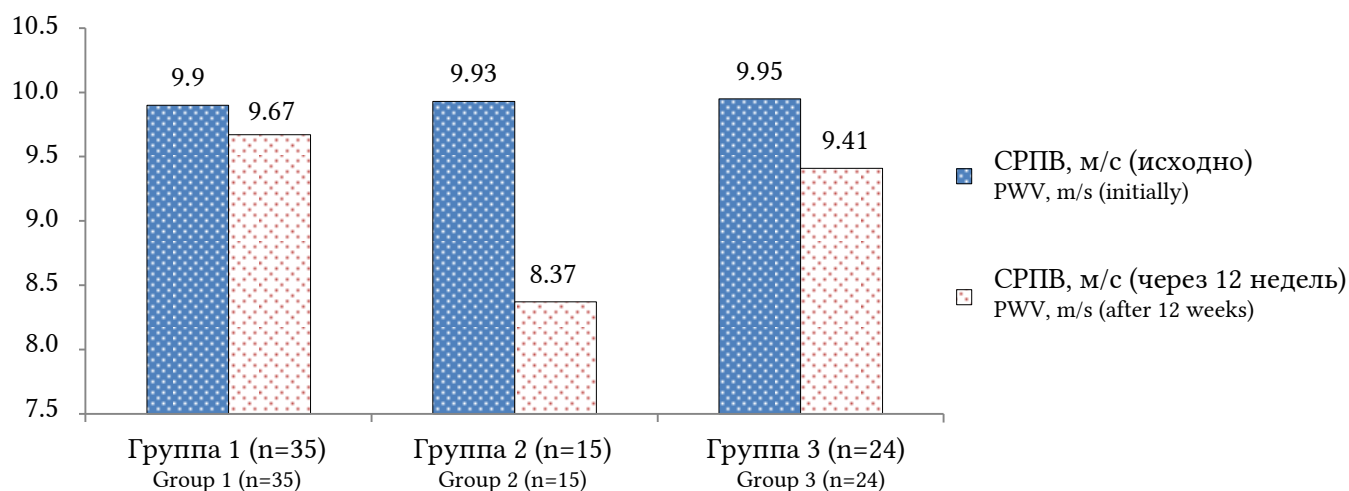


Рис. 1. Динамика СРПВ в зависимости от вида терапии.

Fig. 1. Dynamics of pulse wave velocity depending on the type of therapy.

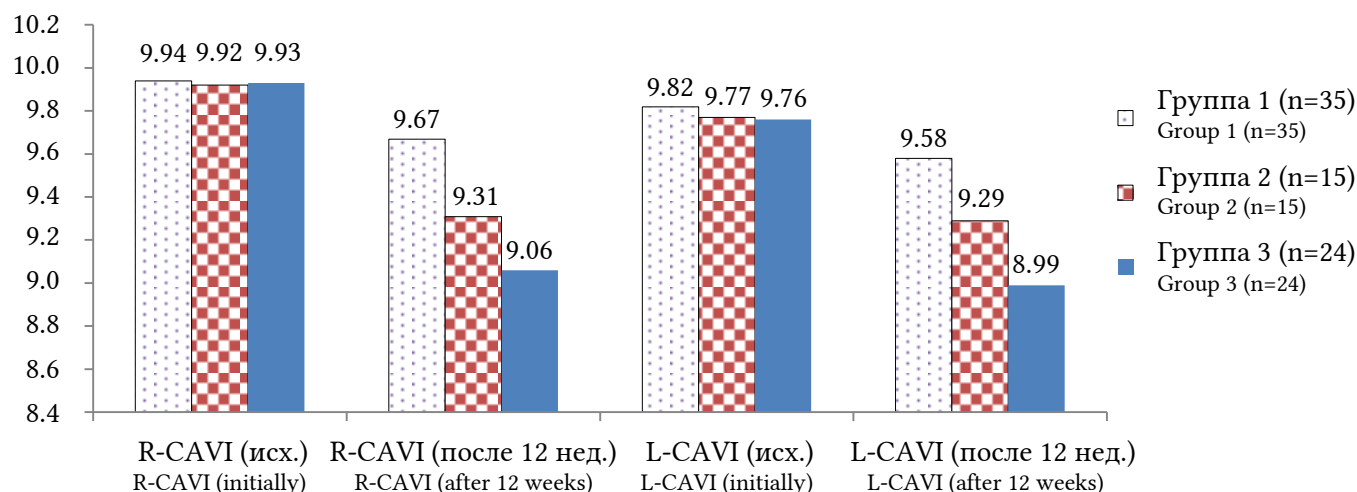


Рис. 2. Динамика СЛСИ в зависимости от вида терапии.

Примечание: группа 1 – пациенты, получающие консервативную терапию с применением иАПФ на протяжении всего исследования; группа 2 – пациенты, получающие консервативную терапию на протяжении всего исследования, которым была проведена хирургическая реваскуляризация миокарда; группа 3 – пациенты, получающие консервативную терапию с применением сартанов на протяжении всего исследования.

Fig. 2. The dynamics of CAVI depending on the type of therapy.

Note: group 1 – patients receiving conservative therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors throughout the study; group 2 – patients receiving conservative therapy throughout the study who underwent surgical myocardial revascularization; group 3 – patients receiving conservative therapy with the use of sartans throughout the study.

с ХБП, в том числе и коронарного стентирования, с использованием оценки параметров жесткости сосудистой стенки. Имеются лишь отдельные данные по эффективности той или иной группы препаратов при коморбидной патологии или же изучаются острые формы ИБС на фоне снижения почечной функции.

Например, ранее в многочисленных исследованиях доказана эффективность и безопасность сартанов. Изучено влияние на прогноз у пациентов группы высокого риска, где выявлена эквивалентность действия сартанов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) по влиянию на риск сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью [8].

При анализе динамики СЛСИ зарегистрировано уменьшение R-CAVI и L-CAVI – на 2,7% и 3,6% соответственно в первой группе. В группе 3 R-CAVI и L-CAVI снизились на 6,1% и 4,9% соответственно (достоверная значимость $p < 0,05$). В группе 2 к 12-й неделе исследования тенденция к нормализации СЛСИ происходила со скоростью 8,8% для R-CAVI и 7,9% для L-CAVI (рис. 2).

В нашем исследовании, при изучении жесткости сосудистой стенки, наиболее выраженные позитивные изменения параметров артериальной ригидности регистрировались в группе 2. Это позволяет предположить более благоприятное воздействие именно сартанов у пациентов с коморбидной патологией (ИБС в сочетании с

ХБП), а также их видимое преимущество перед фармакотерапией, включающей иАПФ, при прочих равных условиях у данных больных.

При использовании в комплексной терапии ИБС иАПФ и после хирургической реваскуляризации сердца в виде стентирования коронарных артерий впервые показано, что через 12 недель лечения снижаются показатели жесткости сосудистой стенки (СРПВ, СЛСИ, индекс аугментации) у больных ИБС в сочетании с ХБП 1-3 степени в большей мере, нежели при фармакотерапии, включающей иАПФ. При этом мы не регистрировали отрицательного влияния ЧКВ на функцию почек. При изучении почечной фильтрации установлено, что через 12 недель исследования уровень креатинина в группе 1 снизился на 4% (до $123 \pm 17,3$ мкмоль/л), в группе 3 – на 6,5% и составил через 12 недель $115 \pm 16,7$ мкмоль/л. Сочетание медикаментозной терапии с применением иАПФ и коронарного стентирования в нашем исследовании показало отсутствие негативного влияния ЧКВ на клубочковую фильтрацию.

Таким образом, у коморбидных пациентов (ИБС и ХБП) имеет место повышение параметров жесткости сосудистой стенки, наиболее диагностически значимыми из которых являются СЛСИ и СРПВ. При консервативной тактике лечения с применением иАПФ хронических форм ИБС у пациентов с ХБП 1-3 степени отмечается достоверное снижение исходно высоких значений артериальной ригидности. Вместе с тем

проведение реваскуляризации миокарда посредством стентирования коронарных артерий с гемодинамически значимыми стенозами таким больным приводит к нормализации показателей жесткости сосудистой стенки в большей мере, чем консервативная тактика ($p < 0,05$). В то же время эффективной в отношении коррекции параметров артериальной жесткости показала себя и консервативная терапия с использованием сартанов, что позволяет предположить наиболее благоприятное, в сравнении с иАПФ, воздействие препаратов этой группы у пациентов с коморбидной патологией (ИБС в сочетании с ХБП).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проводилось на базах кардиологического отделения БМУ КОКБ, кардиологического отделения КГКБ СМП, ФБГОУ ВО КГМУ. Дополнительные источники финансирования в исследование не привлекались.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования одобрен Региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете (протокол № 7 от 07.09.2015 г.), каждый из испытуемых подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белялов Ф.И. *Лечение болезней в условиях коморбидности*. 10-е издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 512 с. [Belyalov F.I. *Treatment of diseases in conditions of comorbidity*. 10th edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 512 p. (in Russ.)]
2. Визир В.А., Березин А.Е. Кардиоренальный синдром. *Артериальная гипертензия*. 2011; 2(16):100-109 [Vizir V.A., Berezin A.E. Cardiorenal syndrome. *Arterial'naya gipertenziya*. 2011; 2(16):100-109 (in Russ.)]
3. Гурфинкель Ю.И., Каце Н.В., Парфенова Л.И., Иванова И.Ю., Орлов В.А. Сравнительное исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых и пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Российский кардиологический журнал*. 2009; 14(2):38-43 [Gurfinkel Yu.I., Katse N.V., Parfenova L.M., Ivanova I.Yu., Orlov V.A. Pulse wave velocity and endothelial function comparison in healthy people and cardiovascular patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2009; 14(2):38-43 (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2009-2-38-43
4. Кириченко А.А. Сартаны и проблема коморбидности. *Русский медицинский журнал*. 2018;

- 26(1-2):110-114 [Kirichenko A.A. Sartans and the problem of comorbidity. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 26(1-2):110-114 (in Russ.)]
5. Кочкина М.С., Затеищников Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение. *Кардиология*. 2005; 45(1):64-72 [Kochkina M.S., Zatyshchikov A.A., Sidorenko B.A. Measurement of arterial stiffness and its clinical value. *Kardiologiya*. 2005; 45(1):64-72 (in Russ.)]
6. Милиагин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов. *Артериальная гипертензия*. 2010; 16(2):134-143 [Milyagin V.A., Komissarov V.B. Modern methods of evaluation of vascular stiffness. *Arterial'naya gipertenziya*. 2010; 16(2):134-143 (in Russ.)]
7. Назарова О.А., Назаров А.В. Поражение сосудов при артериальной гипертензии. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2012; 17(2):60-66 [Nazarova O.A., Nazarova A.V. Vascular lesion in arterial hypertension. *Bulletin of the Ivanovo state medical academy*. 2012; 17(2):60-66 (in Russ.)]
8. Недогода С.В., Чаляби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии. *Болезни сердца и сосудов. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2006; (4):34-42 [Nedogoda S.V., Chalyabi T.A. Vascular rigidity and pulse wave propagation rate: new risk factors for cardiovascular complications and pharmacotherapy targets. *Bolezni serdtsa i sosudov. Prilozheniye k zhurnaluu Consilium Medicum*. 2006; (4):34-42 (in Russ.)]
9. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г., Кучер А.Г., Добронравов В.А., Тугушева Ф.А. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология*. 2004; 8(3):89-99 [Smirnov A.V., Essaian A.M., Kayukov I.G., Kucher A.G., Dobronravov V.A., Tugusheva F.A. Current approaches to retarded progression of chronic kidney disease. *Nefrologiya*. 2004; 8(3):89-99 (in Russ.)]
10. Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A., Butler J., Dracup K., Ezekowitz M.D., Finkelstein E.A., Hong Y. et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(8):933-944. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820a55f5.
11. Liu I.T., Wu J.S., Yang Y.C., Huang Y.H., Lu F.H., Chang C.J. Mild chronic kidney disease associated with greater risk of arterial stiffness in elderly adults. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61(10):1758-1762. DOI: 10.1111/jgs.12445.
12. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J., Dyal L., Copland I., Schumacher H., Dagenais G. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358(15):1547-1559. DOI: 10.1056/NEJMoa0801317
13. Sengstock D., Sands R.L., Gillespie B.W., Zhang X., Kiser M., Eisele G., Vaitkevicius P., Kuhlmann M. et al. Dominance of traditional cardiovascular risk factors over renal function in predicting arterial stiff-

- ness in subjects with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(3):853-861. DOI: 10.1093/ndt/gfp559
14. Uechi Y., Sunagawa O., Ishikawa N., Inoue T., Tama-shiro M., Kamiyama T., Suzuki T. et al. Risk factors

for stiffness of the wall of the thoracic aorta in patients with mild atherosclerosis. *Jpn Circ J.* 2001; 65(5):409-413. DOI: 10.1253/jcj.65.409

Поступила в редакцию 03.06.2019

Подписана в печать 19.09.2019

Для цитирования: Яковлева М.В., Прибылов С.А., Прибылова Н.Н. Влияние иАПФ, сартанов и хирургической реваскуляризации на жесткость сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической болезнью почек. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019; (3):12–19. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/02.

INFLUENCE OF INHIBITORS OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME, SARTAN AND SURGICAL REVASCUARIZATION ON VASCULAR WALL STIFFNESS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN COMBINATION WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

© Yakovleva M.V.², Pribylov S.A.¹, Pribylova N.N.¹

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

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

² Kursk City Clinical Hospital of Emergency Medical Care (KCCH EMC)

14, Pirigov St., Kursk, Kursk region, 305047, Russian Federation

50% of all cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease (CKD) fall into the share of coronary heart disease (CHD). The vascular wall stiffness is a common denominator when combined coronary heart disease and CKD.

Objective: determination of initial level of indicators of vascular wall stiffness in patients with chronic forms of CHD in combination with CKD of 1-3 degrees and also their dynamic control with different therapeutic approaches.

Materials and methods. 74 patients with chronic forms of CHD, I-III functional classes stable angina in combination with CKD of 1-3 degrees are examined. The regional stiffness of arteries was estimated by volumetric sphygmography by means of the VS-1500 device (Fucuda Denshi, Japan).

Results. Patients with coronary heart disease in combination with CKD develop a significant increase in pulse wave velocity and an increase in the augmentation index. Against the background of treatment all groups tend to normalize the indicators of vascular wall stiffness. It is most clearly seen when studying pulse wave velocity and CAVI. The conservative therapy with inhibitors of angiotensin-converting enzyme contributed to reducing pulse wave velocity by 2.3% within 12 weeks of observation; in the group with surgical revascularization of myocardium – by 5.4%; and in using sartan – by 15.7% ($p < 0.05$).

Conclusion. Determination of parameters of arterial stiffness, namely, speed of pulse wave velocity and CAVI, can be used as an objective marker for monitoring the efficiency of therapy in patients with coronary heart disease in combination with CKD. Carrying out revascularization of myocardium through stenting coronary arteries leads to normalization of stiffness indicators of the vascular wall to a greater extent than conservative tactics. Sartan within 12 weeks showed a significantly more favorable effect on the stiffness of the vascular wall in patients with comorbid pathology, than inhibitors of angiotensin-converting enzyme with other things being equal.

Keywords: coronary heart disease; chronic disease of kidneys; stiffness of a vascular wall; influence of inhibitors of angiotensin-converting enzyme; sartan; myocardium revascularization.

Yakovleva Margarita V. – Cardiologist, KCCH EMC, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8820-6182. E-mail: ya.yakovlevamargarita@yandex.ru (correspondence author)

Pribylov Sergey A. – DM, Professor, Head of Department of Internal Diseases of Postgraduate Education Faculty, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: vbfpo@mail.ru

Pribylova Nadezhda N. – DM, Professor, Professor of Department of Internal Diseases of Postgraduate Education Faculty, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: pribylova_nadezhda@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 study was conducted on the basis of the Cardiology Department of t Kursk regional clinical hospital, Cardiology Department of t Kursk city hospital of emergency medical care,

KSMU. Additional sources of funding were not involved in the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study protocol was approved by the Ethical Committee under Kursk state medical university (Protocol No. 7 of 07.09.2015), each of the patients signed the informed consent to participate in the research.

Received 03.06.2019

Accepted 19.09.2019

For citation: Yakovleva M.V., Pribylov S.A., Pribylova N.N. Influence of inhibitors of angiotensin-converting enzyme, sartan and surgical revascularization on vascular wall stiffness in patients with coronary heart disease in combination with chronic kidney disease. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; (3):12–19. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/02.

ТРЕНИРОВКА ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

© Овсянников Е.С., Будневский А.В., Шкатова Я.С.

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко (ВГМУ)

Россия, 394036, Воронежская область, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой современного здравоохранения. В глобальной стратегии лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2018), большое внимание уделено программам легочной реабилитации (ЛР), которые включают в себя, в том числе, тренировку дыхательной мускулатуры (ТДМ).

Показания для ТДМ. На сегодняшний день у пациентов с ХОБЛ, которые могут полноценно участвовать в программах ЛР с полным комплексом необходимых общих физических упражнений, рутинное использование ТДМ не показано. ТДМ может рассматриваться как дополнение к лечению у пациентов с ХОБЛ, которые не могут полноценно участвовать в общих физических тренировках вследствие наличия сопутствующей патологии, например, опорно-двигательного аппарата.

Противопоказания для ТДМ. В большинстве исследований ТДМ у больных ХОБЛ критериями исключения были необходимость длительной кислородотерапии, недавнее обострение заболевания, выраженная сопутствующая сердечно-сосудистая или неврологическая патология. Также ТДМ не рекомендуется пациентам с: 1) недавно перенесенным недренированным пневмотораксом или рецидивирующим спонтанным пневмотораксом; 2) рентгенографическими признаками буллезной болезни легких; 3) выраженным остеопорозом с наличием спонтанных переломов ребер в анамнезе; 4) операцией на легких в течение последних 12 мес.

Выбор методики тренировки. Для ТДМ рекомендуется использовать устройства с регулируемым порогом прилагаемого усилия. Несмотря на то что и применение устройств с фиксированным сопротивлением на вдохе описано в литературе как возможная методика ТДМ, использование таких устройств требует внимания в отношении определенного паттерна дыхания, так как пациент может снижать тренировочную нагрузку, уменьшая инспираторный поток.

Заключение. ТДМ по рекомендованному протоколу, предполагающему курсовые пороговые тренировочные сессии, особенно востребована у пациентов с ХОБЛ, у которых имеются значительные ограничения для рекомендованных программами легочной реабилитации общих физических тренировок, как правило, вследствие сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; тренировка дыхательной мускулатуры; легочная реабилитация.

Овсянников Евгений Сергеевич – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии, ВГМУ, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0002-8545-6255. E-mail: ovses@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Будневский Андрей Валериевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, ВГМУ, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0002-1171-2746. E-mail: budnev@list.ru

Шкатова Янина Сергеевна – очный аспирант кафедры факультетской терапии, ВГМУ, г. Воронеж. ORCID iD: 0000-0001-5869-2888. E-mail: yankashkat@gmail.com

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой современного здравоохранения в силу высокой распространенности, значительно ограничивает физическую активность пациентов, снижает качество их жизни, а обострения и ухудшения течения заболевания являются одной из основных причин госпитализации [5, 20, 28, 1]. Несмотря на определенные успехи медикаментозного лечения ХОБЛ, многие больные продолжают отмечать симптомы заболевания, такие как прогрессирующая одышка, кашель, плохая переносимость физических нагрузок [6, 30, 4]. Известно, что у пациентов с выраженной ХОБЛ вследствие нарушения геометрии грудной клетки, действия системных факторов, развивается слабость дыхательной мускулатуры, включая диа-

фрагму, межреберные мышцы и др. Это вносит существенный вклад в появление и нарастание одышки, снижение толерантности к физическим нагрузкам, особенно при сочетании с метаболическим синдромом [12, 2, 3].

В глобальной стратегии лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2018) большое внимание уделено программам легочной реабилитации (ЛР), которые включают в себя, в том числе, физические тренировки, особенно мышц верхнего плечевого пояса и дыхательной мускулатуры, что доказанно приводит к уменьшению выраженности клинических проявлений заболевания, улучшению качества жизни больных, снижает потребность в специализированной медицинской помощи, включая амбулаторные визиты к врачу, вызовы скорой медицинской помо-

щи, уменьшает частоту обострений заболевания и госпитализаций [7, 8, 14, 36].

На сегодняшний день насчитывается более 30 крупных исследований, посвященных использованию тренировки дыхательной мускулатуры (ТДМ) у больных ХОБЛ. Однако использование этих научных данных напрямую в клинической практике довольно затруднительно. Больные ХОБЛ, которым можно было бы провести курс ЛР, но у которых наблюдалась сопутствующая патология, обычно исключались из исследований, посвященных ТДМ [10, 26]. Во многих исследованиях упоминаются протоколы тренировок и методы обследования, требующие дорогостоящей, сложной аппаратуры, выходящие за рамки рутинного использования в клинической практике [21, 22]. Кроме того, в результатах исследований и в обсуждении нечасто можно встретить конкретную информацию, касающуюся таких важных аспектов ТДМ, как план повышения пороговых тренировочных нагрузок и тактика ведения пациентов.

Целью этого обзора является обеспечение практического специалиста, заинтересованного в использовании программ ТДМ у больных ХОБЛ, информацией, имеющейся на сегодняшний день, касающейся варианта данной методики с применением устройств с регулируемыми пороговыми нагрузками, включая такие аспекты, как показания к применению ТДМ у больных ХОБЛ, противопоказания, оценка эффективности, безопасность, и необходимость наблюдения.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ТДМ

У больных ХОБЛ легочная реабилитация, включающая общие физические тренировки, достоверно приводит к уменьшению выраженности одышки, улучшает качество жизни, связанное со здоровьем, повышает толерантность к физической нагрузке [15, 34]. В нескольких исследованиях изучалось, сопровождалось ли добавление ТДМ к общим физическим тренировкам дополнительным положительным эффектом [16]. По результатам проведенного мета-анализа, совместное использование этих методов приводило к дополнительному увеличению силы и выносливости дыхательной мускулатуры, но не влияло на выраженность одышки, качество жизни и толерантность к физической нагрузке [19, 25]. На сегодняшний день у пациентов с ХОБЛ, которые могут полноценно участвовать в программах ЛР с полным комплексом необходимых общих физических упражнений, рутинное использование ТДМ не показано [29]. Однако недавно проведенный метаанализ показал, что применение только

ТДМ у больных с ХОБЛ средней и тяжелой стадии приводило к значительному снижению выраженности одышки. Кроме того, у этих пациентов наблюдалось улучшение переносимости физической нагрузки [14, 35]. Таким образом, ТДМ может рассматриваться как дополнение к лечению у пациентов с ХОБЛ, которые не могут полноценно участвовать в общих физических тренировках вследствие наличия сопутствующей патологии, например, опорно-двигательного аппарата. У пациентов, у которых наблюдалось минимальное снижение выраженности одышки и незначительное улучшение переносимости физической нагрузки, также может наблюдаться положительный эффект от ТДМ. Однако для подтверждения этого требуются дальнейшие исследования.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, БЕЗОПАСНОСТЬ И НАБЛЮДЕНИЕ

В большинстве исследований ТДМ у больных ХОБЛ критериями исключения были необходимость длительной кислородотерапии, недавнее обострение заболевания, выраженная сопутствующая сердечно-сосудистая или неврологическая патология [24]. Поскольку в процессе ТДМ наблюдается значимое колебание отрицательного внутригрудного давления, важно исключать пациентов с высоким риском спонтанного пневмоторакса и перелома ребер. В частности, ТДМ не рекомендуется пациентам с: 1) недавно перенесенным недренированным пневмотораксом или рецидивирующим спонтанным пневмотораксом; 2) рентгенографическими признаками буллезной болезни легких; 3) выраженным остеопорозом с наличием спонтанных переломов ребер в анамнезе; 4) операции на легких в течение последних 12 мес.

С целью обеспечения безопасности проведения ТДМ для пациента, большинство авторов рекомендуют проводить первую тренировочную сессию под наблюдением врача. С учетом того, что выполнение дыхательного маневра с искусственно создаваемым сопротивлением на вдохе является необычным для больного, это может сопровождаться отсроченным возникновением боли в мышцах как следствие нормального адаптационного процесса. Однако в случае возникновения острой боли на вдохе рекомендуется немедленно прекратить тренировку и сообщить об этом медицинскому персоналу. В одном из исследований наблюдалось снижение сатурации кислорода до 94% в процессе дыхания с сопротивлением на вдохе, которая носила быстро обратимый характер. Это, вероятно всего, отражает развитие гиповентиляции, как механизма минимизации нагрузки, создаваемой

устройством, через которое происходит вдох, особенно когда нагрузки достигают максимально возможных для данного пациента [17, 27]. Интервальный вариант протокола тренировок предполагает наличие периодов отдыха или восстановления, с целью максимально снизить вероятность падения сатурации кислорода (SpO_2) в процессе тренировочных сессий. Однако все же рекомендуется мониторировать частоту дыхательных движений и SpO_2 в процессе проведения первой тренировки для оценки ответа на нагрузку.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА В ПОЛЬЗУ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОЙ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ТДМ

По аналогии со скелетными мышцами, тренировка и повышение силы дыхательной мускулатуры также являются дозозависимыми. Тренировки с постоянной продолжающейся нагрузкой ограничивают нагрузку, которую может достичь больной ХОБЛ, так как быстро развивается усталость и требуется отдых [27]. Протоколы ТДМ, предполагающие интервальный подход с включением периодов отдыха, во время которых происходит снижение выраженности симптомов, развившихся во время нагрузочного периода, являются более эффективными и позволяют оптимизировать достижение переносимости больших нагрузок. Это, в свою очередь, способствует максимальному увеличению силы и выносливости тренируемой дыхательной мускулатуры [17, 23, 31].

По сравнению с группой контроля, в которой проводились фиктивные тренировки, использование высокоинтенсивного интервального протокола ТДМ, описываемого далее, способствовало увеличению максимального инспираторного давления в полости рта ($P_{I\max}$), выносливости дыхательных мышц, уменьшению выраженности одышки и усталости и повышению переносимости физических нагрузок по результатам ТШХ [17]. Несмотря на то что именно в этом исследовании не было показано улучшения КЖ, ассоциированного со здоровьем, этот положительный эффект был показан по результатам других исследований [13].

ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА

Обследование пациента перед проведением ТДМ включает оценку функции инспираторных мышц наряду с оценкой выраженности одышки, переносимости физических нагрузок, качества жизни, ассоциированного со здоровьем. С практической точки зрения важно также оце-

нивать $P_{I\max}$ с помощью простых портативных устройств. Оценка $P_{I\max}$ предполагает измерение максимального усилия с сопротивлением на вдохе продолжительностью не менее 1 сек. Обычно требуется проведение нескольких попыток до достижения наилучшего результата. Вдох может начинаться после максимального выдоха или после обычного. Несмотря на то что измерение $P_{I\max}$ после максимального выдоха считается более стабильным, больные ХОБЛ часто говорят о выраженных затруднениях при выполнении данного дыхательного маневра, что отрицательно сказывается на результате при выполнении нескольких последовательных измерений. Более того, по сравнению со здоровыми, которые свободно выполняют полный выдох перед измерением с целью достижения наилучших результатов в силу предварительного максимального механического растяжения инспираторных мышц, соответственно потенциально более сильному их сокращению, больные ХОБЛ не могут этого сделать из-за нарушения бронхиальной проходимости и ограничения экспираторного потока, поэтому, как правило, начинаю маневр вдоха после обычного выдоха в пределах ЖЕЛ. По этой причине у больных ХОБЛ оценка $P_{I\max}$ с предварительным выдохом в пределах ЖЕЛ может быть более приемлемой. В любом случае важно выбрать один из этих показателей, чтобы использовать именно его постоянно при последующих измерениях.

В литературе описано несколько протоколов оценки выносливости дыхательной мускулатуры [32]. В общем, они предполагают использование либо постепенно нарастающей нагрузки, или постоянной субмаксимальной нагрузки, ограничивающейся появлением нежелательных симптомов [17]. Важно учитывать индивидуальный паттерн дыхания, а потому оценка выносливости дыхательной мускулатуры является сложной и выходит за рамки рутинного применения в клинической практике.

В отсутствие специального оборудования для оценки $P_{I\max}$, ТДМ может начинаться и без определения силы дыхательных мышц, хотя это и менее предпочтительно. В этом случае выбор первоначальной нагрузки определяется самим пациентом по шкале оценки нагрузки (RPE – Rating of Perceived Exertion) как «тяжелая» [9]. Для большинства пациентов с ХОБЛ приемлемой является первоначальная пороговая нагрузка, требуемая для создания инспираторного давления примерно 20 см водного столба.

Сравнение $P_{I\max}$ до и после ТДМ позволяет врачу определить, являлась ли нагрузка адекватной для повышения силы дыхательных

мышц. Отсутствие различий $P_{\max}$ до и после ТДМ свидетельствует скорее всего о неадекватности тренировочной нагрузки. Однако даже небольшой прирост $P_{\max}$ у многих пациентов сопровождается выраженным уменьшением одышки, переносимости физической нагрузки и улучшением качества жизни, связанного со здоровьем. Долгосрочный эффект ТДМ является индивидуальным.

ВЫБОР МЕТОДИКИ ТРЕНИРОВКИ

Для ТДМ рекомендуется использовать устройства с регулируемым порогом прилагаемого усилия [18]. Устройство представляет собой загубник, соединенный с маленьким пластиковым цилиндром с подпружиненным тарельчатым клапаном. Клапан открывается под действием достаточного для сжатия пружины потока воздуха только при создании определенного инспираторного усилия за счет отрицательного внутригрудного давления. Несмотря на то что и нормакапническая гипервентиляция, и применение устройств с фиксированным сопротивлением на вдохе описаны в литературе как возможные методики ТДМ, обе они не лишены определенных ограничений в клинической практике. Собственно, первый подход к ТДМ с использованием нормакапнической гипервентиляции требует от пациента совершения последовательных циклов вдох-выдох по амплитуде, близкой к их индивидуальному максимуму, с применением устройств рециркуляции воздуха для обеспечения определенного стабильного уровня углекислого газа. Использование устройств с фиксированным сопротивлением на вдохе требует внимания в отношении определенного паттерна дыхания, так как пациент может снижать тренировочную нагрузку, уменьшая инспираторный поток. В отличие от этого, применение устройств с регулируемым порогом прилагаемого усилия в значительной степени не зависит от дыхательного паттерна [13]. Эти устройства просты в применении, доступны с экономической точки зрения, относительно недороги.

ИНТЕРВАЛЬНАЯ ТРЕНИРОВКА

Пациент находится в положении сидя. Рекомендуется использование носового зажима. Пациенту разрешается наклониться чуть вперед, с фиксацией верхнего плечевого пояса, опираясь на ручки стула или стол по желанию, если требуется. Тренировке предшествует период разогрева в течение одной минуты на 50% от целевой тренировочной нагрузки. Далее начинается собственно сама интервальная тренировка,

заключающаяся в чередовании периодов работы и отдыха – 2 и 1 минуты соответственно. Этот трехминутный цикл повторяется 7 раз, что составляет в итоге тренировочную сессию, длящуюся 21 минуту. Пациенту разрешается дышать в том темпе, который для него комфортен. При этом выдох происходит обычно без усилия. Тренировки проводятся в течение 8 недель по 3 раза в неделю, а пациенту рекомендуется фиксировать все тренировки с их характеристиками в дневнике тренировок. Желательно, чтобы хотя бы одна тренировочная сессия в неделю проходила под контролем врача, чтобы в случае необходимости можно было своевременно увеличить тренировочную нагрузку. В случае невозможности проводить тренировки под контролем специалиста, настоятельно рекомендуется регулярные телефонные контакты, и коррекция тренировочной нагрузки в таком случае проводится в зависимости от состояния пациента.

ТРЕНИРОВОЧНЫЕ НАГРУЗКИ

В течение первых 2 минут тренировочная нагрузка должна соответствовать 30% от $P_{\max}$ у данного пациента. Считается, что нагрузка менее этого значения недостаточна для увеличения силы инспираторных мышц. По аналогии с существующими рекомендациями по общей физической тренировке [11], для регулирования повышения интенсивности рекомендуется использовать подход на основании выраженности симптомов. Выбираются уровень нагрузки, который пациент описывает как «тяжелая», что по шкале RPE соответствует от 12 до 14 баллов. Для достижения этого уровня тренировочные нагрузки повышаются постепенно через определенные периоды отдыха. Тренировки должны проходить на нагрузках и большему выражению по шкале RPE, при условии нормальной переносимости и отсутствии патологических изменений (например, значимая десатурация кислорода) и симптомов, таких как длительная болезненность в мышцах.

К моменту завершения первой тренировочной сессии пациенты тренируются на нагрузке около 40% от $P_{\max}$. В большинстве случаев уже в течение первых 4 недель нагрузки можно увеличивать довольно быстро, в основном благодаря нейросенсорной адаптации, отражающей снижении чувствительности к инспираторным нагрузкам, и более активное использование вспомогательной дыхательной мускулатуры [18]. Впоследствии скорость нарастания интенсивности тренировочных нагрузок часто снижается, и дальнейшее улучшение

функции мышц, вероятнее всего является следствием гипертрофии мышечных волокон.

ПОВТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ, НАБЛЮДЕНИЕ

Повторное обследование и оценка эффективности ТДМ проводится спустя 8 недель после начала тренировок. Если к этому моменту наблюдается лишь небольшое уменьшение выраженности одышки, повышение толерантности к нагрузкам, или качества жизни, связанного со здоровьем, даже несмотря на увеличение P_{Imax} , то ТДМ прекращаются.

Положительные эффекты ТДМ утрачиваются спустя в среднем 12 месяцев, в отсутствие регулярных тренировок [33]. Для продления эффектов рекомендуются как минимум две тренировочные сессии в неделю на нагрузке, достигнутой в последнюю тренировку описанной выше 8-недельной программы. Значение ТДМ во время обострения ХОБЛ не известно. Поэтому в это время не рекомендуются ни начальные тренировки, ни поддерживающие. По аналогии с общими физическими тренировками, после периода обострения ХОБЛ рекомендуется снижать тренировочную нагрузку ТДМ. Первая тренировка после обострения должна проводиться под контролем медицинского персонала, с целью контроля адекватности снижения тренировочной нагрузки. Скорость последующего нарастания тренировочных нагрузок обычно выше, чем при первоначальной тренировочной программе.

Таким образом, ТДМ по рекомендованному протоколу, предполагающему курсовые пороговые тренировочные сессии, особенно востребована у пациентов с ХОБЛ, у которых имеются значительные ограничения для рекомендованных программами легочной реабилитации общих физических тренировок, как правило, вследствие сопутствующих заболеваний, например, патологии опорно-двигательного аппарата и др. При этом:

1. Решение о включении ТДМ в программу легочной реабилитации принимается для каждого пациента индивидуально с учетом противопоказаний. ТДМ не рекомендуется пациентам с недавно перенесенным недренированным пневмотораксом или рецидивирующим спонтанным пневмотораксом; рентгенографическими признаками буллезной болезни легких; выраженным остеопорозом с наличием спонтанных переломов ребер в анамнезе; если имели место операции на легких в течение последних 12 мес.

2. Обследование пациента с ХОБЛ перед проведением ТДМ включает оценку P_{Imax}

с предварительным выдохом в пределах ЖЕЛ с помощью простых портативных устройств. Оценка P_{Imax} предполагает измерение максимального усилия с сопротивлением на вдохе продолжительностью не менее 1 сек. Сравнение P_{Imax} до и после ТДМ позволяет врачу определить, являлась ли нагрузка адекватной для повышения силы дыхательных мышц. Отсутствие различий P_{Imax} до и после ТДМ свидетельствует о неадекватности тренировочной нагрузки, что требует соответствующих корректировок с целью плавного ее увеличения.

3. Для ТДМ рекомендуется использовать устройства с регулируемым порогом прилагаемого усилия. Эти устройства просты в применении, доступны с экономической точки зрения. Пациент находится в положении сидя. Рекомендуется использование носового зажима. В течение первых 2 минут тренировочная нагрузка должна соответствовать 30% от P_{Imax} у данного пациента. Для большинства пациентов с ХОБЛ приемлемой является первоначальная пороговая нагрузка, требуемая для создания инспираторного давления, примерно 20 см водного столба. Дальше начинается собственно сама интервальная тренировка с постепенным повышением инспираторного усилия, заключающаяся в чередовании периодов работы и отдыха – 2 и 1 минуты соответственно. Этот трехминутный цикл повторяется 7 раз, что составляет в итоге тренировочную сессию, длящуюся 21 минуту. Тренировки проводятся в течение 8 недель по 3 раза в неделю.

4. Первая тренировочная сессия проводится под наблюдением врача. При этом рекомендуется мониторировать частоту дыхательных движений и SpO_2 , а пациенты должны быть предупреждены о возможности временного появления ощущения слабости дыхательной мускулатуры как следствия непривычной нагрузки. Далее желательно, чтобы хотя бы одна тренировочная сессия в неделю проходила под контролем врача, чтобы в случае необходимости можно было своевременно увеличить тренировочную нагрузку или выявить нежелательные явления. В случае невозможности проводить тренировки под контролем специалиста, настоятельно рекомендуются регулярные телефонные контакты.

5. Повторное обследование и оценка эффективности ТДМ проводится спустя 8 недель после начала тренировок. Если к этому моменту наблюдается лишь небольшое уменьшение выраженности одышки, повышение толерантности к нагрузкам или качества жизни, связанного со здоровьем, даже несмотря на увеличение P_{Imax} , то ТДМ прекращаются.

Более широкое включение ТДМ в программы легочной реабилитации у больных ХОБЛ будет способствовать уменьшению выраженности симптомов, улучшению качества жизни пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ РФ (НШ 4994.2018.7).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27(1):13-20 [Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I., Chuchalin A.G. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Russian Pulmonology*. 2017; 27(1):13-20. (in Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20
2. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Лабжания Н.В. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности. *Терапевтический архив*. 2017; 89(1):123-127 [Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Labzhania N.B. Chronic obstructive pulmonary disease concurrent with metabolic syndrome: Pathophysiological and clinical features. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89(1):123-127. (in Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh2017891123-127
3. Кожевникова С.А., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Белов В.Н. Особенности клинического течения и качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне метаболического синдрома. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017; 12(1):20-23 [Kozhevnikova S.A., Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Belov V.N. Particularity of the clinical course and quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. on the background of the metabolic syndrome. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2017; 12(1):20-23. (in Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2017.12006
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; (3):15-54 [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2014; (3):15-54 (in Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54
5. Adeloye D., Chua S., Lee C., Basquill C., Papan A., Theodoratou E., Nair H., Gasevic D. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015; 5(2):020415. DOI: 10.7189/jogh.05-020415
6. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V., Belevskiy A., Chuchalin A., Leshchenko I., Ovcharenko S., Shmelev E. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:183-187. DOI: 10.2147/COPD.S153770
7. Basso-Vanelli R.P., Di Lorenzo V.A., Labadessa I.G., Regueiro E.M., Jamami M., Gomes E.L., Costa D. Effects of Inspiratory Muscle Training and Calisthenics-and-Breathing Exercises in COPD With and Without Respiratory Muscle Weakness. *Respir Care*. 2016; 61(1):50-60. DOI: 10.4187/respcare.03947
8. Beaumont M., Mialon P., Le Ber-Moy C., Lochon C., Péran L., Pichon R., Gut-Gobert C., Leroyer C. et al. Inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Chron Respir Dis*. 2015; 12(4):305-312. DOI: 10.1177/1479972315594625
9. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982; 14(5):377-381
10. Crisafulli E., Costi S., Luppi F., Cirelli G., Cilione C., Coletti O., Fabbri L.M., Clini E.M. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2008; 63(6):487-492. DOI: 10.1136/thx.2007.086371
11. Garvey C., Bayles M.P., Hamm L.F., Hill K., Holland A., Limberg T.M., Spruit M.A. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016; 36(2):75-83. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000171
12. Gea J., Pascual S., Casadevall C., Orozco-Levi M., Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorac Dis*. 2015; 7(10):E418-438. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.04
13. Geddes E.L., O'Brien K., Reid W.D., Brooks D., Crowe J. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: an update of a systematic review. *Respir Med*. 2008; 102(12):1715-1729. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.07.005
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf. Accessed 20 January 2019
15. Gloeckl R., Schneeberger T., Jarosch I., Kenn K. Pulmonary Rehabilitation and Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

- Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115(8):117-123. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0117
16. Hill K., Eastwood P.R. Respiratory muscle training: the con argument. *Chron Respir Dis.* 2005; 2(4): 223-224. DOI: 10.1191/1479972305cd093xx
 17. Hill K., Jenkins S.C., Philippe D.L., Shepherd K.L., Hillman D.R., Eastwood P.R. Comparison of incremental and constant load tests of inspiratory muscle endurance in COPD. *Eur Respir J.* 2007; 30(3):479-486. DOI: 10.1183/09031936.00095406
 18. Huang C.H., Martin A.D., Davenport P.W. Effect of inspiratory muscle strength training on inspiratory motor drive and RREP early peak components. *J Appl Physiol (1985).* 2003; 94(2):462-468. DOI: 10.1152/japplphysiol.00364.2002
 19. Lotters F., van Tol B., Kwakkel G., Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a metaanalysis. *Eur Respir J.* 2002; 20(3):570-576. DOI: 10.1183/09031936.02.00237402.
 20. May S.M., Li J.T. Burden of chronic obstructive pulmonary disease: healthcare costs and beyond. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36(1):4-10. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3812
 21. Mador M.J., Deniz O., Aggarwal A., Shaffer M., Kufel T.J., Spengler C.M. Effect of respiratory muscle endurance training in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Chest.* 2005; 128(3): 1216-1224. DOI: 10.1378/chest.128.3.1216
 22. McCarthy B., Casey D., Devane D., Murphy K., Murphy E., Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (2):CD003793. DOI: 10.1002/14651858.CD003793.pub3
 23. Morris T., Sumners D.P., Green D.A. Inspiratory high frequency airway oscillation attenuates resistive loaded dyspnea and modulates respiratory function in young healthy individuals. *PLoS One.* 2014; 9(3):e91291. DOI: 10.1371/journal.pone.0091291
 24. Nepomuceno B.R.V. Jr., Barreto M.S., Almeida N.C., Guerreiro C.F., Xavier-Souza E., Neto M.G. Safety and efficacy of inspiratory muscle training for preventing adverse outcomes in patients at risk of prolonged hospitalization. *Trials.* 2017; 18(1):626. DOI: 10.1186/s13063-017-2372-y
 25. O'Brien K., Geddes E.L., Reid W.D., Brooks D., Crowe J. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008; 28(2):128-1241. DOI: 10.1097/01.HCR.0000314208.40170.00
 26. Preusser B.A., Winningham M.L., Clanton T.L. High - vs low-intensity inspiratory muscle interval training in patients with COPD. *Chest.* 1994; 106(1):110-117. DOI: 10.1378/chest.106.1.110
 27. Puhan M.A., Busching G., Schunemann H.J., Van Oort E., Zaugg C., Frey M. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006; 145(11):816-825. DOI: 10.7326/0003-4819-145-11-200612050-00006
 28. Quaderi S.A., Hurst J.R. The unmet global burden of COPD. *Glob Health Epidemiol Genom.* 2018; 3:e4. DOI: 10.1017/ghg.2018.1
 29. Ries A.L., Bauldoff G.S., Carlin B.W., Casaburi R., Emery C.F., Mahler D.A., Make B., Rochester C.L., Zuwallack R. et al. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007; 131(5 Suppl):4S-42S. DOI: 10.1378/chest.06-2418
 30. Sidhaye V.K., Nishida K., Martinez F.J. Precision medicine in COPD: where are we and where do we need to go? *Eur Respir Rev.* 2018; 27(149). pii: 180022. DOI: 10.1183/16000617.0022-2018
 31. Sturdy G., Hillman D., Green D., Jenkins S.C., Cecins N., Eastwood P. Feasibility of high-intensity, interval-based respiratory muscle training in COPD. *Chest.* 2003; 123(1):142-150. DOI: 10.1378/chest.123.1.142
 32. Troosters T., Gosselink R., Decramer M. *Respiratory muscle assessment.* In: Gosselink R., Stam H., editors. Lung function testing, European respiratory monograph 31. Wakefield/Sheffield: European Respiratory Society Journals Ltd, 2005. 57-71 pp. DOI: 10.1183/1025448x.00031004
 33. Weiner P., Magadle R., Beckerman M., Weiner M., Berar-Yanay N. Maintenance of inspiratory muscle training in COPD patients: one year follow-up. *Eur Respir J.* 2004; 23(1):61-65. DOI: 10.1183/09031936.03.00059503
 34. Wouters E.F.M, Wouters B.B.R.E.F., Augustin I.M.L., Houben-Wilke S., Vanfleteren L.E.G.W., Franssen F.M.E. Personalised pulmonary rehabilitation in COPD. *Eur Respir Rev.* 2018; 27(147).pii:170125. DOI: 10.1183/16000617.0125-2017
 35. Wu W., Guan L., Zhang X., Li X., Yang Y., Guo B., Ou Y., Lin L. et al. Effects of two types of equal-intensity inspiratory muscle training in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Respir Med.* 2017; 132:84-91. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.10.001
 36. Zeng Y., Jiang F., Chen Y., Chen P, Cai S. Exercise assessments and trainings of pulmonary rehabilitation in COPD: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13:2013-2023. DOI: 10.2147/COPD.S167098

Поступила в редакцию 21.04.2019

Подписана в печать 19.09.2019

Для цитирования: Овсянников Е.С., Будневский А.В., Шкатова Я.С. Тренировка дыхательной мускулатуры у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019; (3):20-27. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/03.

RESPIRATORY MUSCLE TRAINING IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

© Ovsyannikov E.S., Budnevsky A.V., Shkatova Ya.S.

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University (VSMU)

10, Studencheskaya St., Voronezh, Voronezh region, 394036, Russian Federation

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an important issue in modern healthcare. According to GOLD (2018), great attention is paid to the programs of pulmonary rehabilitation (PR), which also include respiratory muscle training (RMT).

Indications for RMT. According to the latest research data, the routine use of RMT is not advised for patients with COPD who can properly participate in PR programs with a full range of necessary general physical exercises. RMT can be considered as a compound to treatment in patients with COPD who cannot fully participate in general physical training due to the presence of comorbid diseases.

Contraindications for RMT. In most studies of RMT in patients with COPD, the exclusion criteria were the following: the need for long-term oxygen therapy, a recent exacerbation of the disease, severe concomitant cardiovascular or neurological pathology. Also, RMT is not recommended for patients with: 1) a history of spontaneous pneumothorax; 2) large bullae on chest x-ray films; 3) marked osteoporosis with history of rib fractures; 4) lung surgery within the last 12 months.

The choice of training methods. It is recommended to use devices with an adjustable threshold applied force. Despite the fact that the use of devices with fixed inspiratory resistance is described in the literature as a possible RMT technique, the use of such devices requires special attention to breathing pattern, since a patient can reduce the training load by decreasing the inspiratory flow.

Conclusion. RMT is recommended for those patients with COPD, who have significant limitations for general physical training, usually due to concomitant diseases.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; respiratory muscle training; pulmonary rehabilitation.

Ovsyannikov Evgeniy S. – PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of Department of Faculty Therapy, VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8545-6255. E-mail: ovses@yandex.ru (correspondence author)

Budnevsky Andrey V. – DM, Professor, Head of Department of Faculty Therapy, VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1171-2746. E-mail: budnev@list.ru

Shkatova Yanina S. – Postgraduate Student of Department of Faculty Therapy, VSMU, Voronezh, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5869-2888. E-mail: yankashkat@gmail.com

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 work was carried out within the grant of the President of the Russian Federation to support the leading scientific schools of the Russian Federation (HIII 4994.2018.7).

Received 21.04.2019

Accepted 19.09.2019

For citation: Ovsyannikov E.S., Budnevsky A.V., Shkatova Ya.S. Respiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; (3):20–27. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/03.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛАМИН-N-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ rs12449964 В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

© Самгина Т.А.¹, Азарова Ю.Э.¹, Канищев Ю.В.¹, Бондарев Г.А.¹, Мяснянкина Г.Н.², Горпинич А.Б.¹, Мишустин В.Н.¹, Назаренко П.М.¹, Полоников А.В.¹

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

² Курская городская клиническая больница № 6 (КГКБ № 6)

Россия, 305022, Курская область, г. Курск, ул. Союзная, д. 30

Острый панкреатит считают важной проблемой современной медицины. Особую роль в регуляции липидного обмена играет фермент фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансфераза, который катализирует процесс метилирования фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин. Данные липиды являются одними из основных компонентов мембраны митохондрий и клеточной мембраны, обеспечивая ее текучие и пластические свойства, а также участвуют в транспорте жиров, жирных кислот и холестерина. Помимо своей функции по синтезу фосфатидилхолина, метилирование фосфатидилэтанолламина способствует обороту SAM для синтеза цистеина и глутатиона посредством транссульфурации. *PEMT* – ген, кодирующий фермент фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансферазу.

Цель: определить роль полиморфизма rs12449964 гена *PEMT* в развитии острого панкреатита у русских жителей Центральной России.

Материалы и методы. Образцы цельной крови были собраны у 502 больных острым панкреатитом и 513 здоровых индивидов. Генотипирование полиморфизма (rs12449964) гена *PEMT* выполнено с помощью метода ПЦР с дискриминацией аллелей с помощью TaqMan-зондов.

Результаты. Обнаружено, что аллель С и генотип С/С гена *PEMT* (rs12449964) ассоциировались с повышенным риском развития острого панкреатита. Выявленная ассоциация усиливается при употреблении пациентами жиров 1-1,5 г на кг массы тела в сутки; при ИМТ=21-25.

Заключение. Таким образом, нарушение процессов метилирования фосфатидилэтанолламина повышает риск развития острого панкреатита в условиях ИМТ=21-25 и при потреблении жиров 1-1,5 г на кг массы тела в сутки.

Ключевые слова: острый панкреатит; ген *PEMT*; rs12449964.

Самгина Татьяна Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7781-3793. E-mail: tass@list.ru (автор, ответственный за переписку)

Азарова Юлия Эдуардовна – канд. мед. наук, доцент кафедры биологической химии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8098-8052. E-mail: azzzzar@yandex.ru

Канищев Юрий Васильевич – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней ФПО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2065-5915. E-mail: doctoryuriy@mail.ru

Бондарев Геннадий Алексеевич – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней ФПО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7781-2738. E-mail: bondarevga@kursksmu.net

Мяснянкина Галина Николаевна – врач-эндоскопист, КГКБ № 6, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-2162-5926. E-mail: endomyasnyankina@mail.ru

Горпинич Александр Борисович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии, КГМУ, г. Курск. E-mail: doc.goralex@mail.ru

Мишустин Владимир Николаевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней ФПО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-4104-5681. E-mail: vladimirshf2011@yandex.ru

Назаренко Петр Михайлович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-4961-1382. E-mail: surgery.facultetskaya@mail.ru

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

В связи с высокой распространенностью патологии, ростом заболеваемости и инвалидизацией пациентов острый панкреатит (ОП) считают важной социальной и экономической проблемой современной медицины. В структуре заболеваемости органов ЖКТ его доля составляет от 5,1 до 9%, а в общей заболеваемости – от 0,2 до 0,6%. За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости ОП более чем в два раза [1].

В развитие заболевания вносят вклад как сложное взаимодействие множества генов, так и

различные факторы внешней среды. Вопросы, затрагивающие генетические механизмы развития панкреатита и его осложнений, на данный момент изучены недостаточно.

К факторам риска развития острого панкреатита относят нарушения жирового обмена [2, 5]. Многочисленные зарубежные и отечественные исследования указывают на возможную патогенетическую связь между часто регистрируемой у больных гипертриглицеридемией (ГТГ) и острым панкреатитом [6, 7], хотя механизмы этой взаимосвязи остаются невыясненными.

Важную роль в регуляции липидного обмена играет фермент фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансфераза, который катализирует процесс метилирования фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин. Данные липиды являются одними из основных компонентов мембраны митохондрий и клеточной мембраны, обеспечивая ее текучие и пластические свойства, а также участвуют в транспорте жиров, жирных кислот и холестерина. *PEMT* – ген, кодирующий фермент фосфатидилэтанолламин-N-метилтрансферазу, экспрессируется в большей степени в печени, сердце, жировой ткани и поджелудочной железе.

По изучению роли полиморфных вариантов гена *PEMT* опубликовано небольшое количество работ, авторами обнаружены ассоциации полиморфизма с ишемическим инсультом и ИБС [3, 4]. Несмотря на то что роль окислительного стресса в развитии ОНП доказана, связь полиморфного варианта гена *PEMT* (rs12449964) с риском развития заболевания не изучалась.

Целью данного исследования является определение роли полиморфизма (rs12449964) гена *PEMT* в развитии острого панкреатита у русских жителей Центральной России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, полученные от 502 неродственных больных острым небилиарным панкреатитом (97 женщин и 405 мужчин) русской национальности, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях города Курска в период с 2015 по 2018 год и 513 неродственных индивидов русской национальности без заболеваний ЖКТ (101 женщина и 412 мужчин). Средний возраст больных составил $48,9 \pm 13,1$ года, здоровых лиц – $47,8 \pm 12,1$ года.

Диагноз устанавливался с использованием современной классификации острого панкреатита, разработанной Российским обществом хирургов в 2014 г. с учетом классификации Атланта-92 и ее модификаций, предложенных в г. Кочин в 2011 г. Международной ассоциацией панкреатологов (International Association of Pancreatologists) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012 г., с использованием общеклинических, лабораторных (общий и биохимический анализ крови) и инструментальных (УЗИ и МРТ поджелудочной железы, ЭФГДС) методов исследования. От всех больных получено согласие на участие в исследовании.

У всех обследуемых проводился забор венозной крови для проведения молекулярно-генетического анализа и биохимических исследований. Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизма (rs12449964) проводилось методом ПЦР в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96Bio-Rad Laboratories (США) с использованием коммерческих наборов реактивов TaqMan SNP Genotyping Assays фирмы Applied Biosystems (США).

Повторное генотипирование 10% исследованных образцов, отобранных по случайному принципу и при отсутствии информации о статусе болезни, показало 100% воспроизводимость оригинальных результатов. Для оценки ассоциаций аллелей и генотипов гена с риском развития острого панкреатита использовали критерий χ^2 и отношение шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (CI). Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение частот генотипов полиморфизма (rs12449964) гена *PEMT* и результаты тестирования на соответствие равновесию Харди-Вайнберга в общей выборке русских жителей Центрально-Черноземного района соответствовали ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p=0,1$).

Частоты аллелей и генотипов полиморфизма (rs12449964) гена *PEMT* представлены в таблицах 1, 2. Как видно из таблицы 1, аллель С и генотип С/С ассоциированы с ОП, генотип С/Т чаще встречается в группе здоровых индивидов.

Нами был проведен стратифицированный анализ по полу и в зависимости от количества употребления жиров в пищу, а также в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Было выявлено, что аллель С и генотип С/С ассоциировались с острым панкреатитом, а генотип С/Т, напротив, обладал протективным эффектом среди пациентов, употребляющих жиры 1-1,5 г на кг массы тела, независимо от пола (таблица 2) и при ИМТ от 21 до 25 (таблица 3).

Проведенное исследование показало, что аллель С и генотип С/С гена *PEMT* (rs12449964) ассоциировались с повышенным риском развития острого панкреатита. Также выявлена ассоциация полиморфного варианта гена *PEMT* с употреблением пациентами жиров 1-1,5 г на кг массы тела в сутки; с ИМТ = 21-25.

Таблица 1

Table 1

Частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs12449964 гена *PEMT* в группах больных острым панкреатитом и здоровых лиц

Frequencies of alleles and genotypes of rs12449964 polymorphism of *PEMT* gene in groups of patients with acute pancreatitis and healthy individuals

Генотипы/аллели Genotypes/alleles	Больные ОП Patients with acute pancreatitis		Здоровые лица Healthy individuals		P	OR (95%CI)
	n	%	n	%		
Сравнение групп больных ОП (n=502) и здоровых лиц (n=513) Comparison of patients with acute pancreatitis (n = 502) and healthy individuals (n =513)						
C/C	233	46.4	176	34.3	0.001	0.60 (0.47-0.78)
C/T	202	40.2	268	52.2	0.0002	0.62 (0.48-0.79)
T/T	67	13.3	69	13.4	0.996	0.99 (0.69-1.42)
C	0.67		0.6		0.004	0.77 (0.64-0.92)
T	0.33		0.4			

Таблица 2

Table 2

Частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs12449964 гена *PEMT* в группах больных острым панкреатитом и здоровых лиц при употреблении жиров 1-1,5 г на кг массы тела в сутки

Frequencies of alleles and genotypes of rs12449964 polymorphism of *PEMT* gene in groups of patients with acute pancreatitis and healthy individuals in using 1-1.5 g fats per kg body weight per day

Генотипы/аллели Genotypes/alleles	Больные ОП Patients with acute pancreatitis		Здоровые лица Healthy individuals		P	OR (95%CI)
	n	%	n	%		
Сравнение групп больных ОП (n=238) и здоровых лиц (n=350) Comparison of patients with acute pancreatitis (n = 238) and healthy individuals (n =350)						
C/C	166	49.1	114	32.6	0.00001	0.50 (0.37-0.68)
C/T	33	39.3	186	53.1	0.0003	0.57 (0.42-0.77)
T/T	39	11.5	50	14.3	0.28	0.78 (0.50-1.23)
C	0.688		0.591		0.0002	0.66 (0.53-0.82)
T	0.312		0.409			

Таблица 3

Table 3

Частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs12449964 гена *PEMT* в группах больных острым панкреатитом и здоровых лиц при ИМТ 21-25

Frequencies of alleles and genotypes of rs12449964 polymorphism of *PEMT* gene in groups of patients with acute pancreatitis and healthy individuals in BMI 21-25

Генотипы/аллели Genotypes/alleles	Больные ОП Patients with acute pancreatitis		Здоровые лица Healthy individuals		P	OR (95%CI)
	n	%	n	%		
Сравнение групп больных ОП (n=380) и здоровых лиц (n=380) Comparison of patients with acute pancreatitis (n = 380) and healthy individuals (n =380)						
C/C	178	46.8	120	31.6	0.00002	0,52 (0,39-0,70)
C/T	149	39.2	206	54.2	0.00003	0,54 (0,41-0,73)
T/T	53	13.9	54	14.2	0.92	0,98 (0,65-1,47)
C	0.664		0.587		0.002	0.72 (0.58-0.88)
T	0.336		0.413			

S-аденозилметионин (SAM) является донором метила для биологических реакций метилирования, которые регулируют функции белков и нуклеиновых кислот. Индукция генов биосинтеза фосфолипидов сопровождается индукцией фермента, который гидролизует S-аденозилгомоцистеин, продукт и ингибитор метилтрансфераз. Помимо своей функции по синтезу фосфатидилхолина, метилирование фосфатидилэтаноламина способствует обороту SAM для синтеза цистеина и глутатиона посредством транссульфурации. Клетки, в которых отсутствует метилирование фосфатидилэтаноламина, накапливают SAM, что приводит к гиперметилированию гистонов и основной фосфатазы PP2A и повышенной чувствительности к окислительному стрессу [8]. Так, Joshua W. Knowles с соавторами (2012) установили связь рискового аллеля C с развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что нарушение регуляции фермента фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазы может привести к развитию острого панкреатита в условиях ИМТ = 21-25 и при потреблении жиров 1-1,5 г на кг массы тела в сутки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Самгина Т.А. – написание статьи, разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, реализация клинических и молекулярно-генетических методов исследования, статистическая обработка данных; Азарова Ю.Э. – генотипирование; Мяснянкина Г.Н. – выделение ДНК; Канищев Ю.В. – лечение и подбор больных в Клинической больнице «РЖД-Медицина» города Курск; Бондарев Г.А. – лечение и подбор больных в Курской областной клинической больнице; Горпинич А.Б. – анализ полученных результатов исследования; Мишустин В.Н. – анализ литературных данных по теме исследования; Назаренко П.М. – руководство хирургической частью исследования, лечение и подбор больных в Курской городской больнице № 4; Полоников А.В. – руководство генетической частью исследования.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

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 № 4 от 11.11.2013 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ермолов А.С., Филимонов М.И., Благовестнов Д.А. *Острый панкреатит*. В: Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. И.И. Затевахиной, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 912 с. [Ermolov A.S., Filimonov M.I., Blagovestnov D.A. *Acute pancreatitis*. In: Abdominal surgery. National guidelines: a short edition. Zatevakhina I.I., Kiriyenko A.I., Kubysheina V.A., editors. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 912 p. (in Russ.)]
2. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р. Острый панкреатит – современное состояние и нерешенные проблемы. *Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского*. 2008; 3(3):104-112 [Bagненко S.F., Gol'tsov V.R. Acute pancreatitis – the current state and unresolved problems. *Al'manakh instituta khirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. 2008; 3(3):104-112 (in Russ.)]
3. Dichgans M., Malik R., König I.R., Rosand J., Clarke R., Gretarsdottir S., Thorleifsson G., Mitchell B.D. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants. *Stroke*. 2014; 45(1):24-36. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002707
4. Knowles J.W., Assimes T.L., Kiernan M., Pavlovic A., Goldstein B.A., Yank V., McConnell M.V., Absher D. et al. Randomized trial of personal genomics for preventive cardiology: design and challenges. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012; 5(3):368-376. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.112.962746
5. LaRusch J., Whitcomb D.C. Genetics of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011; 27(5):467-474. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328349e2f8
6. Lindkvist B., Appelros S., Regner S., Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatol*. 2012; 12(4):317-324. DOI: 10.1016/j.pan.2012.05.002
7. Tsuang W., Navaneethan U., Ruiz L., Palascak J.B., Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(4):984-991. DOI: 10.1038/ajg.2009.27
8. Ye C., Sutter B.M., Wang Y., Kuang Z., Tu B.P. A Metabolic Function for Phospholipid and Histone Methylation. *Mol Cell*. 2017; 66(2):180-193. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.026

Поступила в редакцию 04.06.2019

Подписана в печать 19.09.2019

Для цитирования: Самгина Т.А., Азарова Ю.Э., Канищев Ю.В., Бондарев Г.А., Мяснянкина Г.Н., Горпинич А.Б., Мишустин В.Н., Назаренко П.М., Полоников А.В. Роль полиморфизма гена фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансферазы rs12449964 в развитии острого панкреатита. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; (3):28–33. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/04.

THE ROLE OF POLYMORPHISM OF THE PHOSPHATIDYLETHANOLAMINE-N-METHYLTRANSFERASE GENE rs12449964 IN THE RISK OF ACUTE PANCREATITIS

© Samgina T.A.¹, Azarova Yu.E.¹, Kanishchev Yu.V.¹, Bondarev G.A.¹, Myasnyankina G.N.², Gorpinich A.B.¹, Mishustin V.N.¹, Nazarenko P.M.¹, Polonikov A.V.¹

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

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

² Kursk City Clinical Hospital N 6 (KCCH N 6)

30, Soyuznaya St., Kursk, Kursk region, 305022, Russian Federation

Acute pancreatitis is considered an important issue in medicine. A special role in the regulation of lipid metabolism is played by the enzyme phosphatidylethanolamine N-methyltransferase, which catalyzes the process of methylation of phosphatidylethanolamine into phosphatidylcholine. These lipids are the main components of the mitochondrial membrane and the cell membrane, providing its fluid and plastic properties, and also participate in the transport of fats, fatty acids and cholesterol. In addition to its function in the synthesis of phosphatidylcholine, methylation of phosphatidylethanolamine promotes SAM turnover for the synthesis of cysteine and glutathione through transsulfuration. *PEMT* is a gene encoding the enzyme phosphatidylethanolamine N-methyltransferase.

Objective. The purpose of this study is to determine the role of polymorphism (rs12449964) of the *PEMT* gene with the risk of acute pancreatitis in Russian residents of Central Russia.

Materials and methods. Whole blood samples were collected from 502 patients with acute pancreatitis and 513 healthy individuals. Genotyping of polymorphism (rs12449964) of the *PEMT* gene was performed using the PCR method of discriminating alleles using TaqMan probes.

Results. The C allele and the C/C genotype of the *PEMT* gene (rs12449964) were associated with the risk of acute pancreatitis. The identified association is enhanced when patients use 1–1.5 g of fat per kg of body weight per day; with BMI = 21–25.

Conclusion. Thus, disruption of the processes of methylation of phosphatidylethanolamine leads to the development of acute pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis; *PEMT* gene; rs12449964.

Samgina Tatyana A. – PhD in Medicine, Associate Professor of Department of Surgical Diseases N 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7781-3793. E-mail: tass@list.ru (correspondence author)

Azarova Yulia E. – PhD in Medicine, Associate Professor of Department of Biological Chemistry, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8098-8052. E-mail: azzzzar@yandex.ru

Kanishchev Yuri V. – DM, Professor of Department of Surgical Diseases of Post-Graduate Faculty, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2065-5915. E-mail: doctoryuriy@mail.ru

Bondarev Gennady A. – DM, Professor of Department of Surgical Diseases of Post-Graduate Faculty, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7781-2738. E-mail: bondarevga@kursksmu.net

Myasnyankina Galina N. – Endoscopist, KCCH N 6, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2162-5926. E-mail: endomyasnyankina@mail.ru

Gorpinich Alexander B. – DM, Professor, Professor of Department of General Surgery, KSMU, Kursk. E-mail: doc.goralex@mail.ru

Mishustin Vladimir N. – DM, Professor, Professor of Department of Surgical Diseases of Post-Graduate Faculty, KSMU, Kursk. ORCID iD: 0000-0002-4104-5681. E-mail: vladimirshf2011@yandex.ru

Nazarenko Peter M. – DM, Professor, Head of Department of Surgical Diseases N 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4961-1382. E-mail: surgery.facultetskaya@mail.ru

Polonikov Aleksey V. – DM, Professor of Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, 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 Helsinki Declaration, a voluntary informed consent of patients to participate in this study was

obtained; the design was approved by the Regional Ethical Committee of Kursk State Medical University under the Ministry of Health of Russian Federation (Protocol No. 4 of 11.11.2013).

AUTHORS CONTRIBUTION

Samgina T.A. – article writing, concept and design development, data analysis and interpretation, implementation of clinical and molecular genetic research methods, statistical data processing; Azarova Yu.E. – genotyping; Kan-

ishchev Yu.V. – treatment and selection of patients at RZD–Medicine Clinical Hospital of Kursk; Bondarev G.A. – treatment and selection of patients in Kursk Regional Clinical Hospital; Myasnyankina G.N. – DNA isolation; Gorpinich A.B. – analyzing the investigated obtained data; Mishustin V.N. – analyzing

the investigated literature data; Nazarenko P.M. – supervising the surgical part of the study, treatment and selection of patients in Kursk City Clinical Hospital N 4; Polonikov A.V. – supervising the genetic part of the study.

Received 04.06.2019

Accepted 19.09.2019

For citation: Samgina T.A., Azarova Yu.E., Kanishchev Yu.V., Bondarev G.A., Myasnyankina G.N., Gorpinich A.B., Mishustin V.N., Nazarenko P.M., Polonikov A.V. The role of polymorphism of the phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase gene rs12449964 in the risk of acute pancreatitis. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; (3):28–33. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/04.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗЕРВЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© Сметанин М.Ю.¹, Нурғалиева С.Ю.¹, Сосновских М.С.¹, Скобелева Т.Е.¹,
Кононова Н.Ю.², Пименов Л.Т.³, Чернышова Т.Е.³

¹ Республиканский клинико-диагностический центр (РКДЦ)

Россия, 426009, Удмуртская республика, г. Ижевск, ул. Ленина, 87Б

² Акционерное общество санаторий «Металлург» (АО санаторий «Металлург»)

Россия, 426025, Удмуртская республика, г. Ижевск, ул. Курортная, 2

³ Ижевская государственная медицинская академия (ИГМА)

Россия, 426034, Удмуртская республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281

Цель исследования: оценить функциональные резервы сердечно-сосудистой системы (ССС) у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ).

Материалы и методы. Обследовано 97 пациенток в возрасте от 19 до 37 лет (средний возраст составил $25,0 \pm 6,5$ года), преимущественно с висцеральными, кожными и костно-суставными проявлениями НДСТ. Изучение функциональных резервов ССС проводилось по показателям холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ и результатам велоэргометрической пробы (ВЭМ).

Результаты. По данным ХМ ЭКГ у женщин с различным количеством фенов НДСТ установлено, что распространенность наджелудочковых нарушений ритма преобладала над желудочковой аритмией. Достоверно большее количество наджелудочковых экстрасистол (НЭ) встречалось у молодых женщин с количеством фенов НДСТ более 10. При проведении ВЭМ низкая и средняя толерантность к физической нагрузке была зарегистрирована у 90% пациенток с НДСТ. Таким образом, положительная корреляция показателя наджелудочковых нарушений ритма сердца с количеством предикторов недифференцированной дисплазии соединительной ткани, зарегистрированная в исследовании, может не только использоваться в качестве маркера системности патологии, но и оцениваться как показатель неблагоприятного прогноза при любых проявлениях ДСТ.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о преобладающих нарушениях ритма сердца (НРС) по типу НЭ и о низкой толерантности к физической нагрузке у молодых женщин с дисплазией соединительной ткани и их взаимосвязи с количеством диспластических фенов. Молодым женщинам с недифференцированной дисплазией соединительной ткани необходимо рекомендовать регулярные аэробные тренировки (дозированная ходьба, бег трусцой, велотренажер) для повышения адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани; холтеровское мониторирование ЭКГ; аритмия; экстрасистолия; велоэргометрия.

Сметанин Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики высшей категории, РКДЦ, г. Ижевск. ORCID iD: 0000-0002-7943-8982. E-mail: Migale1977@rambler.ru (автор, ответственный за переписку)

Нурғалиева Светлана Юрьевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог первой категории отделения артериальной гипертензии, РКДЦ, г. Ижевск. ORCID iD: 0000-0002-7131-5152. E-mail: sungirl.79@mail.ru

Сосновских Максим Станиславович – врач отделения функциональной диагностики сердечно-сосудистой системы, РКДЦ, г. Ижевск. ORCID iD: 0000-0003-1848-6881. E-mail: smartxt@gmail.com

Скобелева Татьяна Евгеньевна – врач-кардиолог высшей категории, зав. дневным специализированным стационаром, РКДЦ, г. Ижевск. ORCID iD: 0000-0001-6180-297X. E-mail: troninate@mail.ru

Кононова Наталья Юрьевна – канд. мед. наук, генеральный директор-главный врач, АО санаторий «Металлург», г. Ижевск. ORCID iD: 0000-0002-9253-2113. E-mail: conon.nata@yandex.ru

Пименов Леонид Тимофеевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП, ИГМА, г. Ижевск. ORCID iD: 0000-0003-3785-5603. E-mail: pimleonid@yandex.ru

Чернышова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП, ИГМА, г. Ижевск. ORCID iD: 0000-0001-5176-5730. E-mail: tatyanachernyshova@bk.ru

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) представляет собой системное заболевание соединительной ткани (СТ), имеющее полигенно-мультифакториальную природу; это нарушение развития СТ в эмбриональном и постнатальном периодах, приводящее к расстройству гомеостаза в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессирующим течением, определяю-

щее особенности ассоциированной патологии [3].

По данным разных авторов, ДСТ является частой патологией у женщин репродуктивного возраста – до 80% в различных популяциях. Актуальность проблемы обусловлена многообразием симптомов, поздней диагностикой и значительным числом осложнений и патологических изменений со стороны различных органов

и систем у данной категории пациенток [1, 2, 3, 4].

Медико-социальная значимость проблемы НДСТ у молодых женщин связана с многообразием симптомов, выявляемых при дисплазии соединительной ткани (ДСТ), несвоевременной диагностикой, прогрессивным течением заболевания с развитием большого числа патологических изменений различных органов и систем [5].

Ведущие российские специалисты, занимающиеся проблемой ДСТ, на современном этапе приводят различные данные о распространенности ее признаков в общей популяции, что обусловлено различием классификационных и диагностических подходов, а также ключевой характеристикой ДСТ – прогрессивностью течения [6, 7].

В данный момент имеется противоречие между все возрастающим интересом исследователей к проблеме ДСТ и отсутствием на сегодня общепринятой классификации ДСТ. Системный характер поражения при НДСТ, отсутствие единых диагностических критериев и терминологии затрудняют постановку диагноза, лечение и реабилитацию таких пациентов [3].

Несмотря на то что вариант дифференцированной ДСТ несет за собой риск возникновения тяжелых осложнений, на практике врачу чаще всего приходится иметь дело с НДСТ. Наличие СТ во всех органах и системах, ее многофункциональность, предполагают возможность возникновения диспластических изменений в любом органе. С точки зрения клинициста, именно патология ССС определяет трудоспособность и жизненный прогноз у пациента с наследственными нарушениями соединительной ткани (ННСТ) [8, 9].

Целью данной работы явилась оценка функциональных резервов сердечно-сосудистой системы (ССС) у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В простое одномоментное поперечное исследование типа «случай-контроль» мы включили 97 женщин, направленных в отделение ультразвуковой диагностики Республиканского клиничко-диагностического центра (г. Ижевск) с висцеральными, кожными и костно-суставными проявлениями НДСТ врачами-кардиологами для проведения эхокардиографии (ЭхоКГ) с целью выявления ЭХО-предикторов диспластического сердца. Возраст женщин – от 19 до 37 лет (средний возраст составил $25,0 \pm 6,5$ года). Все пациентки в зависимости от количества фенов

НДСТ [3] были разделены на три клинические группы. 1 группу (составили 22 женщины с наличием до 3 фенов НДСТ. Во 2 группу вошли 33 женщины, у которых регистрировалось 3-5 фенов НДСТ. 3 группу составили 22 женщины, имеющие от 6 до 10 фенов НДСТ. В 4 группу вошли 20 женщин, имеющих не более 1 фена НДСТ.

Изучение функциональных резервов ССС проводилось по показателям ХМ ЭКГ и результатам ВЭМ. По результатам велоэргометрии оценивались мощность физической нагрузки (Вт), толерантность пациенток к физической нагрузке, количество ступеней нагрузки и частота сердечных сокращений (ЧСС).

ВЭМ проводили по стандартному протоколу определения пороговой мощности нагрузки со ступенчатым увеличением ее на 25 Вт каждые три минуты до достижения общепринятых клинических или электрокардиографических критериев прекращения пробы. Ступени нагрузки составили 50-75-100 Вт. Непосредственно перед пробой (в покое), на каждой ступени нагрузки, на ее пике (при достижении критериев прекращения) и в течение 5 минут в фазе восстановления регистрировали ЭКГ, артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

ХМ ЭКГ проводили на портативном мониторе фирмы «Hellige» (Германия) с целью качественной и количественной оценки видов нарушений сердечного ритма и проводимости, а также для определения максимальной, минимальной и средней ЧСС в течение суток.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики с использованием параметрических методов. Статистическая достоверность производных и средних величин оценивалась по критерию Стьюдента; достоверным считалось значение, вероятность ошибки которого составляла 5% ($p \leq 0,05$). Математическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета программ «Statistica for Windows», версия 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все женщины были направлены к кардиологу врачами первичного звена с жалобами на дискомфорт в области сердца, тахикардию, боли и/или перебои в работе сердца. У 29 (29,9%) из них при проведении ЭКГ выявлена синусовая тахикардия. Висцеральные проявления ДСТ, выявленные при обследовании: сколиоз позвоночника – 45 (46,4%), миопия/астигматизм – 23 (23,7%), плоскостопие – 22 (22,7%), зубочелюстные аномалии – 34 (35,1%),

узкая/воронкообразная грудная клетка – 21 (21,6%), гипермобильность суставов – 30 (30,9%), дерматологические проявления ДСТ – 11 (11,3%), нефроурологические проявления ДСТ – 8 (8,2%), нарушения терморегуляции, гиперсаливация, признаки дискинезии желудочно-кишечного тракта, липотимии и обмороки, нарушения сна и прочие – 25 (25,8%). Все женщины предъявляли жалобы на снижение работоспособности, быструю утомляемость. При оценке показателей эхокардиограммы признаки диспластического сердца (пролабирование створок митрального и трикуспидального клапанов, открытое овальное окно, удлинённый евстахиев клапан) были выявлены у 25 женщин (25,8%) из 1-3 групп. В 4 группе только в 3 случаях были выявлены ложные хорды в левом желудочке.

По данным ВЭМ низкая и ниже средней толерантность к физической нагрузке была зарегистрирована у 87 (89,7%) обследованных; все 87 женщин имели низкую физическую активность (программисты, бухгалтера, экономисты, преподаватели и др.) и не посещали или посещали фитнес-центры крайне редко. Только у 10 пациенток была выявлена средняя толерантность к физической нагрузке. Пороговая нагрузка у всех обследованных составила в среднем $73,4 \pm 2,2$ Вт. Восстановительный период был затянут по ЧСС у 51 (52,6%) женщины, и степень его продолжительности также была взаимосвязана с количеством диспластических фенов ($r=0,503$; $p<0,01$). Все обследованные во время проведения пробы достигли расчетной субмаксимальной ЧСС. Тахикардия в покое, выявленная на ЭКГ более чем в 40% случаев, расценивалась нами как проявление гиперсимпатикотонии, характерной для большинства пациентов с ДСТ и была более взаимосвязана с характеристиками диспластического сердца ($r=0,53$; $p<0,01$), чем с количеством соматических предикторов ДСТ ($r=0,39$; $p<0,05$) [2].

По данным мониторинга ЭКГ во время проведения ВЭМ у 5 пациенток была выявлена проходящая неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса; у 4 – инверсия зубца Т с косонисходящей депрессией сегмента ST в отведениях V2-V3, AVF, V4-V6 до 0,2 мм; у 7 – эпизоды депрессии сегмента ST косовосходящего типа в отведениях V5-V6 до 1,1 мм, в отведениях V3-V4 – 1,4 мм; еще у 11 пациенток на 2-3 ступенях нагрузки отмечались одиночные желудочковые экстрасистолы, а в восстановительном периоде – эпизоды парных желудочковых экстрасистол.

При проведении ХМ ЭКГ различные нарушения ритма сердца были выявлены во всех группах – таблица 1. Наиболее часто встречались наджелудочковые нарушения ритма –

у 80% больных в 1-й, 90% во 2-й, 100% – в 3-й и 10% – в 4-й группах. Желудочковые экстрасистолы отмечались реже: у 77,2% больных 1-й группы, у 78,8% 2-й группы, у 81,8% (3-я группа) и у 10% женщин (4-я группа).

У всех обследованных женщин 1-3 групп, независимо от количества фенов НДСТ, имелись наджелудочковые аритмии, которые характеризовались наджелудочковой экстрасистолгией (НЖЭС). Распространенность их составила 95,5%, 96,97%, 100% и 10,0% соответственно.

Количество случаев, в которых зарегистрировано более 1000 НЖЭС за сутки, было выше в 3-й группе и составило 3 (13,6%). В 1-й и 2-й группах этот показатель составлял до 5% и 6% соответственно, во 4-й группе – не отмечен.

Эпизоды наджелудочковой тахикардии встречались чаще также у больных 3-й группы (27,3%), чем во 1-й и 2-й группах (9,1% и 12,1% соответственно) и 4-й группе (5%). Желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) наблюдались с одинаковой частотой у больных 1-й и 2-й групп (77,2% и 78,8% соответственно) и несколько чаще в 3-й группе (81,8%).

В таблице 2 прослеживается тенденция к увеличению не только частоты возникновения ЖЭС с увеличением уровня фенов НДСТ, но и градации желудочковых аритмий по B. Lown и M. Wolf.

Редкие ЖЭС были выявлены у 65% больных 1-й группы, у 75,7% – 2-й, у 77,3% – 3-й и у 5% обследованных 4-й группы. Тогда как, II, III, IVa и IV в градации ЖЭС одинаково определялись у женщин 1-3-й групп.

Количество НЖЭС зарегистрированных за сутки составило $32,5 \pm 2,5$, $43,5 \pm 2,5$, $53,0 \pm 2,5$ и $28 \pm 2,6$ соответственно. Достоверно большее их количество выявлено в 3-й группе ($p=0,0015$). У больных 2-й и 3-й групп количество эпизодов наджелудочковой тахикардии за сутки (19 и 29) было достоверно больше, чем у больных 1-й и 2-й групп ($p=0,0428$ и $p=0,0472$).

Количество ЖЭС за сутки встречалось больше в 3-й группе и составило $10,5 \pm 1,5$. От 3-й к 1-й группе их количество снижалось без статистически значимой динамики. Средние показатели ЧСС во всех группах находились в пределах нормальных значений. Однако достоверные изменения были выявлены только в отношении минимальной и средней ЧСС. ЧСС_{min} было значимо выше в 3-й по сравнению с 1-й, 2-й и 4-й группами ($p=0,0166$, $p=0,0004$ и $p=0,0332$, соответственно). Среднее ЧСС – в 3-й по сравнению с 1-й ($p=0,0124$) и 2-й ($p=0,0105$) группами.

Нарушения ритма сердца по типу ЖЭС встречались у большинства женщин 1-3-й групп, возрастая от 1-й к 3-й группе, коррелируя с количеством фенов НДСТ ($r=-0,75$, $p<0,01$).

Таблица 1
Table 1

Распространенность нарушений ритма сердца у молодых женщин с НДСТ, n (%)

Prevalence of cardiac rhythm disturbances in young women with UCTD, n (%)

	1 группа First group (n=22)	2 группа Second group (n=33)	3 группа Third group (n=22)	4 группа Fourth group (n=20)
Наджелудочковые нарушения ритма у женщин, в том числе: Supraventricular arrhythmias, including:	18 (80.0)	30 (90.0)	22 (100.0)	2 (10.0)
НЖЭС, всего SE, total	19 (95.0)	32 (97.0)	22 (100.0)	2 (10.0)
НЖЭС >1000/сут SE >1000 per/day	1 (5.0)	2 (6.0)	3 (13.6)	-
Эпизоды наджелудочковой тахикардии Episodes of supraventricular tachycardia	2 (9.1)	4 (12.1)	6 (27.3)	1 (36.4)
ЖЭС у женщин, в том числе: VE, including:	17 (77.2)	26 (78.8)	18 (81.8)	2 (10.0)
I – редкие (до 30/час) I – rare (up to 30 per hour)	13 (65.0)	25 (75.7)	17 (77.3)	1 (5.0)
II – частые (более 30/час) II – frequent (more than 30 per hour)	4 (20.0)	1 (3.0)	4 (18.2)	-
III – полиморфные III – polymorphic	17 (85.0)	26 (78.8)	18 (81.8)	1 (5.0)
IVa – парные IVa – paired	3 (15.0)	5 (15.1)	4 (18.2)	-
IVб групповые IVb – group	2 (10.0)	2 (6.1)	2 (9.1)	-
Эпизоды желудочковой тахикардии Episodes of supraventricular tachycardia	–	–	–	2 (9.1)

Note: UCTD – undifferentiated connective tissue dysplasia, SE – supraventricular extrasystoles; VE – ventricular extrasystoles.

Таблица 2
Table 2

Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ у женщин с НДСТ

Results of HM ECG in women with UCTD

Показатель Indicator	1 группа First group	2 группа Second group	3 группа Third group	4 группа Fourth group
ЧСС _{max} , уд/мин HR _{max} , bpm	122.5±4.0	123.5±4.0	126±4.0	126.5±4.0
ЧСС _{min} , уд/мин HR _{min} , bpm	51.0±3.0	52.0±3.0	63.0±4.0	47.0±3.0
ЧСС _{mean} , уд/мин HR _{mean} , bpm	61.0±4.0	73.0±4.0	94.0±4.0	58.5±3.0
Количество НЖЭС в сутки Number of SE/day	32.5±2.5	43.5±2.5	53.0±2.6	28.0±2.6
Количество ЖЭС в сутки Number of VE/day	6.0±1.5	9.5±1.5	10.5±1.5	2.5±1.6
Эпизоды СВ-тахикардии, всего по группе Episodes of supraventricular tachycardia, total for the group	7.0	19.0	29.0	3.0
Эпизоды желудочковой тахикардии, всего по группе Episodes of ventricular tachycardia, total for the group	–	–	–	–

Note: HM ECG – Holter ECG monitoring, HR – heart rate.

Анализ ЧСС выявил склонность к его повышению при повышении количества фенов НДСТ, что отражалось в показателе ЧСС min и сред., которые в 3-й группе были достоверно выше, чем в 1-й группе – 63 ± 4 против 51 ± 3 и 2-й группе – 52 ± 3 уд/мин соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, зарегистрирована взаимосвязь количества висцеральных фенов НДСТ с эпизодами наджелудочковой тахикардии, случаев, в которых регистрировалось более 1000 НЖЭС за сутки, степени градации желудочковых аритмий по B. Lown и M. Wolf и эпизодов наджелудочковой тахикардии ($p = 0,0428$ и $p = 0,0472$) за сутки. Нарушения ритма сердца по типу ЖЭС также были значимо взаимосвязаны с количеством фенов НДСТ ($r = -0,75$, $p < 0,01$). ВЭМ позволила выявить снижение толерантности обследованных женщин к физической нагрузке. Восстановительный период у каждой второй женщины был затянут по ЧСС, а его степень коррелировала с количеством диспластических фенов.

Проведенный анализ клинической симптоматики не позволил выделить закономерности взаимосвязи отдельных висцеральных предикторов НДСТ с показателями холтеровского мониторингирования ЭКГ и ВЭМ, отразив многообразие проявлений дисплазии соединительной ткани. Полученные результаты углубляют представления о роли наследственных факторов, в частности дисплазии соединительной ткани, в снижении функциональных резервов сердечно-сосудистой системы. Важно подчеркнуть, что среднее число признаков-фенов НДСТ у женщин 1-3-й групп превосходило общепринятый критический уровень, когда проблема диагностируется при наличии 3 и более фенов.

Выявленная в исследовании взаимосвязь показателей наджелудочковых нарушений ритма сердца с количеством предикторов недифференцированной дисплазии соединительной ткани не только отражает системность патологии, характерную для ДСТ, но и может использоваться как показатель неблагоприятного кардиопргноза при любых проявлениях дисплазии.

Взаимосвязь фенов НДСТ и, прежде всего, предикторов диспластического сердца, с нарушениями сердечного ритма и кардиодезадаптационным синдромом, а также анализ структуры дизритмий позволяет выявить роль как гиперсимпатикотонии, так и механического раздражения стенки левого предсердия регургитирующей струей при пролапсе митрального клапана, а также клетками левого предсердия, которые дополнительно активируются пролабирующей миксоматозно измененной створкой, а

также тракцией папиллярных мышц при ПМК и механическим раздражением стенки эндокарда ложными хордами [3, 4, 5].

Прогностически неблагоприятным фактором является выявленная в исследовании низкая физическая активность большинства молодых женщин, что способствует формированию синдрома детренированного сердца. Анализ кардиалгических, аритмических, липотимических и других жалоб выявил их роль в снижении физической активности женщин, отказу не только от занятий спортом, но и от физкультуры. Следует рекомендовать проведение суточного мониторингирования ЭКГ и велоэргометрии женщинам репродуктивного возраста для оценки функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, разработки индивидуальных программ реабилитации и восстановительного лечения для повышения адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Сметанин М.Ю. – обоснование рукописи; разработка концепции и дизайна исследования; анализ и интерпретация данных. Нургалиева С.Ю. – наблюдение пациенток в условиях специализированной кардиологической поликлиники. Сосновских М.С. – анализ и интерпретация данных велоэргометрии и холтеровского мониторингирования ЭКГ. Конова Н.Ю. – разработка концепции и дизайна исследования. Скобелева Т.Е. – наблюдение пациенток в динамике в условиях дневного стационара. Пименов Л.Т. – обоснование рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи. Чернышова Т.Е. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Ижевской государственной медицинской академии (протокол № 622 от 15.01.2019 г.). Все пациентки подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Малев Э.Г. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух рекомендаций предпочтительна? *Педиатр.* 2017; 8(4):6-18 [Zemtsovskii E.V., Timofeev E.V., Malev E.G. Heredi-

- tary disorders (dysplasia) of connective tissue. Which of the two recommendations is preferable? *Pediatr.* 2017; 8(4):6-18 (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED846-18
2. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014; 19(3):5-11 [Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Connective tissue dysplasia: way to diagnosis. *Bulletin of the Ivanovo state medical academy*. 2014; 19(3):5-11 (in Russ.)]
 3. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., Вершинина М.В., Викторова И.А., Гольцова Л.Г., Громова О.А., Делов Р.А. и др. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13(1-2):137-209 [Nechaeva G.I., Vershinina M.V., Delov R.A., Drokina O.V., Druk I.V., Dubilei G.S., Ivanova D.S., Loginova E.N. et al. Guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018; 13(1-2):137-209 (in Russ.)]
 4. Нечаева Г.И., Семенова Е.В. Сердечно-сосудистые риски у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани: возможности улучшения прогноза. *Лечащий врач*. 2017; 6:71-74 [Nechaeva G.I., Semenova E.V. Cardiovascular risks in patients with systemic connective tissue diseases: opportunities to improve prognosis. *Lechashchij vrach*. 2017; 6:71-74 (in Russ.)]
 5. Оганов Р.Г., Лебедькова С.Е., Челпаченко О.Е., Суменко В.В. Дисплазии соединительной ткани. Оренбург: ОГАУ, 2003, 224 с. [Oganov R.G., Lebed'kova S.E., Chelpachenko O.E., Sumenko V.V. *Dysplasia of connective tissue*. Orenburg: OGAU, 2003. 224 p. (in Russ.)]
 6. Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И. Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Доктор.Ру. Кардиология. Терапия*. 2018; 8(152):40-44 [Smirnova T.L., Gerasimova L.I. Features of clinical manifestations of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Internal Medicine. Cardiology. Therapy*. 2018; 8(152):40-44 (in Russ.)]
 7. Сметанин М.Ю., Нургалиева С.Ю., Кононова Н.Ю., Пименов Л.Т., Чернышова Т.Е. Малые аномалии сердца как проявление дисплазии соединительной ткани: современные методы диагностики. *Практическая медицина*. 2019; 17(2):28-31 [Smetanin M.Yu., Nurgalieva S.Yu., Kononova N.Yu., Pimenov L.T., Chernyshova T.E. Minor anomalies of heart as a manifestation of connective tissue dysplasia: modern diagnostic methods. *Prakticheskaya medicina*. 2019; 2:28-31 (in Russ.)]
 8. Смольнова Т.Ю., Адамян Л.В. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения половых органов при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 6(111):69-73 [Smol'nova T.Yu., Adamyan L.V. Clinico-pathogenetic respectives of genital prolapse in patients with nondifferential connective tissue disease. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2009; 6(111):69-73 (in Russ.)]
 9. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: руководство для врачей. Москва: КСТ Интерфорум, 2016, 520 с. [Yakovlev V.M., Nechaeva G.I., Martynov A.I., Viktorova I.A. *Connective tissue dysplasia in the practice of primary care physicians: a guide for physicians*. Moscow: KST Interforum, 2016. 520 p. (in Russ.)]

Поступила в редакцию 28.03.2019

Подписана в печать 19.09.2019

Для цитирования: Сметанин М.Ю., Нургалиева С.Ю., Сосновских М.С., Скобелева Т.Е., Кононова Н.Ю., Пименов Л.Т., Чернышова Т.Е. Функциональные резервы сердечно-сосудистой системы у женщин с дисплазией соединительной ткани. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; (3):34–40. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/05.

FUNCTIONAL POTENTIAL OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN WOMEN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

© Smetanin M.Yu.¹, Nurgalieva S.Yu.¹, Sosnovskikh M.S.¹, Skobeleva T.E.¹,
Kononova N.Yu.², Pimenov L.T.³, Chernyshova T.E.³

¹ Republican Clinical and Diagnostic Center (RCDC)

87B, Lenin St., Izhevsk, Udmurt Republic, 426009, Russian Federation

² Joint-Stock Company Sanatorium "Metallurg"

2, Kurortnaya St., Izhevsk, Udmurt Republic, 426025, Russian Federation

³ Izhevsk State Medical Academy (ISMA)

281, Kommunarov St., Izhevsk, Udmurt Republic, 426034, Russian Federation

Objective: the aim of the study was to assess the functional reserves of the cardiovascular system in women with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD).

Materials and methods. 97 female patients aged from 19 to 37 years (mean age was 25.0±6.5 years), mainly with visceral, skin, bone and joint manifestations of UCTD, were examined. The study of the functional reserves of the cardiovascular system was carried out according to the indicators of Holter ECG monitoring (HM ECG) and the results of the bicycle ergometry test.

Results. HM ECG in women with various numbers of phenotypic features of UCTD established the predominated prevalence of supraventricular rhythm disturbances over ventricular arrhythmia. A significantly higher number of supraventricular extrasystoles was found in women with more than 10 UCTD phenes. When conducting bicycle ergometry test, a low to moderate tolerance to physical exertion was registered in 90% female patients with UCTD. Thus, the positive correlation of supraventricular heart rhythm disorders with the number of predictors of undifferentiated connective tissue dysplasia registered in the study can be used not only as a marker of systemic pathology, but also be evaluated as an indicator of an unfavorable prognosis for any manifestations of CTD.

Conclusion. The results indicate the predominant supraventricular arrhythmias compared to ventricular type rhythm disturbances and also the low exercise tolerance in women with connective tissue dysplasia. Young women with undifferentiated connective tissue dysplasia should be recommended to have regular aerobic training (dosed walking, jogging, biking) to increase the adaptive capacity of the cardiovascular system.

Keywords: connective tissue dysplasia; Holter ECG monitoring; arrhythmia; extrasystole; bicycle ergometry.

Smetanin Mikhail Yu. – PhD in Medicine, Ultrasound Diagnostics Doctor of Highest Category, RCDC, Izhevsk. ORCID iD: 0000-0002-7943-8982. E-mail: Migele1977@rambler.ru (correspondence author)

Nurgalieva Svetlana Yu. – PhD in Medicine Cardiologist of First Category of Department of Arterial Hypertension, RCDC, Izhevsk. ORCID iD: 0000-0002-7131-5152. E-mail: sungirl.79@mail.ru

Sosnovskikh Maksim S. – Doctor of Department of Functional Diagnostics of Cardiovascular System, RCDC, Izhevsk. ORCID iD: 0000-0003-1848-6881. E-mail: smartxt@gmail.com

Skobeleva Tatyana E. – Cardiologist of Highest Category, Head of Day Specialized Hospital, RCDC, Izhevsk. ORCID iD: 0000-0001-6180-297X. E-mail: troninate@mail.ru

Kononova Natalya Yu. – PhD in Medicine, General Director – Head Physician, Joint-Stock Company Sanatorium "Metallurg", Izhevsk. ORCID iD: 0000-0002-9253-2113. E-mail: conon.nata@yandex.ru

Pimenov Leonid T. – DM, Professor, Head of Department of General Practitioner and Internal Medicine with Course of Emergency Medical Care, ISMA, Izhevsk. ORCID iD: 0000-0003-3785-5603. E-mail: pimleonid@yandex.ru

Chernyshova Tat'yana E. – DM, Professor of Department of General Practitioner and Internal Medicine with Course of Emergency Medical Care, ISMA, Izhevsk. ORCID iD: 0000-0001-5176-5730. E-mail: tatyachernyshova@bk.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors claim an absence of funding.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The research protocol was approved by the Ethical Committee of Izhevsk State Medical Academy (Protocol No. 622 of 15.01.2019). All patients signed the voluntary informed consent to participate in the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Smetanin M.Yu. – justification of the article. Development of the concept and design of the study. Data analysis and interpretation. Nurgalieva S.Yu. – management of patients in a specialized cardiology clinic. Sosnovskikh M.S. – analysis and interpretation of bicycle ergometry and Holter ECG monitoring data. Skobeleva T.E. – monitoring of patients' dynamics in the conditions of a day hospital. Kononova N.Yu. – development of the concept and design of the study. Pimenov L.T. – justification of the manuscript, final approval for manuscript publication. Chernyshova T.E. – checking critically important intellectual content.

Received 28.03.2019

Accepted 19.09.2019

For citation: Smetanin M.Yu., Nurgalieva S.Yu., Sosnovskikh M.S., Skobeleva T.E., Kononova N.Yu., Pimenov L.T., Chernyshova T.E. Functional potential of cardiovascular system in women with connective tissue dysplasia. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(3):34–40. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/05.

ВРОЖДЕННЫЙ ПОРОК СЕРДЦА ПРИ СИНДРОМЕ МИКРОДЕЛЕЦИИ 22 ХРОМОСОМЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

© Ворвуль А.О., Кривдина Н.Д., Хмелевская И.Г., Матвиенко Е.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

Синдром делеции 22-й хромосомы (синдром Ди Джорджи) – это совокупность морфологических, иммунологических и неврологических изменений, которые являются следствием del22q11.2. В типичном случае данная патология представляет собой триаду симптомов, включающую: врожденный порок сердца, гипо- или аплазию вилочковой железы и гипокальциемию, как следствие гипоплазии паращитовидной железы. Синдром Ди Джорджи изменчив в своих проявлениях и степени их выраженности, что объясняет тот факт, что этот синдром имеет несколько названий, наиболее известными из которых являются велокардиофациальный синдром, синдром Шпрингцен, синдром Кайлера. В статье описан клинический случай врожденного порока сердца у ребенка 8 месяцев, у которого был диагностирован синдром микроделеции 22 хромосомы, его основные клинические проявления, особенности диагностики и методы лечения. Тактика ведения пациента с синдромом Ди Джорджи должна быть соответствующей клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи и быть ориентированной не только на хирургическое коррекцию врожденного порока сердца, но и на своевременную стабилизацию Т-клеточного звена иммунитета, предупреждение рецидивов инфекционных заболеваний, что способствует благоприятному течению болезни, улучшению качества жизни пациентов и определяет благополучный прогноз в будущем.

Ключевые слова: синдром Ди Джорджи; делеция 22q11.2; врожденные пороки сердца; дети; хромосомные болезни.

Ворвуль Антон Олегович – студент, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1529-6014. E-mail: vorvul1996@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Кривдина Нина Дмитриевна – ассистент кафедры педиатрии, КГМУ, г. Курск. E-mail: dvoinyh.nina@yandex.ru

Хмелевская Ирина Григорьевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-9159-5702. E-mail: khmig@yandex.ru

Матвиенко Елена Витальевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии, КГМУ, г. Курск. E-mail: tabletka-2013@mail.ru

Синдром Ди Джорджи (СДД) является врожденным заболеванием иммунной системы, которое клинически определяется как первичный иммунодефицит с поражением Т-клеточного звена иммунитета в сочетании с а- или гипоплазией паращитовидных желез, врожденными пороками сердца (ВПС) и частым выявлением дисморфизма лицевой части черепа. У большинства пациентов происходят задержка физического и психомоторного развития, нарушение когнитивных функций. Данная нозология впервые была описана американским педиатром-эндокринологом Di George Angelo Mario в 1965 году

По результатам множественных молекулярных и цитогенетических исследований было определено, что del22q11.2 является ведущим этиологическим фактором СДД и встречается спорадически более чем в 90% случаев. Анализ образцов ДНК пациентов выявил, что в 85-90% случаев выпадающий участок является одним и тем же. Хромосомная мутация определяется между участками D22S427 на 22q11.21 и D22S801 на 22q11.23. Работы последних лет, посвященные СДД, свидетельствуют о многообразии мутаций при такой комбинации клинических про-

явлений. Описаны случаи симптомокомплекса СДД при локализации делеции и в других хромосомах – 10p13, 17p13, 18q21. По данным литературы, до 5% детей с ВПС имеют такую хромосомную аномалию.

Данная патология встречается у одного из 4000-6000 новорожденных, половой и этнической предрасположенности к СДД не наблюдается [2, 3].

В результате del22q11.2 нарушается внутриутробное развитие третьего и четвертого глоточных карманов, из которых на шестой неделе внутриутробного развития в норме формируются вилочковая и паращитовидные железы. Кроме того, поражаются соседние органы, что выражается дисморфизмом лица: гипоплазией нижней челюсти, расщепление неба и верхней губы, низким расположением, деформацией ушных раковин и другими дефектами. У 2/3 детей с СДД диагностируются ВПС – дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло, открытый боталлов проток, дубликация дуги аорты, коарктация аорты. Диагностика данных пороков возможна еще в периоде внутриутробного развития плода при проведении ультразвукового исследования [1, 2].

Диагноз ставится на основе клинической картины и данных лабораторных исследований. Наиболее частым клиническим проявлением заболевания является гипопаратиреоз, в связи с чем наиболее частым дебютом СДД являются тонико-клонические судороги в периоде новорожденности вследствие развития гипокальциемии. Длительная гипокальциемия является причиной нарушения роста и развития ребенка, патологии костной системы, множественного кариеса зубов. В более позднем периоде жизни она может стать причиной вторичного синдрома удлиненного интервала Q-T, желудочковых аритмий и внезапной коронарной смерти [7, 8]. Таким образом, на прогноз течения СДД оказывает влияние уровень выраженности дефектов сердечно-сосудистой и эндокринной систем и степень иммунодефицита.

Лечение СДД направлено на корригирование осложнений, возникающих в определенные моменты жизни пациента, большинство детей требуют оперативного вмешательства различной степени.

В качестве примера приводится клинический случай синдрома Ди Джорджи.

Девочка Ю., 2018 года рождения, находилась на стационарном лечении в 3 педиатрическом отделении областной детской клинической больницы с 26.09.18 г. по 05.10.18 г.

Ребенок от молодых здоровых родителей, наследственность по СДД и ВПС неотягощена. ВПС, синдром микроделеции 22 хромосомы выявлен на 22 неделе беременности, от прерывания беременности мать отказалась. Ребенок от 1 беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 21 неделе, от 1 срочных родов. Вес при рождении – 3040 г, рост – 51 см, оценка по шкале Апгар 6-7 баллов. Поведена тактильная стимуляция, кислородотерапия маской, переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), с 1 суток начато энтеральное питание, инфузия простагландина E, антибактериальная терапия – ампициллин+сульбактам 75 мг/кг/сут внутривенно.

Реанимационной бригадой скорой помощи переведена в Научный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева (НМИЦ ССХ им. Бакулева) для проведения оперативного вмешательства.

При поступлении в НМИЦ ССХ им. Бакулева объективно: общее состояние крайне тяжелое. Вес – 3000 г (-40 г), рост – 51 см. Кожные покровы бледные, видимые слизистые бледно-розовые. Влажность кожи нормальная. Размеры большого родничка 0,5 x 0,5 см. Грудная клетка правильной формы, равномерно движется при дыхании. Дыхание глубокое, ритмичное. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет, ЧД – 64 в/мин, SpO₂ – 98%.

Тоны сердца ритмичные, I тон нормальный, II тон усиленный, ЧСС – 148 в/мин, АД – 80/40 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Нижний край печени выступает на 3,5 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул, диурез в норме. Глаза открывает, реакция зрачков на свет живая.

По данным электрокардиографии (ЭКГ) (18.07.2018): ритм синусовый, ЧСС – 162 в/мин, электрическая ось сердца отклонена вправо, PQ – 0,11с, QRS – 0,09с, QRST – 0,28с.

При проведении R-графии органов грудной клетки (от 17.07.2018): тень сердца шаровидной формы, отечный синдром, кардиопатия.

Эхокардиография (18.07.2018): левый желудочек: конечный диастолический объем 48 мл/м², конечный диастолический размер 1,8 см, фракция выброса 66%. Митральный клапан – створки подвижные, фиброзное кольцо 12,8 мм (N – 11,2 мм), регургитация 1+. Аортальный клапан – двустворчатый, раскрытие полное, фиброзное кольцо 7 мм (N – 7 мм). Правый желудочек и правое предсердие увеличены. Клапан легочной артерии не изменен, фиброзное кольцо 11 мм (N – 8 мм), регургитация 1+. Легочная артерия расширена. Трикуспидальный клапан – створки удлинены, фиброзное кольцо 14,3 мм (N – 13 мм), регургитация 1+. Перимембранный дефект межжелудочковой перегородки 8 мм, центральный дефект межпредсердной перегородки II типа 7-8 мм, митральный порок сердца 1,6 мм, открытый аортальный проток 8 мм.

Учитывая анатомию дуктус-зависимого ВПС, критическое состояние пациента, было принято решение о проведении оперативного лечения ВПС.

23 июля 2018 года произведена операция по устранению перерыва дуги аорты, пластики дефекта межжелудочковой перегородки ксеноперикардальной заплатой, уменьшение размеров дефекта межпредсердной перегородки, в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и фармакоологической кристаллоидной кардиоплегии.

Послеоперационный период осложнился сердечно-легочной недостаточностью и ИВЛ-зависимой пневмонией.

Проведено лечение: вазопрастан, адреналин с 23.07-20.08.18, нанипрус 1 мг/кг/сут 23.07-18.08.18, верошпирон 4 мг/кг/сут, фуросемид 1-2 мг/кг/сут, неоднократное переливание эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы 23.07, 31.07, 10.08, дексаметазон 0,3 мг/кг/сут, антибактериальная терапия: ампициллин+сульбактам 75 мг/кг/сут, бактпразон 60 мг/кг/сут, амикацин 20 мг/кг/сут, полимиксин В 1,5 мг/кг/сут, цефтазидим 80 мг/кг/сут, флуконазол 5 мг/кг/сут, иммуноглобулин № 3 1 мл/кг/сут.

При лабораторном исследовании отмечались снижение гемоглобина (Hb) до 103 г/л, эритроци-

тов до $3,32 \times 10^{12}$ /л, дисфункция гепатобилиарного тракта за счет повышения уровня аспартаминотрансферазы (АСТ) до 153 Ед/л.

Было проведено инструментальное исследование: ЭКГ (23.08.18) – ритм синусовый с ЧСС – 152 в/мин, холтеровское мониторирование (02.09.18) – синусовый ритм со среднесуточной ЧСС – 143 в/мин, преходящая синоатриальная блокада 3 степени, зафиксированы 44 экстрасистолы, R-графия органов грудной клетки (27.08.18): жидкости в плевральной полости нет, небольшое усиление легочного рисунка; эхокардиография (27.08.18) – жидкости в перикардальной полости нет, фракция выброса левого желудочка 64%, заплата фиксирована, реканализация верхнего края заплаты – 2,6 мм.

Учитывая стабилизацию состояния для дальнейшего лечения ребенок в сопровождении реанимационной бригады переведена в ОРИТ ОДКБ.

При первичном осмотре в стационаре: общее состояние тяжелое, температура тела в норме. Кормится через зонд смесью Фрисолак по 60 мл через каждые 3 часа. Положение тела активное. Вес – 3150 гр (прибавка 150 г), рост – 54 см, белково-энергетическая недостаточность 3 степени (дефицит веса 35%), развитие гармоничное. Кожные покровы, видимые слизистые бледные с мраморным рисунком, послеоперационный шов в области грудины. Влажность кожи нормальная. Тургор тканей удовлетворительный. Тонус мышц снижен. Грудная клетка деформирована воронкообразная, диспластическая, равномерно движется при дыхании. Дыхание глубокое, ритмичное. В легких дыхание жесткое, хрипы проводные, ЧД – 52 в/мин, SpO_2 – 98%. Тоны сердца ритмичные, ЧСС – 127 в/мин, АД – 80/40 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень на 1,5 см выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул, диурез в норме.

При проведении динамического лабораторного исследования отмечается нормализация уровня Hb (114-121 г/л), при оценке кислотно-щелочного состояния выявлен ацидоз за счет pH – 7,204, pCO_2 – 49,8 мм рт. ст., pO_2 – 44,9 мм рт. ст., $[HCO_3^-]$ – 19,8 ммоль/л, BE_{ef} – 8,4 ммоль/л, SBC – 17,7 ммоль/л, BE_g – 7,8 ммоль/л.

По данным УЗИ сердца: АК 7,0 мм, створки не изменены, смыкание полное. Дуга аорты без особенностей. МГД на перешейке 7,5 мм рт. ст. Поперечная дуга аорты 8 мм. Клапан легочной артерии 12 мм, створки пролабируют, смыкание недостаточное. Митральный клапан 13 мм створки не изменены, смыкание полное. Трикуспидальный клапан – 13 мм, створки утолщены по свободному краю, пролабируют, смыкание недостаточное. Регургитация 3+. Клапан легочного ствола не изменен. Среднее систолическое давле-

ние на легочном стволе 40 мм рт. ст. Межпредсердная перегородка: 2 межпредсердных соустья по 1 мм в области овальной ямки. Межжелудочковая перегородка целостная. Гипертрофии миокарда нет. Перикард не изменен. Конечный диастолический размер правого желудочка 11 мм, Конечный диастолический размер левого желудочка 23 мм. Конечный систолический размер левого желудочка 16 мм. Размер левого предсердия 16 мм. Дополнительных образований в сердце нет. Фракция выброса 61% (снизилась на 5%), фракция укорочения 31%. толщина межжелудочковой перегородки 3,0 мм, толщина задней стенки левого желудочка 4,0 мм, толщина передней стенки правого желудочка 3,0 мм. Заключение: митральный порок сердца, умеренное сужение дуги аорты, недостаточность клапана легочной артерии, недостаточность трикуспидального клапана. Умеренная объемная перегрузка всех камер сердца, преимущественно левого желудочка и правого предсердия.

Осмотрена кардиологом (05.10.18), была произведена коррекция терапии.

Проведено лечение: фрисолак 70 мл 8 раз в день, интенсивная терапия 26.09.18, кислородотерапия через носовые канюли 0,5 л/мин 26.09.18, верошпирон 6 мг 2 раза в день, фуросемид 2 мг 2 раза в день, аспаркам $\frac{1}{4}$ таблетки 2 раза в день, азитромицин 0,8 мл 2 раза в день.

На фоне лечения общее состояние улучшилось, отмечалась прибавка в весе 140 г, питание удерживала, не срыгивала. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет, ЧД – 33 в/мин, тоны сердца ритмичные, короткий систолический шум слева от грудины, ЧСС – 120 в/мин, АД – 80/50 мм рт. ст., SpO_2 – 96%. Ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, у данного пациента наблюдалось серьезное проявление синдрома микроделеции 22 хромосомы – врожденный порок сердца. В таком случае показано только оперативное лечение в кратчайшие сроки после рождения, что кардинально улучшает продолжительность и качество жизни пациента, но не гарантирует полного выздоровления, так как при СДД в первую очередь поражается иммунная система. Поэтому в перспективе необходимы динамическое наблюдение показателей активности Т-клеточного звена иммунитета и его коррекция при обнаружении патологических изменений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Ворвуль А.О. – анализ и интерпретация данных, Кривдина Н.Д., Матвиенко Е.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, Хмелевская И.Г. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Законный представитель (мать) рассматриваемого пациента подписал информированное согласие на публикацию результатов обследования и лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Намазова-Баранова Л.С., Гинтер О.В., Полунина Т.А., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Журкова Н.В., Мосъпан Т.Я. Синдром делеции 22q11.2: симптомы, диагностика, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15(6):529-534 [Namazova-Baranova L.S., Ginter O.V., Polunina T.A., Davydova I.V., Savost'yanov K.V., Pushkov A.A., Zhurkova N.V., Mos'pan T.Ya. Deletion 22q11.2 syndrome: symptoms, diagnosis, treatment. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2016; 15(6):590-595. (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v15i6.1656
2. Разживин С.А., Демьяшкіна М.С., Радаева О.А., Новикова Л.В., Измайлова Э.Э. Синдром Ди Джорджи – сложный клинический диагноз. *Трудный пациент*. 2018; 16(1-2):32-35 [Razzhivin S.A., Demyashkina M.S., Radayeva O.A., Novikova L.V., Izmaylova E.E. Di George Syndrome is a Complex Clinical Diagnosis. *Trudnyy patsiyent*. 2018; 16(1-2):32-35 (in Russ.)]
3. Caroline Y. Kuo, Singer R., Sulagna C.S. Immune and Genetic Features of the Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome). *Current Allergy and Asthma Reports*. 2018; 18:e75. DOI: 10.1007/s11882-018-0823-5
4. Chikkabyrappa S., Mahadevaiah G., Buddhe S., Alsaied T., Tretter J. Common Arterial Trunk: Physiology, Imaging, and Management. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018; 29:e1089253218821382. DOI: 10.1177/1089253218821382
5. Morrow B.E., McDonald-McGinn D.M., Emanuel B.S., Vermeesch J.R., Scambler P.J. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018; 176(10):2070-2081. DOI: 10.1002/ajmg.a.40504
6. Rayannavar A., Levitt Katz L.E., Crowley T.B., Lesig M., Grand K., Goldmuntz E., Zackai E.H., McDonald-McGinn D.M. Association of hypocalcemia with congenital heart disease in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018; 176(10):2099-2103. DOI: 10.1002/ajmg.a.40495
7. Sullivan K.E. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Immunology Review*. 2019; 287(1):186-201. DOI: 10.1111/imr.12701

Поступила в редакцию 01.03.2019

Подписана в печать 19.09.2019

Для цитирования: Ворвуль А.О., Кривдина Н.Д., Хмелевская И.Г., Матвиенко Е.В. Врожденный порок сердца при синдроме микроделеции 22 хромосомы: клиническое наблюдение. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; (3):41–45. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/06.

CONGENITAL HEART DISEASE IN CHROMOSOME 22 MICRODELETION SYNDROME: CLINICAL OBSERVATION

© Vorvul' A.O., Krivdina N.D., Khmelevskaya I.G., Matviyenko E.V.

Kursk State Medical University (KSMU)

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

The chromosome 22q11.2 deletion (DiGeorge Syndrome) is a set of morphological, immunological and neurological changes that are a consequence of 22q11.2 deletion. In a typical case, this pathology is a triad of symptoms, including: congenital heart disease, hypoplasia or aplasia of the thymus gland and hypocalcemia which is a consequence of hypoplasia of the parathyroid gland. DiGeorge syndrome is variable in its manifestations and the degree of its severity, which explains the fact that this syndrome has many names, the most famous of which are Sprintzen syndrome, Kyler's syndrome, facial and conotruncal abnormalities. The article describes a clinical case of congenital heart disease in a child of 8 months, who was diagnosed with 22 chromosome microdeletion syndrome, its main clinical manifestations, features of diagnosis and treatment methods. The tactics of managing a patient with DiGeorge syndrome should meet the standards and be focused not only on surgical elimination of the defect from the heart, but also on therapy aimed at timely stabilization of the immune response, prevention of repeated infectious diseases which contributes to the favorable course of the disease and determines a successful prognosis in the future.

Keywords: DiGeorge syndrome; 22q11.2 deletion; congenital heart disease; children; chromosomal abnormalities.

Vorvul' Anton O. – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1529-6014. E-mail: vorvul1996@mail.ru (correspondence author)

Krivdina Nina D. – Assistant of Department of Pediatrics, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: dvoinyh.nina@yandex.ru

Khmelevskaya Irina G. – DM, Professor, Head of Department of Pediatrics, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9159-5702. E-mail: khmig@yandex.ru

Matviyenko Elena V. – PhD in Medicine, Assistant of Department of Pediatrics, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: tabletka-2013@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

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

AUTHORS CONTRIBUTION

Vorvul A.O. – data analysis and interpretation, Krivdina N.D., Matvienko E.V. – substantiation of the article and verification of critical intellectual content, Khmelevskaya I.G. – final approval for the article publication.

SOURCE OF FINANCING

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

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The legal representative (mother) of the patient in question has signed an informed consent to publish the results of the examination and treatment.

Received 01.03.2019

Accepted 19.09.2019

For citation: Vorvul' A.O., Krivdina N.D., Khmelevskaya I.G., Matviyenko E.V. Congenital heart disease in chromosome 22 micro-deletion syndrome: clinical observation. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(3):41–45. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/06.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО ПОДНИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО ДОСТУПА ДЛЯ ВСКРЫТИЯ И ДРЕНИРОВАНИЯ ОДОНТОГЕННЫХ ФЛЕГМОН ДНА ПОЛОСТИ РТА

© Щенин А.В.¹, Громов А.Л.¹, Иванов С.В.¹, Губин М.А.², Артюшкова Е.Б.¹

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

² Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко (ВГМУ)

Россия, 394036, Воронежская обл., г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

Цель: обоснование применения модифицированного поднижнечелюстного доступа для хирургического лечения одонтогенных флегмон дна полости рта.

Материалы и методы. В исследовании, носившем проспективный характер, участвовали 62 человека. Основная группа: 30 пациентов, средний возраст $46,8 \pm 11,8$ года, мужчин – 16 (53,3%), женщин – 14 (46,7%), у которых применен модифицированный способ оперативного лечения одонтогенных флегмон дна полости рта с частичным рассечением подъязычно-подчелюстного мешка, заявка на изобретение № 2019118924, приоритет от 17.06.2019. Группа сравнения: 32 пациента, средний возраст $48,0 \pm 11,8$ года, мужчин – 17 (53,1%), женщин – 15 (46,9%), прооперированных с использованием стандартного поднижнечелюстного доступа. Основная группа и группа сравнения сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$), характеру фоновой патологии, используемой антибактериальной терапии.

Результаты. Модифицированный доступ позволяет сократить сроки очищения послеоперационной раны с $5,9 \pm 1,9$ суток в группе сравнения, до $4,5 \pm 1,1$ суток в основной группе ($p < 0,05$); появления грануляционной ткани с $5,1 \pm 2,0$ суток в группе сравнения, до $3,7 \pm 1,0$ суток в основной группе ($p < 0,05$); наложения вторичного шва с $7,0 \pm 2,2$ суток в группе сравнения, до $5,8 \pm 1,2$ суток в основной группе ($p < 0,05$). Различий в длительности госпитализации (основная группа $8,2 \pm 0,9$ суток, группа сравнения $9,0 \pm 2,1$ суток, $p > 0,05$), и распространении инфекционного процесса на соседние пространства (в основной группе в 1 случае, в группе сравнения в 3 случаях, $p > 0,05$) не получено.

Заключение. Модифицированный способ лечения флегмон дна полости рта позволяет сократить сроки очищения послеоперационной раны, ускорить появление грануляционной ткани и наложение вторичных швов.

Ключевые слова: флегмона; челюстно-лицевая область; поднижнечелюстной доступ; одонтогенная инфекция; местная форма инфекции.

Щенин Андрей Валентинович – очный аспирант кафедры хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-9746-7146. E-mail: schenin-92@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Громов Александр Леонидович – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-4728-6451. E-mail: gromov.alexandr2011@yandex.ru

Иванов Сергей Викторович – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2828-7424. E-mail: IvanovSV@kursksmu.net

Губин Михаил Аркадиевич – д-р мед. наук, профессор кафедры стоматологии, ВГМУ, г. Воронеж. E-mail: natasable@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

Несмотря на свою длительную историю, вопрос лечения одонтогенных флегмон дна полости рта не теряет своей значимости [3]. Связано это со следующими факторами: рост антибиотикорезистентности микроорганизмов из очага гнойно-воспалительного заболевания челюстно-лицевой области (ГВЗ ЧЛО), риск стремительного распространения воспалительного процесса по протяжению с последующим развитием жизнеугрожающих септических состояний, таких как медиастинит [1, 9]. Особенно тяжело гнойно-воспалительный процесс протекает на фоне сопутствующей общесоматической патологии: заболеваний сердечно-сосудистой системы, инсулиннезависимого сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких,

хронической печеночной и почечной недостаточности, метаболического синдрома [2].

Наряду с решением задач по контролю вышеперечисленных факторов, отягощающих течение ГВЗ ЧЛО, остается открытым вопрос о наиболее подходящем способе местного лечения. На настоящий момент времени предлагаются различные подходы к местному лечению воспалительных процессов глубоких клетчаточных пространств шеи и головы. Общепринятое хирургическое лечение включает широкое вскрытие, дренирование инфекционного очага с последующими перевязками и наложением вторичных швов после очищения послеоперационной раны [5, 7]. Другим подходом к решению данной проблемы является дренирование

клетчаточных пространств челюстно-лицевой области через относительно небольшие разрезы с применением эндоскопической хирургической техники и системы закрытого аспирационного дренирования, подразумевающей герметичное ушивание раны на аспирационном дренаже. Такой подход позволяет отказаться от использования вторичного шва, оперативный доступ наименее травматичен, что обуславливает косметичность послеоперационного рубца и укорочение реабилитационного периода [3, 11]. Однако очевидно, что подобный подход применим далеко не во всех клинических ситуациях, так как требует наличия видеоэндоскопической установки в операционной и подготовленного персонала. Наличие же гнилостной анаэробной инфекции при ГВЗ ЧЛО само по себе требует ведения послеоперационных ран у таких пациентов открытым способом, позволяющим лучшим образом осуществить при необходимости ревизию пораженных клетчаточных пространств.

Наряду со сложностью лечения самого гнойно-воспалительного заболевания челюстно-лицевой области, в настоящее время пациенты, поступающие на стационарное лечение в отделения челюстно-лицевой хирургии, предъявляют повышенные требования к косметическим и функциональным характеристикам послеоперационного рубца, его незаметности. По данным некоторых источников, судебные иски пациентов по поводу неудовлетворенности внешним видом рубца могут возникать в 44 из 98 случаев после операций на коже [8]. Этот факт необходимо учитывать при выборе формы линии разреза кожи, его анатомическом расположении и отношении к линиям натяжения растянутой кожи (линиям Лангера) [7].

Целью исследования является обоснование применения модифицированного поднижнечелюстного доступа для хирургического лечения одонтогенных флегмон дна полости рта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для лечения пациентов с ГВЗ ЧЛО предложен модифицированный способ лечения флегмон дна полости рта с частичным рассечением подъязычно-подчелюстного мешка (заявка на изобретение «Способ оперативного лечения одонтогенных флегмон дна полости рта с частичным рассечением подъязычно-подчелюстного мешка» № 2019118924, приоритет от 17.06.2019). В качестве прототипа был использован способ лечения разлитых и гнилостно-некротических флегмон дна полости рта, предложенный А.А. Чучуновым и соавторами [6]:

под общим обезболиванием после двукратной обработки операционного поля проводят воротничкообразный разрез кожи в правой и левой поднижнечелюстных, подподбородочной областях. Рассекают подкожно-жировую клетчатку, подкожную мышцу, поверхностный листок собственной фасции шеи. Путем расслаивания тканей проникают в правое и левое поднижнечелюстные, крыловидно-нижнечелюстные, окологлоточные пространства, к корню языка. После чего проводят рассечение челюстно-подъязычной мышцы на всем протяжении до 47 и 37 зубов справа и слева, и передних брюшек правой и левой двубрюшной мышц. Кроме этого при гнилостно-некротических флегмонах дополнительно пересекают и лигируют правые и левые лицевые артерии и вены с их последующим прошиванием к окружающим тканям, а челюстно-подъязычную мышцу дополнительно рассекают до углов нижней челюсти справа и слева.

На рисунке 1 представлен традиционный поднижнечелюстной доступ к флегмонам дна полости рта. Доступ характеризуется отсутствием рассечения и ревизии подъязычно-подчелюстного мешка по верхнему краю поднижнечелюстной слюнной железы, что создает недостаточно приемлемые условия для дренирования флегмоны.

Предлагаемый нами способ дополнен частичным рассечением подъязычно-подчелюстного мешка [4] с целью оптимизации условий для дренирования флегмоны и скорейшего очищения послеоперационной раны. Описание модифицированного способа лечения флегмон дна полости рта с частичным рассечением подъязычно-подчелюстного мешка: выполняется зигзагообразный, нелинейный разрез кожи с длинами составляющих зигзаг линий около 2 см, расположенных под углом 120° к друг другу и параллельно краю нижней челюсти в правой и левой поднижнечелюстных областях, на 3 см ниже края челюсти с сохранением кожных перемычек между подчелюстными и подподбородочной областями. Волнистая форма послеоперационной раны позволяет придать линиям, составляющим разрез, направления, отличающиеся от направления вектора действующих на рубец растягивающих сил мышц. Кроме того, обозначенное расстояние 3 см между краем нижней челюсти и операционной раной уменьшает вероятность травмы краевой ветви лицевого нерва. После осуществления доступа выполняют частичное рассечение подъязычно-подчелюстного мешка непосредственно в промежутке между подчелюстной слюнной железой и прилежащему к подчелюстной слюнной железе участку тела нижней челюсти,

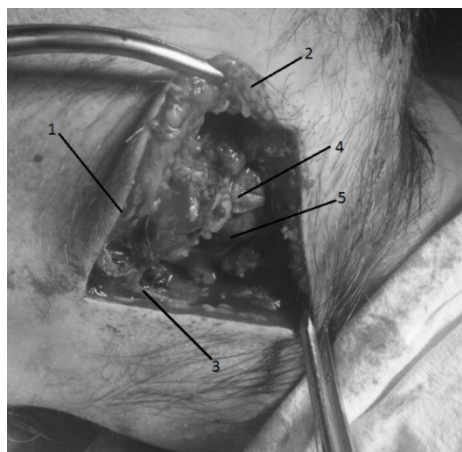


Рис. 1. Традиционный доступ для вскрытия и дренирования флегмоны дна полости рта.

Примечание: 1 – линия разреза кожи; 2 – подкожная жировая клетчатка; 3 – поверхностная фасция шеи, окутывающая подкожную мышцу; 4 – поверхностный листок собственной фасции шеи, расщепление которого образует подъязычно-подчелюстной мешок; 5 – нижний полюс поднижнечелюстной слюнной железы, мешает ревизии пространства между нижней челюстью и поднижнечелюстной слюнной железой.

Fig. 1. Traditional approach for incision and drainage of odontogenic infection of the floor of the mouth.

Note: 1 – skin incision line; 2 – subcutaneous fat; 3 – superficial fascia of the neck enveloping the platysma muscle; 4 – superficial sheet of the neck fascia, the cleavage of which forms the sublingual-submandibular sac; 5 – the lower pole of the submandibular salivary gland, that interferes with the complete revision of the space between the mandible and the submandibular salivary gland.

на протяжении 3 см. Через данный разрез раздвигают волокна челюстно-подъязычной мышцы, осуществляя тем самым доступ к клетчаточным пространствам дна полости рта, дополнительно осуществляется дренирование книзу и кзади от слюнной железы. Выполняется пальцевая ревизия перечисленных клетчаточных пространств. Послеоперационная рана обильно промывается водными растворами местных антисептиков (перекись водорода 3%, хлоргексидин 0,05%), дренируется двухпросветными силиконовыми трубками, накладывается рыхлая марлевая асептическая повязка с растворами антисептиков либо малевая повязка.

Преимуществом предлагаемого метода является то, что подъязычно-подчелюстной мешок рассекается непосредственно в промежутке между нижним краем нижней челюсти и поднижнечелюстной слюнной железой. Данный прием обеспечивает кратчайший доступ к скоплению экссудата, которое при инфекционном процессе одонтогенной этиологии локализуется в непосредственной близости к нижней челюсти. Следовательно, при уменьшении глубины операционного доступа улучшаются условия для дренирования очага одонтогенной инфекции. Немаловажным положительным моментом предложенного доступа является то, что практически всегда оперативное вмешательство осуществляется под местной анестезией.

Исследование носит проспективный характер. Отобрано 62 пациента, находившихся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии БМУ «Курская областная

клиническая больница» по поводу ГВЗ ЧЛЮ с апреля 2018 г. по август 2019 г. Для оценки тяжести состояния пациентов применялась балльная шкала qSOFA, включающая оценку трех показателей организма, дающих в сумме 3 балла: систолическое артериальное давление ≤ 100 мм рт. ст. – 1 балл, частота дыхательных движений ≥ 22 в минуту – 1 балл, угнетение сознания ниже 14 баллов по шкале комы Глазго – 1 балл. В соответствии с положениями соглашения Сепсис-3, пациенты, имеющие ≥ 2 балла по данной шкале, с большей вероятностью будут иметь септический процесс и более длительное время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии в процессе лечения [10].

Критерии включения: местная форма одонтогенной гнойной инфекции (отсутствие органной недостаточности); флегмона в пределах 1-4 клетчаточных пространств; qSOFA < 2 баллов.

Критерии исключения: сепсис (органная недостаточность); распространенная флегмона с вовлечением более 4 клетчаточных пространств; флегмона шеи, медиастинит; декомпенсированная фоновая патология, qSOFA ≥ 2 балла.

Для статистической обработки полученных данных были использованы: t-критерий Стьюдента для двух независимых переменных, точный двусторонний критерий Фишера Р для таблиц сопряженности. Сравнимые группы имели нормальное распределение. Статистический анализ данных выполнялся в приложении STATISTICA 10 для персонального компьютера с операционной системой Windows 7.

Пациенты были разделены на 2 группы: основную и сравнения. Разработанный нами доступ был применен у 30 пациентов, которые составили основную группу. Средний возраст ($M \pm s$) – $46,9 \pm 11,8$ лет, мужчин – 16 (53,3%), женщин – 14 (46,7%).

Основная и группа сравнения не различались по среднему количеству вовлеченных в воспалительный процесс пространств. В группе сравнения количество пораженных пространств составило в среднем $2,2 \pm 1,0$, в основной группе – $2,0 \pm 0,9$. Различия не были статистически достоверными ($p > 0,05$).

Группа сравнения – 32 пациента, получавшие лечение по традиционной схеме с дренированием флегмон дна полости рта через стандартный поднижнечелюстной доступ. Пациенты были отобраны для исследования в случайном порядке, с целью обеспечения адекватного объема выборки и разделения на группы в зависимости от применяемого способа лечения: модифицированный или традиционный. Средний возраст – $48,0 \pm 11,8$ года, мужчин – 17 (53,1%), женщин – 15 (46,9%).

В основной группе фоновая патология представлена заболеваниями сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца) у 13 (43,3%) пациентов, заболеваниями дыхательной системы (хронический бронхит, хронический тонзиллит) у 4 (13,3%) пациентов, заболеваниями эндокринной системы (сахарный диабет 2 типа) у 4 (13,3%) пациентов, заболеваниями пищеварительной системы (язвенная болезнь желудка, хронический гастрит) у 6 (20,0%) пациентов. Хроническая алкогольная интоксикация была выявлена у 2 (6,7%), отсутствие хронических системных заболеваний у 8 (26,7%) пациентов основной группы.

В группе сравнения фоновая патология представлена заболеваниями сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца) у 15 (46,9%) пациентов, заболеваниями дыхательной системы (хронический бронхит, хронический тонзиллит) у 3 (9,4%) пациентов, заболеваниями эндокринной системы (сахарный диабет 2 типа) у 6 (18,8%) пациентов, заболеваниями пищеварительной системы (язвенная болезнь желудка, хронический гастрит) у 4 (12,5%) пациентов. Хроническая алкогольная интоксикация была выявлена у 2 (6,7%), отсутствие хронических системных заболеваний у 9 (28,1%) пациентов основной группы.

Основная группа и группа сравнения сопоставимы по возрасту и полу, фактору наличия и характеру фоновой патологии ($p > 0,05$).

Пациентам обеих групп при поступлении в отделение челюстно-лицевой хирургии назначалась двухкомпонентная парентеральная антибактериальная терапия антибиотиками группы аминогликозидов (амикацин) и группы цефалоспоринов третьего поколения (цефтриаксон или цефотаксим).

Оперативный доступ у пациентов обеих групп ограничивался созданием разреза в поднижнечелюстной области, соответствующей стороне локализации воспалительного процесса, на всю длину воспалительного инфильтрата, что составляло от 5,0 до 15,0 сантиметров. В случае вовлечения в воспалительный процесс клетчаточных пространств дна полости рта с обеих сторон, разрезы для вскрытия и дренирования флегмоны располагались в левой и правой поднижнечелюстных областях с оставлением кожной перемычки в подподбородочной области.

При оперативном вмешательстве и последующих перевязках обработка послеоперационной раны осуществлялась водным раствором перекиси водорода 3%, вносимым в рану на марлевых салфетках и тупферах, пульсирующей струей водного раствора хлоргексидина биглюконата 0,05%.

После осуществления одного из вышеописанных способов вскрытия и дренирования очага ГВЗ ЧЛЮ выполнялась установка двухпросветных перфорированных силиконовых дренажей с диаметром от 9 до 11 мм, по одному в каждое вскрытое клетчаточное пространство, до 4 штук в общей сложности. Дренажи фиксировались узловатыми швами из нерезорбируемого шовного материала лавсан номер 3/0 к краю кожного разреза. Раневая полость после оперативного вмешательства рыхло тампонировалась марлевыми салфетками, пропитанными водным раствором натрия хлорида 10%. Смена салфеток с указанным осмотически активным раствором выполнялась до прекращения поступления раневого отделяемого. С целью ускорения отторжения очагов некротизированных тканей в основной группе и группе сравнения в рану вводились салфетки, пропитанные раствором ферментного препарата хемотрипсин.

Вывод об окончательном очищении послеоперационной раны от экссудата и некротически измененных тканей, о ее переходе в стадию пролиферации в обеих группах делался на основании внешнего вида грануляционной ткани. Жизнеспособная грануляционная ткань должна покрывать равномерно всю раневую поверхность, при туалете раны активно кровоточить. Сами грануляции характеризуются сочным красным цветом, без налета некротических тканей, что продемонстрировано на рисунке 2.

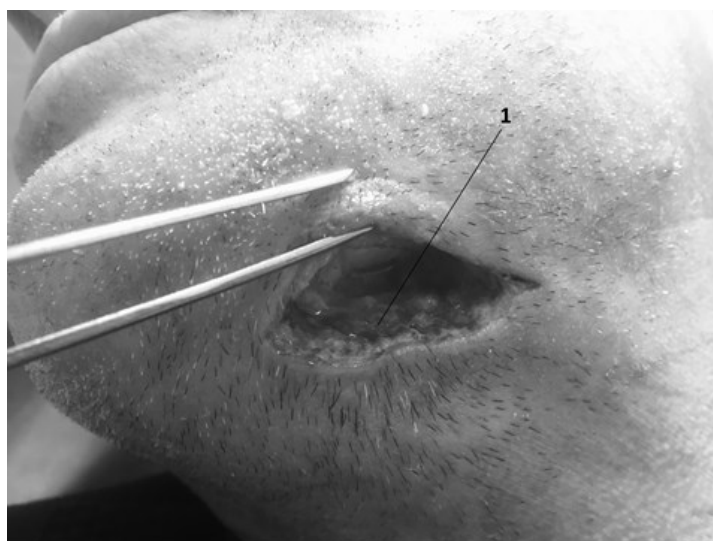


Рис. 2. Вид гранулирующей послеоперационной раны.

Примечание: 1 – жизнеспособная грануляционная ткань, равномерно покрывающая раневую поверхность и активно кровоточащая при смене повязки.

Fig. 2. Appearance of granulating postsurgical wound.

Note: 1 – viable granulation tissue which is widely covering the wound surface and actively bleeding when changing the bandage.

Таблица 1

Table 1

Результаты использования модифицированного поднижнечелюстного доступа для лечения одонтогенных флегмон дна полости рта

Results of the use of the modified submandibular approach for treating odontogenic infection of the floor of the mouth

Критерии оценки Assessment criteria	Группы пациентов Group of patients	
	Основная Main (n = 30)	Сравнения Comparison (n = 32)
Продолжительность госпитализации, сутки Duration of hospital stay, day	8.2±0.9	9.0±2.1
Вовлечение в воспалительный процесс соседних клетчаточных пространств, количество случаев Involvement in the inflammatory process of adjacent cellular spaces, the number of cases	1	3
Сроки очищения послеоперационной раны, сутки Time of postoperative wound purification, day	4.5±1.1*	5.9±1.9
Сроки появления грануляций, сутки Time of the granular tissue growing, day	3.7±1.0*	5.1±2.0
Сроки наложения вторичных швов, сутки Time of secondary sutures application, day	5.8±1.2*	7.0±2.2

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы, n – количество пациентов, включенных в группу.

Note: * $p < 0.05$ – the differences are statistically significant, n – number of patients included in the group.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Разница в продолжительности госпитализации пациентов основной группы и группы

сравнения составила около 1 суток, что не является статистически значимым различием ($p > 0,05$). Однако имеется тенденция к уменьшению сроков стационарного лечения пациентов, прооперированных модифицированным методом ($p = 0,06$).

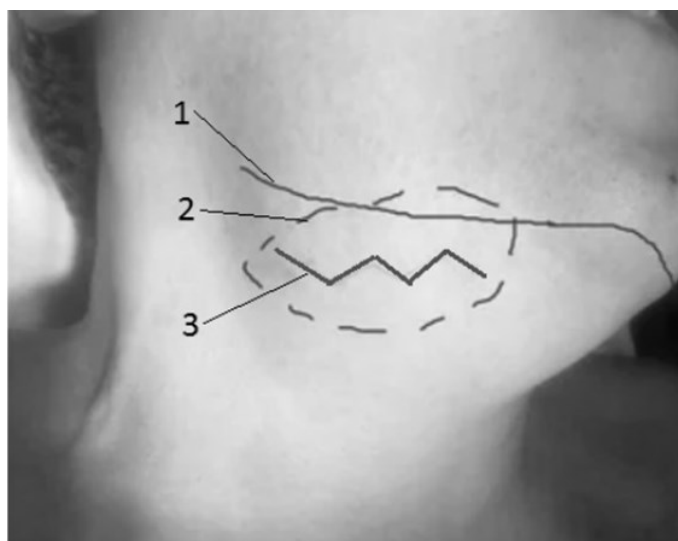


Рис. 3. Модифицированный доступ для вскрытия и дренирования флегмоны дна полости рта.

Примечание: предоперационная разметка: 1 – проекция нижнего края нижней челюсти; 2 – границы воспалительного инфильтрата; 3 – линия зигзагообразного разреза кожи по типу «ломаной линии».

Fig. 3. Modified submandibular approach for incision and drainage of odontogenic infection of the floor of the mouth.

Note: preoperative marking: 1 – a projection of the lower edge of the mandible; 2 – borders of the inflammatory infiltrate; 3 – a line of the Z-like incision of the skin by "broken line"- type.

Также не выявлено влияния модифицированного доступа на распространение гнойно-воспалительного процесса ($p > 0,05$).

Однако стоит сказать, что предлагаемый нами способ повлиял на такие немаловажные показатели лечения, как сроки очищения послеоперационной раны и появления грануляций, сроки наложения вторичного шва.

Применение модифицированного доступа позволило уменьшить сроки длительности очищения послеоперационной раны от гноя и некротических тканей в среднем на 1,4 суток в основной группе, значения статистически достоверны ($p < 0,05$).

Первые признаки появления грануляционной ткани в послеоперационной ране наблюдались на $3,7 \pm 1,0$ сутки в основной группе, что раньше в среднем на 1,4 суток при сопоставлении с группой сравнения, достоверно при этом отличаясь ($p < 0,05$).

Применение модифицированного доступа позволило сократить срок наложения вторичного шва на послеоперационную рану в основной группе по сравнению с контрольной группой в среднем на 1,2 суток. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Клинический случай, представленный ниже, демонстрирует преимущества предложенного нами способа.

Пациент Ш., 39 лет, госпитализирован в отделение челюстно-лицевой хирургии Курской областной клинической больницы в экстренном порядке 27.02.2019 с диагнозом: Одонтогенная флегмона крыловидно-челюстного, под-

нижнечелюстного, окологлоточного пространств справа от зуба 48. При поступлении предъявлял жалобы на повышение температуры тела, боль при накусывании на «зуб мудрости» на нижней челюсти справа, затруднение глотания и открывания рта, появившиеся 3 дня назад. Показатели жизненно важных систем органов при поступлении в стационар: артериальное давление 140/90 мм рт. ст., частота пульса 78 ударов в минуту, частота дыхания 18 в минуту. Сознание ясное, по шкале комы Глазго 15 баллов. 0 баллов по шкале qSOFA. Status localis: конфигурация лица изменена за счет умеренно выраженного, напряженного, резко болезненного при пальпации отека правой поднижнечелюстной области, ограничение открывания рта до 1 см. В полости рта: язык обложен налетом, гигиена полости рта неудовлетворительная. Зуб 48 – коронка зуба значительно разрушена кариозным процессом, перкуссия зуба резко болезненная. Крыловидно-челюстная складка справа резко гиперемирована, при пальпации резко болезненная. Выполнен необходимый минимум дополнительных исследований. Лабораторные показатели при поступлении: клинический анализ крови – эритроциты $4,86 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 151 г/л, тромбоциты $120 \cdot 10^9/л$, лейкоциты $9,2 \cdot 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов 35 мм/час; биохимический анализ крови – общий белок крови 76,8 г/л, билирубин общий 23,8 мкмоль/л (прямой 10,2 мкмоль/л, непрямой 13,6 мкмоль/л), глюкоза крови 4,1 ммоль/л.

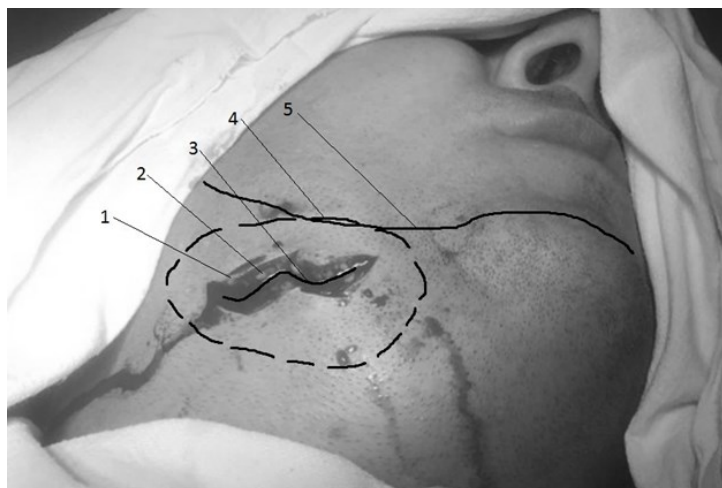


Рис. 4. Модифицированный доступ для вскрытия и дренирования флегмоны дна полости рта.

Примечание: выполненный доступ: 1 – край разреза кожи; 2 – подкожная жировая клетчатка, поверхностная фасция шеи; 3 – подъязычно-поднижнечелюстной мешок в промежутке между нижним краем нижней челюсти и верхним полюсом поднижнечелюстной слюнной железы; 4 – границы воспалительного инфильтрата; 5 – нижний край нижней челюсти.

Fig. 4. Modified submandibular approach for incision and drainage of odontogenic infection of the floor of the mouth.

Note: performed approach: 1 – the edge of the skin incision; 2 – subcutaneous fat, superficial fascia of the neck; 3 – sublingual-submandibular sac between the lower edge of the mandible and the upper pole of the submandibular salivary gland; 4 – the borders of inflammatory infiltration; 5 – the lower edge of the mandible.



Рис. 5. Вид послеоперационной раны на 14 сутки от момента госпитализации.

Примечание: 1 – линия формирующегося послеоперационного рубца.

Fig. 5. Appearance of the postoperative wound on the 14th day from the moment of hospitalization.

Note: 1 – a line of postoperative scar formation.

Принято решение о вскрытии и дренировании флегмоны через модифицированный поднижнечелюстной доступ, удаление причинного зуба 48 под местной анестезией в условиях экстренной операционной. На рисунке 3 продемонстрирована предоперационная разметка.

Во время операции выполнен зигзагообразный разрез кожи по линии разметки, тупым способом расслоена подкожная жировая клет-

чатка, послойно рассечены: подкожная мышца шеи с покрывающим ее листком поверхностной фасции шеи, подъязычно-поднижнечелюстной мешок в промежутке между нижним краем нижней челюсти и верхним полюсом поднижнечелюстной слюнной железы в правой поднижнечелюстной области. Лицевые артерия и вена, краевая ветвь лицевого нерва отведены с массивом мягких тканей вверх и кзади. Через

полученный доступ выполнена пальцевая ревизия, получено жидкое гнойное отделяемое с неприятным запахом из крыловидно-челюстного, поднижнечелюстного, окологлоточного пространств, взято на бактериологический посев. Послеоперационная рана обильно промыта растворами антисептиков, во вскрытые пространства установлены двухпросветные трубчатые дренажи, наложена марлевая повязка с гипертоническим раствором хлорида натрия. Операционный доступ представлен на рисунке 4.

Послеоперационный период протекал без осложнений, выполнялись перевязки с растворами антисептиков, осмотически активных препаратов, двухкомпонентная антибактериальная терапия (растворы антибиотиков амикацин, цефотаксим внутримышечно). Посев раневого отделяемого выявил культуру *Staph. haemolyticus*, чувствительную к назначенным антибиотикам. Рост первых грануляций отмечался к 3 суткам после вскрытия флегмоны, послеоперационная рана полностью очистилась на 4 сутки. Вторичные швы наложены на 6 сутки стационарного лечения. Пациент выписан с улучшением, в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение на 8 сутки после госпитализации.

На рисунке 5 продемонстрирован вид послеоперационной раны перед снятием вторичных швов на 14 сутки от момента госпитализации. Линии формирующегося рубца отличаются от направления вектора действующих на рубец растягивающих сил мышц.

Предлагаемый нами модифицированный способ вскрытия и дренирования флегмон дна полости рта имеет следующие преимущества: достоверно сокращаются сроки очищения послеоперационной раны, что благоприятно сказывается на появлении и росте грануляционной ткани. Эти условия создают предпосылки для скорейшего наложения ранних вторичных швов.

В целом проблема применения модифицированной методики хирургического лечения ГВЗ ЧЛО требует дальнейшего лечения и разработки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Щенин А.В., Громов А.Л. – анализ и интерпретация данных. Иванов С.В. – разработка концепции и дизайна статьи, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации руко-

писи. Губин М.А. – разработка концепции и дизайна статьи, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Артющкова Е.Б. – разработка концепции и дизайна статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования одобрен Региональным этическим комитетом. Протокол заседания Регионального этического комитета № 11 от 10.12.2018. Участники подписывали информированное согласие перед участием в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Афиногенова А.Г., Ворошилова Т.М., Афиногенов Г.Е., Мадай Д.Ю. Оценка эффективности нового ингибитора металло-бета-лактамазы в условиях модельной системы *in vitro*. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 6(4):335-344 [Afinogenova A.G., Voroshilova T.M., Afinogenov G.E., Maday D.Yu. The new metall-beta-lactamase's inhibitor efficacy in a model system *in vitro*. *Infektsiya i immunitet*. 2016; 6(4):335-344 (in Russ.)] DOI: [10.15789/2220-7619-2016-4-335-344](https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-4-335-344)
2. Громов А.Л., Губин М.А., Иванов С.В., Тишков Д.С., Щенин А.В. Дисфункция эндотелия у пациентов с одонтогенными воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. *Институт стоматологии*. 2019; 1(82):90-91 [Gromov A.L., Gubin M.A., Ivanov S.V., Tishkov D.S., Shchenin A.V. Endothelial dysfunction in patients with odontogenic inflammatory diseases of maxillo-facial region. *The Dental Institute*. 2019; 1(82):90-91 (in Russ.)]
3. Лишов Е.В., Харитонов А.А., Путинцев А.М. Особенности хирургического лечения анаэробных инфекций глубоких пространств шеи, осложненных медиастинитом. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(6-112):130-133 [Lishov E.V., Kharitonov A.A., Putintsev A.M. Surgical treatment of anaerobic deep neck infection complicated by mediastinitis. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(6-112):130-133. (in Russ.)] DOI: [10.12737/article_5a0a8b9552aa85.61732968](https://doi.org/10.12737/article_5a0a8b9552aa85.61732968)
4. Лойт А.А., Каюков А.В. *Хирургическая анатомия головы и шеи: краткое руководство*. Санкт-Петербург: Питер, 2002. 224 с. [Loit A.A., Kayukov A.V. *Surgical anatomy of the head and neck: a brief guide*. St. Petersburg: Piter, 2002. 224 p. (in Russ.)]
5. Соловьев М.М., Большаков О.П., Галецкий Д.В. *Гнойно-воспалительные заболевания головы и шеи: Этиология, патогенез, клиника, лечение*. 3-е изд. стереотип. Москва: Умный доктор, 2016. 192 с. [Soloviev M. M., Bolshakov O.P., Galetsky D.V. *Purulent-inflammatory diseases of the head and neck: Etiology,*

- pathogenesis, clinic, treatment*. 3rd ed., stereotyp. Moscow: Umnyy doktor, 2016. 192 p. (in Russ.)]
6. Чукунов А.А., Левенец А.А., Крикун С.В., Николаев О.В., Бобкова О.В., авторы. Красноярская государственная медицинская академия, патентообладатель. *Способ оперативного лечения разлитых и гнилостно-некротических флегмон дна полости рта*. Российская Федерация патент RU 2328230. 10 июля 2008 г. [Chuchunov A.A., Levenets A.A., Krikun S.V., Nikolayev O.V., Bobkova O.V., authors. Krasnoyarsk State Medical Academy, assignee. *Sposob operativnogo lecheniya razlitykh i gnilostno-nekroticheskikh flegmon dna polosti rta*. Russian Federation patent RU 2328230. 2008 July 10 (in Russ.)]
 7. Тайсинг Ю., Реттингер Г., Вернер Й.А., под ред. Хирургия головы и шеи: основные вмешательства. Москва: Лаборатория знаний, 2019. 459 с. [Theissing J., Rettinger G., Wemer J.A., editors. *Head and neck surgery: basic interventions*. Moscow: Laboratoriya znaniy, 2019. 459 p. (in Russ.)]
 8. Arujuna N.R., Brendling L., DeGiovanni C. Dermatology surgery and reconstruction photograph booklet as a tool to improve informed consent before skin surgery. *Dermatol Surg*. 2018; 44(8):1070-1074. DOI: [10.1097/DSS.0000000000001519](https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001519)
 9. Diamantis S., Giannakopoulos H., Chou J., Foote J. Descending necrotizing mediastinitis as a complication of odontogenic infection. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2011; 2:65-67. DOI: [10.1016/j.ijscr.2011.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2011.01.004)
 10. Mervyn S., Clifford S.D., Christopher W.S., Manu S.-H., Djillali A., Michael B., Rinaldo B. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-810. DOI: [10.1001/jama.2016.0287](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287)
 11. Sung Y.H., Hee K.O., Jae Y.R., Jin J.K., Jin Y.C., Hyeon M.K. Closed suction drainage for deep neck infections. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2014; 42:751-756. DOI: [10.1016/j.jcms.2013.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2013.11.006)

Поступила в редакцию 08.07.2019

Подписана в печать 19.09.2019

Для цитирования: Щенин А.В., Громов А.Л., Иванов С.В., Губин М.А., Артюшкова Е.Б. Обоснование применения модифицированного поднижнечелюстного доступа для вскрытия и дренирования одонтогенных флегмон дна полости рта. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; (3):46–55. DOI: [10.21626/vestnik/2019-3/07](https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-3/07).

SUBSTANTIATION FOR USING MODIFIED SUBMANDIBULAR APPROACH FOR INCISION AND DRAINAGE OF ODONTOGENIC INFECTION OF THE MOUTH FLOOR

© Shchenin A.V.¹, Gromov A.L.¹, Ivanov S.V.¹, Gubin M.A.², Artushkova E.B.¹

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

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

² N.N. Burdenko Voronezh State Medical University (VSMU)

10, Studencheskaya St., Voronezh, Voronezh region, 394036, Russian Federation

Objective: substantiation for the use of modified submandibular approach for treating odontogenic infection of the mouth floor.

Materials and methods. 62 patients were involved in this prospective study. The main group consisted of 30 patients with mean age 46.8±11.8, 16 men (53.3%), 14 women (46.7%). Patients were treated with the modified submandibular approach with partial incision of the mandibulohyoid sac; the application for invention No. 2019118924, priority of 17.06.2019. The comparison group consisted of 32 patients with mean age 48.0±11.8, 17 men (53.1%), 15 women (46.9%). Patients were treated with the standard submandibular approach. The main group and the comparison group were comparable in age and sex ($p>0.05$), the background pathology and antibacterial therapy.

Results. The modified approach allows to reduce the time of postoperative surgical site purification from 5.9±1.9 days in the comparison group, in the main group up to 4.5±1.1 days ($p<0.05$); granulation tissue from 5.1±2.0 days in the comparison group, in the main group up to 3.7±1.0 days ($p<0.05$); secondary suture application from 7.0±2.2 days in the comparison group, in the main group up to 5.8±1.2 days ($p<0.05$). There were no differences in the average bed days (the main group – 8.2±0.9 days, the comparison group – 9.0±2.1 days, $p>0.05$) and the spread of the infection to adjacent organs (1 case in the main group, 3 cases in the comparison group, $p>0.05$).

Conclusion. The modified method of treating odontogenic infection allows reducing the time of postoperative wound purification, and facilitating the appearance of granulation tissue and application of sutures.

Keywords: phlegmon; maxillofacial area; submandibular approach; odontogenic infection; local form of infection.

Shchenin Andrei V. – Post-Graduate Student of Department of Surgical Diseases N 1, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9746-7146. E-mail: schenin-92@mail.ru (correspondence author)

Gromov Aleksandr L. – PhD in Medicine, Associate Professor of Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4728-6451. E-mail: gromov.alexandr2011@yandex.ru

Ivanov Sergey V. – DM, Professor, Head of Department of Surgical Diseases N 1, KSMU, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2828-7424. E-mail: IvanovSV@kursksmu.net

Gubin Mikhail A. – DM, Professor, Professor of the Department of Dentistry, VSMU, Voronezh, Russian Federation. E-mail: natasable@yandex.ru

Artyushkova Elena B. – Doctor of Biology, Professor of Department of Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3777-6622. E-mail: eartyushkova@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 research protocol has been approved by the Regional ethics committee protocol no. 11 of the session of the Regional

ethics committee of 10.12.2018. Participants of the study have signed the informed consent before being enrolled in the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Shchenin A.V., Gromov A.L. – data analysis and interpretation. Ivanov S.V. – development of the concept and design of the article, substantiation of the article and verification of critical intellectual content, final approval for the article publication. Gubin M.A. – development of the concept and design of the article, substantiation of the article and verification of critical intellectual content. Artushkova E.B. – development of the concept and design of the article.

Received 08.07.2019

Accepted 19.09.2019

For citation: Shchenin A.V., Gromov A.L., Ivanov S.V., Gubin M.A., Artushkova E.B. Substantiation for using modified submandibular approach for incision and drainage of odontogenic infection of the mouth floor. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; (3):46–55. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/07.

ВЛИЯНИЕ СПОСОБА АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ НА ПОСЛЕДУЮЩЕЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ

© Суковатых Б.С., Назаренко П.М., Григорьев Н.Н., Суковатых М.Б., Горпинич А.Б., Полянский Д.В., Мишустин В.Н.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

Цель работы: сравнить динамику показателей качества жизни больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после аортокоронарного шунтирования (АКШ) на работающем сердце и с применением искусственного кровообращения (ИК) и на этой основе определить наиболее оптимальный выбор операции в зависимости от прогнозируемой длительности жизни больного.

Материалы и методы. Изучено качество жизни 40 пациентов после аортокоронарного шунтирования. Пациенты были разделены на 2 группы по 20 человек в каждой. В первой группе операции проводились на работающем сердце, а во второй – с применением искусственного кровообращения. Качество жизни больных до и после операции через 6 и 12 месяцев изучено с помощью опросника SF-36.

Результаты. У больных перед операцией физический компонент здоровья снижен на $23,6 \pm 3,3$, а психологический – на $10,2 \pm 3,1$ по сравнению со здоровой популяцией жителей России ($p < 0,05$). Через 6 месяцев после операции в первой группе показатель физического здоровья увеличился на $5,7 \pm 1,0$, а во второй группе – на $4,9 \pm 0,7$, а психологический компонент соответственно на $2,0 \pm 0,4$ и $1,8 \pm 0,4$ ($p > 0,05$). Через 12 месяцев после операции во второй группе показатели физического компонента здоровья превышали соответствующий показатель в первой группе на $4,9 \pm 0,1$, а психологический – на $3,4 \pm 0,7$ ($p < 0,05$).

Заключение. Операции на работающем сердце возможно проводить у пациентов с короткой прогнозируемой продолжительностью жизни при фракции выброса левого желудочка менее 40%.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; многососудистое поражение коронарных артерий; аортокоронарное шунтирование; работающее сердце; искусственное кровообращение; качество жизни.

Суковатых Борис Семенович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-2197-8756. E-mail: sukovatykhbs@kursksmu.net (автор, ответственный за переписку)

Назаренко Петр Михайлович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-4961-1382. E-mail: nazarenkopm@kursksmu.net

Григорьев Николай Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней ФПО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-4102-1516. E-mail: grigorevnn@kursksmu.net

Суковатых Михаил Борисович – канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-1907-4395. E-mail: sukovatykhmb@kursksmu.net

Горпинич Александр Борисович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии, КГМУ, г. Курск. E-mail: doc.goralex@mail.ru

Полянский Дмитрий Владимирович – ординатор кафедры общей хирургии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3077-8801. E-mail: polyanskydmitriy@yandex.ru

Мишустин Владимир Николаевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней ФПО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-4104-5681. E-mail: vladimirshf2011@yandex.ru

Нет ни одной страны в мире, в которой болезни системы кровообращения не стояли бы на первом месте по причинам смертности населения. В России от этих заболеваний ежегодно умирают около 860 тыс. человек [3]. На первом месте среди сердечно-сосудистой патологии по заболеваемости, срокам утраты трудоспособности и смертности, как в России, так и в США, находится ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2]. На начало 2019 г. базовое значение показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 587,6 на 100 тыс населения России. Национальный проект «Здравоохранение» предусматривает меры по снижению этого показателя к 2024 г. до 450,0, т.е. в 1,3 раза.

Для реваскуляризации миокарда применяют медикаментозное лечение, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ). До настоящего времени при многих клинических ситуациях нет четких доказательств преимущества того или иного способа реваскуляризации миокарда [1]. Нерешенной проблемой является лечение пациентов с множественными атеросклеротическими поражениями коронарных артерий [7, 8]. Существуют два подхода к хирургическому лечению: АКШ с применением искусственного кровообращения (ИК) и АКШ на работающем сердце. Предметом дискуссии является выбор методики хирургической реваскуляризации миокарда. АКШ с применением ИК

бесспорно является более травматической операцией, чем операция на работающем сердце. АКШ на работающем сердце хотя и позволяет избежать негативного влияния ИК, но в техническом плане является более сложной, но менее травматичной операцией. Летальность после этих операций в ближайшем послеоперационном периоде оказалась одинаковой и колебалась от 3% до 3,5% [6, 9, 10].

При изучении выживаемости больных в отдаленном периоде после АКШ на работающем сердце и после традиционного АКШ также не установлено существенных различий. Однако было подчеркнуто, что при выборе способа операции необходимо учитывать тяжесть сопутствующей соматической патологии и диффузность поражения коронарного русла [5, 11, 12].

Качество жизни (КЖ) пациентов является одним из основных показателей, характеризующих эффективность проведенного лечения. В России многие хирурги скептически относятся к оценке результатов лечения по качеству жизни больных, считая его субъективным показателем, зависящим от оценки самого больного влияния операции на его последующую жизнь. Предпочтение отдается объективным результатам инструментального обследования сердечно-сосудистой системы пациента. Вместе с тем во всех сферах жизнедеятельности человека качество оказанной ему услуги определяет сам человек, получивший ее, а не тот, который ее предоставил. В литературе отсутствуют сведения о сравнительном изучении качества жизни больных, перенесших операции с применением ИК и на работающем сердце. Определение различий в качестве жизни больных, в зависимости от способа АКШ, позволит целенаправленно определять выбор операции исходя из прогнозируемой продолжительности жизни больного. Чем короче продолжительность, тем менее травматичной должна быть операция. По данным Фремингемского исследования, одним из основных факторов определения продолжительности жизни больного с ИБС является фракция выброса левого желудочка, критический показатель которого – 40%. [4] В России представлено несколько десятков опросников качества жизни больных, адаптированных к определенным соматическим заболеваниям. С нашей точки зрения, для этих целей лучше использовать опросник, который нашел наибольшее распространение в мировой практике.

Цель исследования: сравнить динамику показателей качества жизни больных ИБС после АКШ на работающем сердце и с применением ИК и на этой основе определить наиболее опти-

мальный выбор операции в зависимости от прогнозируемой длительности жизни больного.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено изучение качества жизни 40 пациентов, поровну мужчин и женщин, среднего и пожилого возраста, страдающих ИБС, которым было проведено АКШ в ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова». Критерии включения: информированное согласие пациента; стабильная и нестабильная стенокардия, рефрактерная к медикаментозной терапии и ухудшающая качество жизни больных; множественное атеросклеротическое поражение проксимальных отделов коронарных артерий с суммарным стенозом 70% и более просвета; острая ишемия или нестабильность гемодинамики после неудачной попытки ангиопластики или стентирования с развивающимся инфарктом миокарда в течение 4-6 часов от начала грудной боли. Критерии исключения: острый период нарушения мозгового кровообращения; анемии различного генеза; злокачественная неконтролируемая артериальная гипертензия; инфекционные заболевания; тяжелые соматические заболевания в терминальных стадиях.

Выделены две равных группы по 20 человек в каждой, сопоставимые по половозрастному составу, степени поражения коронарных артерий, функциональному состоянию миокарда. Больным в первой группе выполнено АКШ на работающем сердце, а во второй – АКШ с применением ИК. В качестве контроля использовали показатели КЖ 20 здоровых лиц, не страдающих ИБС. Изучение параметров качества жизни больных проводилось через 6 и 12 месяцев после операции с помощью опросника SF-36. Опросник состоит из восьми шкал. Первые четыре шкалы отражают физический статус больного, а вторые четыре – психологический статус. На основании этих шкал формируются два объединенных показателя: физический и психологический компоненты здоровья. Этот опросник наиболее часто применяется во всем мире для оценки КЖ.

Количественные результаты исследования обрабатывали статистически с использованием аналитического пакета приложения ExcelOffice 2010. Проверку на нормальность распределения проводили по способу Шапиро-Уилка. При нормальном распределении статистическую значимость различий осуществляли с помощью критерия Стьюдента. Полученные данные представлены в виде $M \pm m$. Различия считали статистически достоверными при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели качества жизни больных контрольной и исследуемых групп до операции представлены в таблице 1.

При сравнении показателей КЖ больных, страдающих ИБС, с показателями людей того же возраста и пола, но не имеющих проблем с состоянием сердечно-сосудистой системы, установлены достоверные различия по всем показателям. ИБС негативно влияет как на физический, так и на психологический статус человека. Больные снижают в 1,5 раза интенсивность профессиональной и непрофессиональной деятельности, болевые ощущения возрастают при нагрузке в 1,6 раза, а общее состояние здоровья уменьшается в 1,4 раза. Жизненная активность падает в 1,15 раза, социальное функционирование – в 1,14 раза, эмоциональное функционирование – в 1,2 раза, психическое здоровье – в 1,1 раза. Физический компонент здоровья перед операцией снижается на $23,6 \pm 3,3$, а психологический – на $10,2 \pm 3,1$ балла.

Динамика показателей качества жизни через 6 месяцев после операции представлена в таблице 2.

Через 6 месяцев после операции у больных в первой группе динамика показателей качества жизни была следующей: первый показатель возрос на 5,2%, второй и третий – на 5,4%, четвертый – на 1,7%, пятый – на 5,8%, шестой – на 0,5%, седьмой – на 0,8%, восьмой – на 1,4%, девятый – на 5,7%, а десятый – на 2,0%. Во второй группе показатели возросли следующим образом: первый показатель – на 4,9%, второй – на 5,1%, третий – на 4,7%, четвертый – на 2,9%, пятый – на 6,1%, шестой – на 1,1%, седьмой – на 0,6%, восьмой – на 0,8%, девятый – на 4,9%, а десятый – на 1,8%.

Достоверные различия по сравнению с дооперационными выявлены как в первой, так и во второй группе по следующим шкалам: физическое функционирование, ролевой фактор, фактор боли и жизненная активность. Из них первые три фактора характеризуют физический компонент здоровья, который оказался достоверно выше по сравнению с дооперационным в обеих группах больных ($p < 0.05$). Факторы качества жизни, характеризующие психологическое здоровье, за исключением жизненной активности, достоверно не изменились ($p > 0.05$).

Таблица 1
Table 1

Качество жизни больных до оперативного лечения
Patients' quality of life before surgical treatment

№	Показатели Items	Контрольная группа Control group (n=20)	1 группа 1 st group (n=20)	2 группа 2 nd group (n=20)
1	Физическое функционирование Physical functioning	69.2±7.4	44.6±1.9*	45.2±3.2*
2	Ролевое физическое функционирование Role physical functioning	64.4±8.2	43.4±2.6*	42.8±3.1*
3	Физическая боль Bodily pain	70.8±5.6	44.1±2.2*	43.9±1.6*
4	Общее состояния здоровья General health perceptions	66.2±9.4	48.5±4.6*	46.9±4.2*
5	Жизненная активность Vitality	58.4±4.8	42.6±1.8*	43.1±0.7*
6	Социальное функционирование Social functioning	61.8±6.2	53.3±2.6*	54.1±4.3*
7	Ролевое эмоциональное функционирование Role emotional functioning	62.1±4.9	51.2±5.4*	52.1±3.2*
8	Психическое здоровье Mental health	60.6±7.8	53.4±2.1*	52.8±3.0*
9	Физический компонент здоровья Physical health self-assessment	67.6±6.1	43.8±3.2*	44.2±2.4*
10	Психологический компонент здоровья Mental health self-assessment	60.7±5.4	50.2±2.3*	50.8±1.9*

Примечание: здесь и в таблице 3: * – статистически значимая разница в сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,05$).

Note: here and in table 3: * – statistically accurate difference compared with control group ($p \leq 0.05$).

Таблица 2
Table 2

Динамика качества жизни через 6 месяцев после операции
Patients' quality of life 6 months after surgery

№	Показатели Items	1 группа 1 st group (n=20)	2 группа 2 st group (n=20)
1	Физическое функционирование Physical functioning	49.8±2.8	50.1±1.2
2	Роль физическое функционирование Role physical functioning	48.8±2.9	47.9±2.7
3	Физическая боль Bodily pain	49.5±2.6	48.6±1.4
4	Общее состояния здоровья General health perceptions	50.2±2.1	49.8±2.8
5	Жизненная активность Vitality	48.4±1.9	49.2±1.1
6	Социальное функционирование Social functioning	53.8±1.6	55.2±3.8
7	Роль эмоциональное функционирование Role emotional functioning	52.6±2.4	52.9±2.7
8	Психическое здоровье Mental health	54.2±1.6	53.4±1.8
9	Физический компонент здоровья Physical health self-assessment	49.5±2.2	49.1±1.7
10	Психологический компонент здоровья Mental health self-assessment	52.2±1.9	52.6±2.3

Таблица 3
Table 3

Динамика качества жизни через 12 месяцев после операции
Patients' quality of life 12 months after surgery

№	Показатели Items	1 группа 1 st group (n=20)	2 группа 2 st group (n=20)
1	Физическое функционирование Physical functioning	62.2±2.8	67.7±3.1*
2	Роль физическое функционирование Role physical functioning	58.6±2.1	62.4±1.8*
3	Физическая боль Bodily pain	60.4±1.9	66.1±2.4*
4	Общее состояния здоровья General health perceptions	59.3±2.8	61.9±2.6
5	Жизненная активность Vitality	53.1±4.2	56.3±1.9*
6	Социальное функционирование Social functioning	58.4±2.3	60.8±1.2
7	Роль эмоциональное функционирование Role emotional functioning	59.6±1.2	61.1±0.9
8	Психическое здоровье Mental health	57.4±2.3	60.1±0.4*
9	Физический компонент здоровья Physical health self-assessment	59.6±2.4	64.5±2.5*
10	Психологический компонент здоровья Mental health self-assessment	56.1±1.9	59.5±1.2*

При сравнении показателей качества жизни между группами больных достоверных различий не выявлено.

Следовательно, технология проведения АКШ через 6 месяцев после операции существенно не влияет на качество жизни больных. Следует подчеркнуть, что травматичность оперативного лечения значительно удлиняет период реабилитации больных и показатели качества жизни через 6 месяцев после операции остаются достаточно низкими.

Динамика показателей качества жизни через 12 месяцев после операции представлена в таблице 3.

Через 12 месяцев по сравнению с 6-месячным сроком отмечено улучшение качества жизни больных в обеих группах. Так, в первой группе первый показатель увеличился на 16,4%, а во второй группе – на 17,6%, второй показатель соответственно на 9,8% и 14,5%, третий – на 10,9% и 17,5%, четвертый – на 9,1% и 12,1%, пятый – на 4,7% и 7,1%, шестой – на 4,6% и 5,6%, седьмой – на 7,0% и 8,2%, восьмой – на 3,2% и 6,7%, девятый – на 10,1% и 15,4%, десятый – на 3,9% и 6,9%.

Выявлены более высокие показатели КЖ во второй группе по сравнению с первой: физический фактор – на 5,5%; ролевой фактор – на 3,8%; фактор боли – на 5,7%; жизненная активность – на 3,2%, физический компонент здоровья – 4,9%, психологический компонент здоровья – 3,4% ($p < 0,05$). Статистически достоверных различий между остальными показателями не выявлено.

Полученные результаты свидетельствуют, что через год после выполнения операции выбор способа влияет на последующее качество жизни больных.

На этом сроке показатели качества жизни больных после АКШ с применением ИК достоверно выше, чем после АКШ на работающем сердце, что обусловлено более полной реваскуляризацией миокарда. При многососудистом поражении коронарных артерий АКШ, выполненное с применением ИК, позволяет добиться полной реваскуляризации миокарда. Поэтому при отсутствии противопоказаний к применению ИК у больных с низким операционным риском при фракции выброса левого желудочка более 40% следует отдавать предпочтение традиционному аортокоронарному шунтированию. У больных в группе высокого риска выполнение АКШ на работающем сердце позволяет при многососудистом поражении коронарных артерий лишь улучшить кровоснабжение отдельных отделов миокарда, что мало влияет на показатели качества жизни. Поэтому АКШ на работающем сердце следует выполнять у больных с короткой прогнозируемой жизнью, при выраженном поражении восходящей аорты, дисфункции

левого желудочка (фракция выброса менее 40%), почечной, печеночной, дыхательной, церебральной недостаточностью.

Таким образом, качество жизни больных через 1 год после операции на работающем сердце при многососудистых поражениях достоверно ниже, чем после АКШ с применением ИК. Применять традиционное АКШ возможно у пациентов с низким операционным риском, а АКШ на работающем сердце выполнять у больных в группе высокого операционного риска с прогнозируемой короткой продолжительностью жизни.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Авторы подтверждают, что в соответствии с Хельсинкской декларацией соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия. Дизайн исследования одобрен Региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете (Протокол № 5 от 11.05.2015).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Суковатых Б.С. – разработка концепции и дизайна; Назаренко П.М. – анализ литературных данных по теме исследования; Григорьев Н.Н. – анализ полученных результатов исследования; Суковатых М.Б. – написание статьи; Горпинич А.Б. – анализ полученных результатов исследования; Полянский Д.В. – опрос больных по шкале SF-36; Мишустин В.Н. – анализ литературных данных по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Акчурин Р.С., Ширлев А.А., Васильев В.П., Галятдинов Д.М., Власов Э.Е. Современные тенденции в коронарной хирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017; 21(3S):34-44 [Akchurin Renat S., Shiryayev A.A., Vasiliev Vladislav P., Gal'yautdinov D.M., Vlasova E.E. Modern trends in coronary surgery. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya*. 2017; 21(3S):34-44 (in Russ.)] DOI: 10.21688/1681-3472-2017-3S-34-44
2. Бойцов С.А., Зайратьянс О.В., Андреев Е.Н., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 22(6):100-107 [Boytsov S.A., Zayratyants O.V., Andreev E.M., Samorodskaya I.V. Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age

- 50 years and older in Russia and USA. *Russian journal of cardiology*. 2017; 22(6): 100-107 (in Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-100-107
3. Чазова И.Е., Ощепкова И.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. *Вестник Росздрава*. 2015; 5:7-10 [Chazova I.E., Oschepkova E.V. The fight against cardiovascular diseases: problems and solutions at the present stage. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2015; 5:7-10. (in Russ.)]
4. Andersson C., Lin H., Liu C., Levy D., Mitchell G.F., Larson M.G., Vasan R.S. An Integrated Multi-Omics Approach to Identify Genetic Underpinnings of Heart Failure and its Echocardiographic Precursors: The Framingham Heart Study. *Circ Genom Precis Med*. 2019. DOI: 10.1161/CIRCGEN.118.002489
5. Calafiore A.M., Prapas S., Osman A., Di Mauro M. Coronary artery bypass grafting off-pump or on-pump: another brick in the wall. *Ann Transl Med*. 2017; 5(7):168. DOI: 10.21037/atm.2017.03.52
6. Chaudhry U.A., Harling L., Sepehrpour A.H., Stavridis G., Kokotsakis J., Ashrafian H., Athanasiou T. Beating-Heart Versus Conventional On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *Ann Thorac. Surg*. 2015; 100(6):2251-2260. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.05.057
7. Chikwe J., Sun E., Hannan E.L., Itagaki S., Lee T., Adams D.H., Egorova N.N. Outcomes of Second Arterial Conduits in Patients Undergoing Multivessel Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(18):2238-2248. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1043
8. Hayatsu Y., Ruel M., Sun L.Y. Renal insufficiency and severe coronary artery disease: should coronary artery bypass grafting, off-pump coronary artery bypass grafting or percutaneous coronary intervention be performed? *Curr Opin Cardiol*. 2019; 34(6):645-649. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000687
9. Kirmani B.H., Holmes M.V., Muir A.D. Long-term survival and freedom from reintervention after off-pump coronary artery bypass grafting: a propensity-matched study. *Circulation*. 2016; 134(17):1209-1220. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021933
10. Lamy A., Devereaux P.J., Prabhakaran D., Taggart D.P., Hu S., Straka Z., Piegas L.S., Avezum A. et al. Five-year outcomes after offpump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med*. 2016; 375(24):2359-2368. DOI: 10.1056/NEJMoa1601564
11. Reents W., Zacher M., Boergermann J., Kappert U., Hilker M., Färber G., Albert M., Holzhey D. et al. Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting and Stroke-Exploratory Analysis of the GOPCABE Trial and Methodological Considerations. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 66(6):464-469. DOI: 10.1055/s-0038-1636936
12. Tachibana H., Hiraoka A., Saito K., Naito Y., Chikazawa G., Tamura K., Totsugawa T., Yoshitaka H. et al. Incidence and impact of silent brain lesions after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 158(4):978-984. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.09.162

Поступила в редакцию 18.05.2019

Подписана в печать 19.09.2019

Для цитирования: Суковатых Б.С., Назаренко П.М., Григорьев Н.Н., Суковатых М.Б., Горпинич А.Б., Полянский Д.В., Мишустин В.Н. Влияние способа аортокоронарного шунтирования при многососудистом поражении коронарных артерий на последующее качество жизни больных. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; (3):56–62. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/08.

OPTIONS OF THE CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING TYPE IN PATIENTS WITH MULTIVASCULAR CORONARY ARTERY BLOCAGE AND PATIENT'S QUALITY OF LIFE

© Sukovatykh B.S., Nazarenko P.M., Grigorev N.N., Sukovatykh M.B.,
Gorpinich A.B., Polyanskiy D.B., Mishustin V.N.

Kursk State Medical University (KSMU)

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

Objective: the aim of the study is to compare the life quality of patients with ischemic heart disease resulted from multivascular coronary artery blockage after CABG surgery on working heart (off-pump coronary artery bypass) and CABG surgery in the environment of artificial circulation and on this basis to determine the most optimal choice of surgery depending on the projected life expectancy of the patient.

Materials and methods. The life quality of 40 patients with ischemic heart disease who had had CABG surgery was analyzed. All patients were separated into two groups, each consisting of 20 patients. Patients in the first group had CABG surgery on the working heart. The second group of patients had surgery on the arrested heart with artificial circulation. 6 and 12 months after surgery, the life quality of patients was assessed using SF-36 questioner.

Results. In comparison with the healthy population of the Russian Federation, patients' physical functioning and mental health before surgery had been decreased to 23.6 ± 3.3 and to 10.2 ± 3.1 respectively ($p < 0.05$). 6 months after surgery, the physical functioning of the first group patients increased by 5.7 ± 1.0 , whereas in the second group by 4.9 ± 0.7 . Mental health increased by 2.0 ± 0.4 and 1.8 ± 0.4 ($p > 0.05$) respectively. 12 months after surgery patients' physical functioning in the first group was higher by 4.9 ± 0.1 in the second group and mental health by 3.4 ± 0.7 ($p < 0.05$) respectively.

Conclusion. Operations on the working heart should be performed in patients with a short predictable life expectancy with less than 40% ejection fraction of the left ventricular.

Keywords: ischemic heart disease; multivascular coronary artery blockage; CABG; off-pump coronary artery bypass; working heart; artificial circulation; quality of life.

Sukovatykh Boris S. – DM, Professor, Head of Department of General Surgery, KSMU, Kursk. ORCID iD: 0000-0003-2197-8756. E-mail: sukovatykhbs@kursksmu.net (correspondence author)

Nazarenko Petr M. – DM, Professor, Head of Department of Surgical Diseases N 2, KSMU, Kursk. ORCID iD: 0000-0003-4961-1382. E-mail: nazarenkopm@kursksmu.net

Grigorev Nikolay N. – DM, Professor of Department of Surgical Diseases of Post-Graduate Faculty, KSMU, Kursk. ORCID iD: 0000-0002-4102-1516. E-mail: grigorevnn@kursksmu.net

Sukovatykh Mikhail B. – PhD in Medicine, Associate Professor of Department of General Surgery, KSMU, Kursk. ORCID iD: 0000-0003-1907-4395. E-mail: sukovatykhmb@kursksmu.net

Gorpinich Alexander B. – DM, Professor, Professor of Department of General Surgery, KSMU, Kursk. E-mail: doc.goralex@mail.ru

Polyanskiy Dmitry B. – Resident Physician of Department of General Surgery, KSMU, Kursk. ORCID iD: 0000-0003-3077-8801. E-mail: polyanskydmitriy@yandex.ru

Mishustin Vladimir N. – DM, Professor, Professor of Department of Surgical Diseases of Post-Graduate Faculty, KSMU, Kursk. ORCID iD: 0000-0002-4104-5681. E-mail: vladimirshf2011@yandex.ru

CONFLICT OF INTEREST

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

Committee under Kursk state medical university (Protocol No. 5 of 11.05.2015).

SOURCE OF FINANCING

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

AUTHORS CONTRIBUTION

Sukovatykh B.S. – developing the research concept and design; Nazarenko P.M. – analyzing the investigated literature data; Grigorev N.N. – analyzing the investigated obtained data; Sukovatykh M.B. – writing the manuscript; Gorpinich A.B. – analyzing the investigated obtained data; Polyanskiy D.B. – data analysis of SF-36 questionnaire; Mishustin V.N. – analyzing the investigated literature data.

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

Received 18.05.2019

Accepted 19.09.2019

For citation: Sukovatykh B.S., Nazarenko P.M., Grigorev N.N., Sukovatykh M.B., Gorpinich A.B., Polyanskiy D.B., Mishustin V.N. Options of the coronary artery bypass grafting type in patients with multivascular coronary artery blockage and patient's quality of life. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; (3):56–62. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/08.

ИММУННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ НА СИСТЕМНОМ И ЛОКАЛЬНОМ УРОВНЕ ПРИ БЕСПЛОДИИ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

© Конопля А.А., По Омашарифа Бинти Жамал, Иванова О.Ю., Елагина К.А.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

Цель: становление иммунных и метаболических нарушений на системном и местном уровне у женщин при трубно-перитонеальном бесплодии на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса репродуктивной системы в стадии клинической ремиссии до и после базовой фармакотерапии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 96 женщин с полностью подтвержденным диагнозом вторичное бесплодие трубно-перитонеального генеза на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса бактериально-вирусной этиологии в стадии ремиссии. В периферической крови и цервикально-влагалищном смыве выявляли параметры иммунного статуса, интенсивность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы.

Результаты. В течение суток после лечебно-диагностической лапароскопии на системном и локальном уровне установлено наличие иммунного воспаления, эндотелиальной дисфункции, «окислительного стресса», активация процессов перекисного окисления липидов, о чем свидетельствовало изменение 97,8% лабораторных иммунометаболических показателей от числа изученных. После проведенной базовой фармакотерапии этот процент снизился до 90,9%, при этом нормализовалось 9,1%, корригировалось 75,0% от нарушенных лабораторных параметров, 15,9% остались без изменения.

Заключение. Результаты данного исследования говорят о том, что проводимая базовая фармакотерапия у данной категории больных не корригирует нарушения параметров иммунного и метаболического статуса, что, в свою очередь, обосновывает необходимость применения в раннем послеоперационном периоде у этой категории больных дополнительных способов фармакологической реабилитации.

Ключевые слова: бесплодие трубно-перитонеального генеза; иммунометаболические нарушения.

Конопля Алексей Александрович – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5040-7499. E-mail: kanabis03101980@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

По Омашарифа Бинти Жамал – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-4128-7576. E-mail: drmmo131@yahoo.com

Иванова Оксана Юрьевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-2350-1740. E-mail: ivanovao1@mail.ru

Елагина Карина Александровна – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-8186-0074. E-mail: karina.boeva.95@mail.ru

По данным литературы, в настоящее время каждая пятая супружеская пара встречается с проблемой бесплодия. Доля женского фактора в структуре данного заболевания составляет 45%, мужского – 40%, и 15% приходится на их сочетание. Анатомо-функциональные нарушения маточных труб в сочетании со спаечным процессом малого таза являются одной из наиболее частых причин женской infertility (50-60%), что позволило выделить понятие трубно-перитонеального бесплодия. Предикторами развития данного состояния являются воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), которые являются причиной амбулаторных обращений более 60% пациенток амбулаторного звена и служат причиной каждой третьей госпитализации женщины в гинекологический стационар. Помимо этого, специалисты все чаще сталкиваются с затруднениями в своевременной диагностике ВЗОМТ в связи с частым отсутствием симптомов и/или атипичной клинической картиной, что ведет к не-

своевременному и неадекватному выбору лечебной тактики [1, 2, 4, 19].

Запоздавая или некорректная терапия ВЗОМТ приводит к хроническому рецидивирующему течению воспалительного процесса, развитию спаечного процесса в малом тазе, что ухудшает репродуктивный прогноз пациентки [7, 12, 20]. Помимо этого, тенденция к хронизации способствует вовлечению в патологический процесс иммунной, эндокринной систем и появлению как локальной, так и общесоматической симптоматики [11, 18, 21].

Золотым стандартом диагностики бесплодия трубно-перитонеального генеза является диагностическая лапароскопия, однако сам факт оперативного вмешательства, наличие анестезиологического пособия, антибиотикопрофилактика неблагоприятно влияют на иммунную систему, что приводит к неадекватной реабилитации пациенток [11, 13, 22].

Цель исследования: установление иммунных и метаболических нарушений на систем-

ном и местном уровне у пациенток при бесплодии трубно-перитонеального генеза на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса репродуктивной сферы в стадии клинической ремиссии до и после базовой фармакотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период 2010-2018 гг. под постоянным наблюдением в гинекологическом отделении ОБУЗ «Курский перинатальный центр» и ГКБ № 4 г. Курска находились 96 пациенток, направленных в стационар для проведения диагностической лапароскопии по поводу бесплодия трубно-перитонеального генеза. С целью верификации трубно-перитонеального генеза бесплодия и исключения его других форм всем пациенткам проводилось стандартное клинко-лабораторное обследование, включающее сбор семейного и акушерско-гинекологического анамнеза, инфекционный скрининг (микроскопическое исследование мазков из влагалища, цервикального канала и уретры; ПЦР-диагностика хламидиоза и герпесвирусной инфекции; обследование на сифилис (RW), гепатит В, С (HBsAg, анти HCV-антител); определение антител класса IgG, IgM к инфектам TORCH-комплекса), оценку овуляторной функции (тест на овуляцию «Клиоплан»), УЗИ органов малого таза.

В критерии включения были определены следующие параметры:

- возрастная группа пациенток от 18 до 40 лет;
- полностью подтвержденный диагноз – вторичное бесплодие трубно-перитонеального генеза на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса бактериально-вирусной этиологии в стадии ремиссии;
- наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (хронические воспалительные заболевания органов малого таза, бесплодие в анамнезе, самопроизвольные выкидыши, невынашивание беременности, аборт);
- длительность заболевания до 10 лет;
- отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии;
- результаты отрицательных обследований на инфекции, которые передаются половым путем (ИППП);
- первое оперативное лечение;
- специализированное письменное согласие на добровольное участие в исследованиях.

Критериями исключения из исследования стали:

- пациентки с мужским, маточным, эндокринным и цервикальным генезом бесплодия;
- пациентки, имеющие в анамнезе оперативное вмешательство;
- пациентки с подтвержденной специфической ИППП;
- наличие сопутствующей соматической патологии в стадии обострения или неполной ремиссии;
- лица с отягощенным аллергоанамнезом;
- отказ в участии в исследовании.

Рандомизация строилась по возрасту, длительности анамнеза болезни, способу проводимого лечения, сопутствующей патологии в стадии ремиссии. В группу контроля вошли здоровые женщины этого же возраста.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам. При оценке гемограмм брались за основу физиологические нормы, соответствующие Международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях.

Лабораторное обследование осуществляли через 24 часа после операции и на 30-е сутки после базовой фармакотерапии (БФТ), включающей антибактериальные, противогрибковые средства, витаминотерапию.

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в плазме крови и вагинально-цервикальном смыве малонового диальдегида и ацилгидроперекисей (МДА, АГП) с помощью набора «ТБК-Агат», состояние антиоксидантной системы – по общей антиокислительной активности (ОАА) и активности супероксиддисмутазы (СОД). С применением коммерческих наборов для твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровень стабильных метаболитов оксида азота (CM_{NO}), неоптерина, С-реактивного белка (CRB).

В плазме крови и вагинально-цервикальном смыве цитокины (TNF α , IL-1 β , IL-8, IFN γ , IL-18, G-CSF, IL-4, IL-10), иммуноглобулины классов М, G, А (IgM, IgG, IgA), секреторного иммуноглобулина А (sIgA) выявляли методом ИФА с использованием наборов ЗАО «Вектор Бест» (Россия), а компоненты системы комплемента (C₃, C₄, C₅, C_{5a}) – диагностическим набором ООО «Цитокин» (Россия). Активность C1-ингибитора определяли хромогенным методом по способности ингибировать C₁-эстеразу. Регистрация осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Tecan (Австрия).

Фагоцитарную активность полиморфно-ядерных лейкоцитов крови после их выделения

из крови на градиенте плотности фиколюрографин ($d=1,077$) оценивали, определяя общепринятыми методами фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ) и индекс активности фагоцитоза (ИАФ). Активность кислород-зависимых систем нейтрофилов оценивали на спектрофотометре PD 303 SApel (Япония) по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанного и стимулированного зимозаном (НСТ-сп., НСТ-ст.) и функциональному резерву нейтрофилов (ФРН) [8].

Все клинично-инструментальные исследования и фармакологическая коррекция происходили только с информированного согласия пациенток на применение материалов лечебно-диагностических мероприятий, связанных с данным заболеванием, исключительно для научно-исследовательских целей.

Статистическую и математическую обработку результатов исследования проводили по критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m) с применением

пакета компьютерных программ Microsoft Excel, 2010. Существенность различий оценивали по U-критерию. Статистически значимыми считали только те различия, которые соответствовали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика больных с ФП. Через 24 часа после лечебно-диагностической лапароскопии у пациенток с вторичным бесплодием трубно-перитонеального генеза на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса бактериально-вирусной этиологии в стадии ремиссии на системном уровне (плазма крови) повышен уровень провоспалительных ($TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-8$, $IL-18$), противовоспалительных ($IL-4$, $IL-10$), $IFN\gamma$, G-CSF цитокинов. Кроме этого, выявлен дисбаланс в содержании иммуноглобулинов: повышение класса M (IgM) и снижение IgG и IgA.

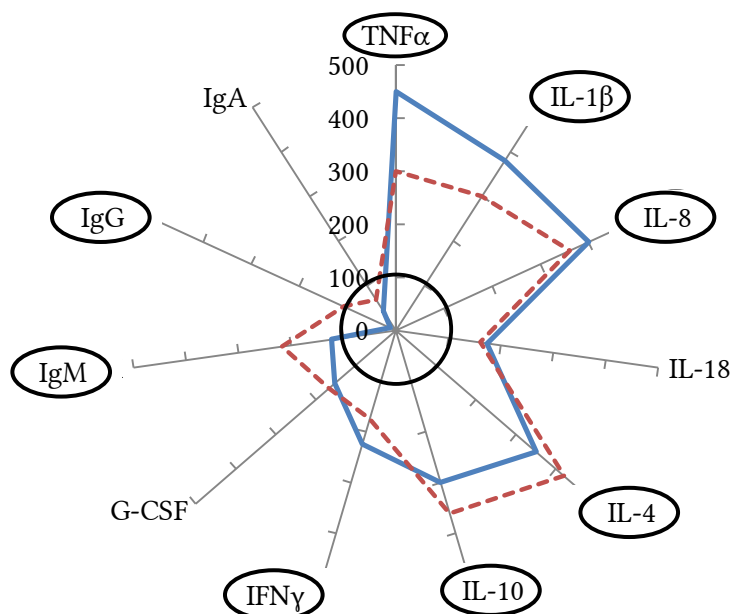


Рис. 1. Цитокины и иммуноглобулины в плазме крови у пациенток с бесплодием трубно-перитонеального генеза до и после базового лечения.

Примечание: на этом и последующих рисунках (1-4): радиус окружности – показатели у здоровых женщин (условная норма) (1 группа); — — — — — показатели у пациенток до лечения (2 группа); — — — — — показатели у пациенток после базового лечения (3 группа); все изученные показатели достоверно отличаются от уровня нормы ($p < 0,05$); ○ — $p < 0,05$ между показателями 2 и 3 группами; $TNF\alpha$ – фактор некроза опухоли альфа; $IL-1\beta$ – интерлейкин-1 бета; $IL-8$, $IL-18$, $IL-4$, $IL-10$ – интерлейкины 8, 18, 4, 10; $IFN\gamma$ – интерферон-гамма; G-CSF – колониестимулирующий фактор нейтрофилов; IgM, IgG, IgA – иммуноглобулины классов M, G, A.

Fig. 1. Plasma cytokines and immunoglobulins in patients with tubal peritoneal genesis infertility before and after basic treatment.

Note: in this and the further figures (1-4): the radius of the circle – indicators in healthy women (notional rate) (1 group); — — — — — indicators in patients before treatment (group 2); — — — — — indicators in patients after basic treatment (group 3); all studied parameters significantly differ from the norm level ($p < 0,05$); ○ $p < 0,05$ between indicators 2 and 3 groups; $TNF\alpha$ – tumor necrosis factor alpha; $IL-1\beta$ – interleukin-1 beta; $IL-8$, $IL-18$, $IL-4$, $IL-10$ – interleukins 8, 18, 4, 10; $IFN\gamma$ – interferon-gamma; G-CSF – neutrophil colony stimulating factor; IgM, IgG, IgA – immunoglobulins of classes M, G, A.

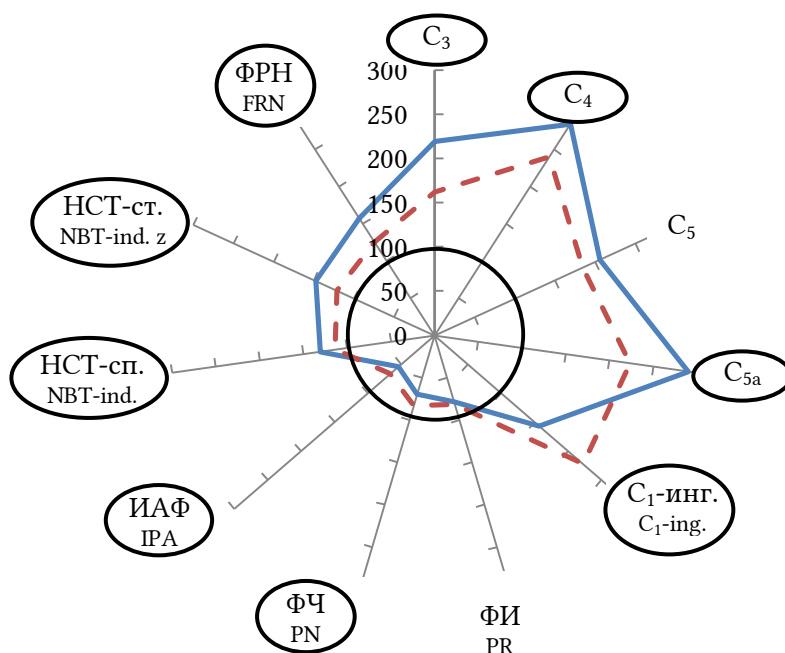


Рис. 2. Система комплемента и функционально-метаболическая активность нейтрофилов циркулирующей крови у пациенток с бесплодием трубно-перитонеального генеза до и после базового лечения.

Примечания: C_3 , C_4 , C_5 , C_{5a} – компоненты системы комплемента; C_1 -инг. – C_1 -ингибитор системы комплемента; ФИ – фагоцитарный индекс; ФЧ – фагоцитарное число; ИАФ – индекс активности фагоцитоза; НСТ-сп. и НСТ-ст. – реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанного и стимулированного зимозаном; ФРН – функциональный резерв нейтрофилов.

Fig. 2. Compliment system and functional-metabolic activity of circulating blood neutrophils in patients with tubal peritoneal genesis infertility before and after basic treatment.

Notes: C_3 , C_4 , C_5 , C_{5a} – components of the complement system; C_1 -ing. – C_1 -inhibitor of the complement system; PR – phagocytic index; PN – phagocytic number; IPA – phagocytosis activity index; NBT-ind. – the restore reaction of nitro blue tetrazolium; NBT-ind. z – spontaneous and stimulated by zymosan; FRN – functional reserve of neutrophils.

Применение БФТ позволило у данной категории пациенток на 30 суток после нее нормализовать уровень IgG, повысить в большей степени содержание IgM и противовоспалительных цитокинов и приблизить к показателям доноров, но не до их значений, концентрацию противовоспалительных цитокинов (за исключением IL-18) и G-CSF (рис. 1).

В плазме крови пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием также повышен уровень компонентов системы комплемента (C_3 , C_4 , C_5 , C_{5a}) и компенсаторно ингибитора системы комплемента (C_1 -инг.). Изучение функционально-метаболической активности нейтрофилов циркулирующей крови показало снижение их фагоцитарной активности (снижение ФИ, ФЧ и ИАФ) и повышение кислородзависимого метаболизма (повышение НСТ-сп., НСТ-ст. и ФРН) (рис. 2).

Использование БФТ позволило в большей степени повысить содержание C_1 -инг., приблизить к параметрам нормы, но не до их значений, ФЧ, ИАФ, НСТ-ст., ФРН, концентрацию C_3 , C_4 , C_{5a} . При этом содержание C_5 -компонента комплемента и ФИ не изменились, а НСТ-сп. был нормализован (рис. 2).

Кроме этого, на системном уровне определялось повышение содержания продуктов ПОЛ (МДА и АГП), маркеров воспаления (неоптерин и CRB), стабильных метаболитов оксида азота и снижение факторов антиоксидантной защиты (ОАА, активность СОД и концентрация ЦП) при повышении активности каталазы. Применение БФТ позволило корригировать (приблизить к значениям доноров, но не до их уровня) концентрацию продуктов ПОЛ, ЦП, CRB, CM_{NO} , активность СОД, ОАА, оставив без изменения уровень неоптерина и повысив еще в большей степени активность каталазы (рис. 3).

На местном уровне (вагинально-цервикальный смыв) у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием из параметров иммунного статуса оказался повышен уровень провоспалительных цитокинов (TNF α и IL-8), секреторного иммуноглобулина А (sIgA), в отличие от системного уровня, снижена концентрация противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10). Кроме того, выявлена активация системы комплемента (повышено содержание C_3 и C_4 компонентов комплемента со снижением концентрации C_1 -ингибитора). После БФТ к уровню параметров контроля приблизилось содержание

изученных про- и противовоспалительных цитокинов, C_3 -компонента комплемента, sIgA, но осталась на уровне начала БФТ концентрация C_4 -компонента системы комплемента и C_1 -ингибитора (рис. 4).

У данной категории пациенток на локальном уровне из исследованных метаболических параметров установлено повышение содержания МДА, АГП и SM_{NO} , снижение маркеров антиоксидантной защиты (ОАА и активности каталазы), без изменений остался уровень неоптерина. После БФТ нормализовалась ОАА и активность каталазы, корректировались показатели ПОЛ и осталось без изменения содержание стабильных метаболитов оксида азота и неоптерина (рис. 4).

Сравнивая количество суммарных различий показателей с уровнем нормы при трубно-перитонеальном бесплодии выявлено, что до лечения, таких показателей было 97,8% от числа изученных. После проведенной БФТ этот процент снизился до 90,9%, при этом нормализовалось всего 9,1%, корректировалось 75,0% изученных лабораторных параметров, но 15,9% осталось на уровне БФТ, что свидетельствует о недостаточной фармакорекситации (табл. 1).

Таким образом, у пациенток с бесплодием имеет место изменение большинства изученных показателей иммунного статуса на системном и локальном уровне, развивается эндотелиальная дисфункция, «окислительный стресс», что приводит к активации процессов ПОЛ.

Выявленные изменения на системном и местном уровне цитокинового статуса, активация системы комплемента, повышение кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови (возрастания образования активных форм кислорода в результате кислородного взрыва) свидетельствует о наличии иммунного воспаления.

Установленное нами у пациенток с бесплодием трубно-перитонеального генеза на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса бактериально-вирусной этиологии в стадии ремиссии увеличение в системной циркуляции содержания хемокинов и провоспалительных интерлейкинов (IL-18, IL-1 β , TNF α , IL-8) с уменьшением концентрации противовоспалительного цитокина IL-4 отражает реакцию резидентных и рекрутированных клеток врожденного иммунитета на молекулярные паттерны, тесно связанные с повреждением [3, 23, 24, 25].

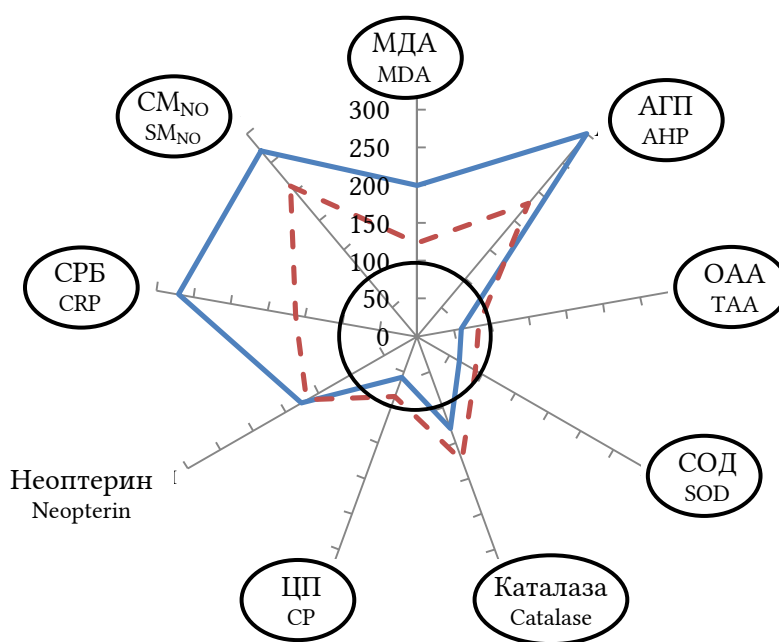


Рис. 3. Метаболические нарушения на системном уровне (плазма циркулирующей крови) у пациенток с бесплодием трубно-перитонеального генеза до и после базового лечения.

Примечания: МДА – малоновый диальдегид; АГП – ацилгидроперекиси; ОАА – общая антиоксидантная активность; СОД – супероксиддисмутаза; ЦП – церулоплазмин; СРБ – С-реактивный белок; SM_{NO} – стабильные метаболиты оксида азота.

Fig. 3. Metabolic disorders at the system level (circulating blood plasma) in patients with tubal peritoneal genesis infertility before and after basic treatment.

Notes: MDA – malondialdehyde; AHP – acylhydroperoxides; TAA – total antioxidant activity; SOD – superoxide dismutase; CP – ceruloplasmin; CRP – C-reactive protein; SM_{ON} – stable metabolites of nitric oxide.

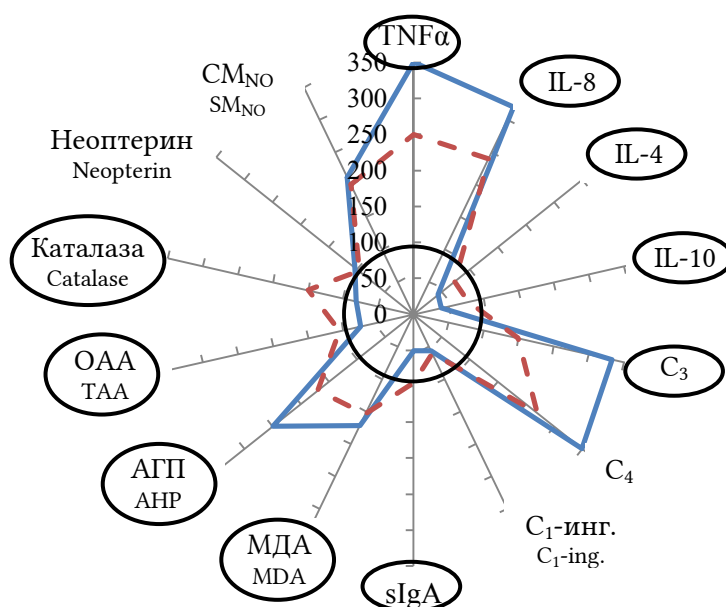


Рис. 4. Иммунометаболические нарушения на местном уровне (вагинально-цервикальный смыв) у пациенток с бесплодием трубно-перитонеального генеза до и после базового лечения.

Примечания: $TNF\alpha$ – фактор некроза опухоли альфа; IL-8, IL-4, IL-10 – интерлейкины 8, 4, 10; C_3 , C_4 – компоненты системы комплемента; C_1 -инг. – C_1 -ингибитор системы комплемента; sIgA – секреторный иммуноглобулин А; МДА – малоновый диальдегид; АГП – ацилгидроперекиси; ОАА – общая антиокислительная активность; SM_{NO} – стабильные метаболиты оксида азота.

Fig. 4. Immunometabolic disorders at the local level (vaginal-cervical lavage) in patients with tubal peritoneal genesis infertility before and after basic treatment.

Notes: $TNF\alpha$ – tumor necrosis factor alpha; IL-8, IL-4, IL-10 – interleukins 8, 4, 10; C_3 , C_4 – components of the complement system; C_1 -ing. – C_1 -inhibitor of the complement system; sIgA – secretory immunoglobulin A; MDA – malondialdehyde; AHP – acylhydroperoxides; TAA – total antioxidant activity; SM_{NO} – stable metabolites of nitric oxide.

Таблица 1
Table 1

Эффективность базовой фармакотерапии в послеоперационном периоде при трубно-перитонеальном бесплодии

The effectiveness of basic pharmacotherapy in patients with tubal-peritoneal infertility

Показатели (% от общего количества показателей) Indicators (% of the total number of indicators)	Бесплодие Infertility
Отличные от уровня нормы до лечения Different from the normal level before treatment	97.8
Нормализованные Normalized	9.1
Корригированные Corrected	75.0
Не измененные Not modified	15.9
Отличные от уровня нормы после базовой фармакотерапии Non-normal after standard pharmacotherapy	90.9

Большая концентрация $IFN\gamma$ (который выступает реализатором клеточного иммунного ответа воспалительного типа), а также пролонгированное сохранение в крови повышенного соотношения $IFN\gamma/IL-4$, не уменьшающегося после БФТ, свидетельствует об активации $IFN\gamma$ -

продуцирующих НК-клеток, которые являются лимфоидными клетками врожденного иммунитета 1-го типа (ILC-1), обеспечивающие поляризацию дифференцировки Т-клеток в сторону Т-хелперов 1-го типа (Th1), активирующих макрофаги, экспрессирующие ферменты, которые

отвечают за формирование активных форм O_2 , активацию NO-синтазы с образованием NO. Существенное увеличение содержания колонистимулирующего фактора G-CSF, также не снижающееся после проведенного БФТ, может активировать зрелые нейтрофилы и поддерживать рост как отдельных колоний гранулоцитов и моноцитов/макрофагов, так и смешанных гранулоцитарно-моноцитарных колоний. Все это повышает синтез и секрецию колонистимулирующих факторов, провоспалительных цитокинов и хемокинов [15, 16, 26].

Кроме этого, проведенное нами исследование показывает, что у пациенток данной категории имеется сочетание активации ПОЛ с развитием оксидантного стресса (повышение на системном и местном уровне концентрации продуктов ПОЛ (МДА, АГП), CM_{NO} и CRB; значительное снижение показателей антиоксидантной защиты (ОАА, ЦП, активности СОД, каталазы) [6, 14] с эндотелиальной дисфункцией (повышение вазодилатирующего (CM_{ON}) фактора, повышенный уровень провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β), неоптерина и CRB) [5, 9, 17, 10].

Полученные в результате исследования данные говорят о том, что проводимая БФТ у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием не оказывает соразмерного корригирующего влияния на нарушенные параметры метаболического и иммунного статуса, а это, в свою очередь, говорит о наличии воспалительного процесса и необходимости применения в раннем послеоперационном периоде у данной категории больных дополнительных способов фармакологической реабилитации.

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 № 4 от 8 апреля 2019 года.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Айламазян Э.К., Толибоева Г.Х., Траль Т.Г., Цыпуреева Н.Д., Юркова И.К., Кахиани М.И. Клинико-морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015; 64(6):17-25 [Ayalmazyan E.K., Toliboyeva G.Kh., Tral' T.G., Tsypureyeva N.D., Yurkova I.K., Kakhiani M.I. Clinical and morphological determinants of infertility associated with inflammatory diseases of the pelvic organs. *Journal of obstetrics and women diseases*. 2015; 64(6):17-25 (in Russ.)]
2. Антимирова Е.А., Летяева О.И., Дольникова О.А. Состояние локального иммунитета репродуктивной системы женщин с воспалительными заболеваниями, ассоциированными с бактериально-вирусной инфекцией. *Российский иммунологический журнал*. 2016; 10-19(3):214-216 [Antimirova E.A., Letyaeva O.I., Dolnikova O.A. The state of local immunity of female reproductive system inflammatory diseases associated with bacterial-viral infection. *Russian Journal of Immunology*. 2016; 10-19(3):214-216. (in Russ.)]
3. Белан Э.Б., Пахуридзе Р.Ф., Смолова Н.В., Андреева М.В. Уровень IL-8 в сыворотке крови как маркер течения воспалительного процесса у больных с гинекологической патологией. *Цитокины и воспаление*. 2011; 10(3):55-60 [Belan E.B., Pakhuriдзе R.F., Smolova N.V., Andreeva M.V. IL-8 serum level as a marker of the inflammatory process in patients with gynecological pathologies. *Tsitokiny i vospaleniye*. 2011; 10(3):55-60 (in Russ.)]
4. Буралкина Н.А., Каткова А.С., Арутюнова Е.Э., Жорова В.Е., Батырова З.К., Власова Г.А. Воспалительные заболевания органов малого таза: патогенетические аспекты, диагностика, клиника, лечение (обзор литературы). *Гинекология*. 2018; 20(3):12-15 [Buralkina N.A., Katkova A.S., Arutyunova E.E., Zhorova V.E., Batyrova Z.K., Vlasova G.A. Inflammatory diseases of the pelvic organs: pathogenetic aspects, diagnosis, clinic, treatment (review). *Gynecology*. 2018; 20(3):12-15 (in Russ.)] DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.12-15
5. Гладких Р.А., Молочный В.П., Полеско И.В. Неоптерин как современный маркер воспаления. *Детские инфекции*. 2016; 15(2):19-23 [Gladkikh R.A., Molochniy V.P., Polesko I.V. Neopterin as a Modern Marker of Inflammation. *Detskie infekcii*. 2016; 15(2):19-23 (in Russ.)]
6. Горожанская Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; 6:28-44 [Gorozhanskaya E.G. Free radical oxidation and the mechanisms of antioxidant defense in the normal cell and tumor diseases (a lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2010; 6:28-44 (in Russ.)]
7. Жеребятеева О.О., Сетко Н.П., Михайлова Е.А., Киргизова С.Б., Константинова О.Д., Кшнясева С.К., Махалова Г.О., Ляшенко И.Э. Иммунологические критерии прогнозирования вторичного бесплодия. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9-18(2-1):378-379 [Zherebyateva O.O., Setko N.P., Mikhailova E.A., Kirgizova S.B., Konstantinova O.D., Kshnyaseva S.K., Makhhalova G.O., Lyashenko I.E. Immunological criteria for forecasting the secondary sterility. *Russian Journal of Immunology*. 2015; 9-18(2-1):378-379 (in Russ.)]

8. Зинкин В.Ю., Годков В.Г. Способ оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; 2;27-31 [Zinkin B.Yu., Godkov V.G. Method for assessing oxygen-dependent metabolism of human neutrophil granulocytes. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2004; 2;27-31 (in Russ.)]
9. Зорина В.Н., Лихачева В.В., Зорина Р.М., Баженова Л.Г., Третьякова Т.В., Архипова С.В., Ренге Л.В., Зорин Н.А. Дисбаланс в системе «Цитокиновая сеть – регуляторно-транспортные белки» при различных видах бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(2):203-214 [Zorina V.N., Likhacheva V.V., Zorina R.M., Bazhenova L.G., Tretyakova T.V., Arkhipova S.V., Renge L.V., Zorin N.A. Imbalance in cytokine network/regulatory transport protein system in various types of infertility during in vitro fertilization programs. *Meditinskaya Immunologiya*. 2018; 20(2):203-214 (in Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-203-214
10. Конопля А.А., Газазян М.Г., Караулов А.В. Применение иммуномодуляторов в комплексном лечении хронического сальпингоофорита. *Акушерство и гинекология*. 2010; 4:75-78 [Konoplya A.A., Gazazyan M.G., Karaulov A.V. Use of immunomodulators in the complex treatment of chronic salpingoophoritis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 4:75-78 (in Russ.)]
11. Конопля А.А., Караулов А.В., Конопля А.И., Гаврилюк В.П. *Взаимосвязь коррекции иммунных и оксидантных нарушений со структурно-функциональными свойствами эритроцитов при хронических сальпингоофоритах: монография*. Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2009. 180 с. [Konoplya A.A., Karaulov A.B., Konoplya A.I., Gavriluk V.P. *Correlation of correction of immune and oxidant disorders with structural and functional properties of erythrocytes in chronic salpingoophorites: monograph*. Kursk: KSMU, 2009. 180 p. (in Russ.)]
12. Мусаходжаева Д.А., Маликова Д.Б., Курбанов Д.Д., Музафарова С.А. Цитокиновый профиль цервикальной слизи у женщин с бесплодием воспалительного генеза. *Аллергология и иммунология*. 2014; 15(3):212-213 [Musakhodzhaeva D.A., Malikova D.B., Kurbanov D.D., Muzafarova S.A. Cytokine profile of cervical mucus in women with infertility of inflammatory genesis. *Allergologiya i immunologiya*. 2014; 15(3):212-213 (in Russ.)]
13. Надей Е.В., Нечаева Г.И., Шупина М.И. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний женских половых органов с позиции клинической иммунологии. *Акушерство и гинекология*. 2015; 10:97-102 [Nadey E.V., Nechayeva G.I., Supina M.I. Optimization of combination therapy for female genital inflammatory diseases in the context of clinical immunology. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 10:97-102 (in Russ.)]
14. Ниаури Д.А., Чепур С.В., Попов Э.Н., Харитонов К.П., Кузнецова И.В. Участие свободнорадикальных процессов в возможных механизмах развития сочетанных гиперпластических процессов органов репродуктивной системы женщин. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2005; 54(2):31-35 [Niauri D.A., Chepur S.V., Popov E.N., Charitonov K.P., Kuznetsova I.V. Free radical reactions in the development of combined hyperplastic processes in female reproductive system organs. *Journal of obstetrics and women diseases*. 2005; 54(2):31-35 (in Russ.)]
15. Правдин Е.В. Характеристика системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у больных с обострением хронических воспалительных заболеваний матки и придатков. *Медицинская иммунология*. 2017; 19(S):192-193 [Pravdin E.V. Characteristics of the system "lipid peroxidation-antioxidant protection" in patients with exacerbation of chronic inflammatory diseases of the uterus and appendages. *Meditinskaya immunologiya*. 2017; 19(S):192-193 (in Russ.)]
16. Прилепская В.Н., Сехин С.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностика и ведение больных. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015; 15(4):101-106 [Prilepskaya V.N., Sekhin S.V. Small pelvic inflammatory diseases: Diagnosis and patient management tactics. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015; 15(4):101-106 (in Russ.)]
17. Соломатина Л.В. Клинико-диагностическая значимость определения С-реактивного белка в оценке хронического системного воспаления. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9-18(3):596-599 [Solomatina L.V. Clinical and diagnostic importance of C-reactive protein evaluation for assessment of chronic systemic inflammation. *Russian Journal of Immunology*. 2015; 9-18(3):596-599 (in Russ.)]
18. Снимщикова И.А., Шманева И.А., Акуленко Е.О., Снимщикова М.Д., Халилов М.А., Оболенская Т.И. Вторичная иммунная недостаточность на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9-18(1-1):181-182 [Snimshchikova I.A., Shmaneva I.A., Akulenko E.O., Snimshchikova M.D., Khalilov M.A., Obolenskaya T.I. Secondary immune insufficiency on the background of inflammatory diseases of the pelvic organs. *Russian Journal of Immunology*. 2015; 9-18(1-1):181-182 (in Russ.)]
19. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. *Хронический эндометрит: руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 64 с. [Sukhikh G. T., Shurshalina A. V. *Chronic endometritis: a guide*. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 64 p. (in Russ.)]
20. Трунова Л.А., Трунов А.Н., Маринкин И.О., Кулешов В.М., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Ваулин Д.Е. Дисбаланс цитокинов и активность иммунновоспалительного процесса у женщин с бесплодием. *Аллергология и иммунология*. 2014; 15(1):22-26 [Trunova L.A., Trunov A.N., Marinkin I.O., Kuleshov V.M., Obukhova O.O., Gorbenco O.M., Shvayuk A.P., Vaulin D.E. The imbalance of cytokines and the activity of inflammatory process in women with infertility. *Allergologiya i immunologiya*. 2014; 15(1):22-26 (in Russ.)]

21. Трунова Л.А., Трунов А.Н., Обухова О.О., Шваюк А.П., Горбенко О.М., Анисимова Н.И. Иммуноэндокринные нарушения у девушек с хроническими воспалительными заболеваниями урогенитальной сферы как фактор будущих нарушений процессов гестации. *Аллергология и иммунология*. 2014; 15(3):212 [Trunova L.A., Trunov A.N., Obukhova O.O., Shvayuk A.P., Gorbenko O.M., Anisimova N.I. Immunoendocrine disorders in girls with chronic inflammatory diseases of the urogenital sphere as a factor of future disorders of gestation processes. *Allergologiya i immunologiya*. 2014; 15(3):212 (in Russ.)]
22. Яковлева Н.В. Хирургическое лечение трубного генеза: проблемы и решения. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014; 21(1):121-127 [Yakovleva N.V. Surgical treatment of the tubal infertility: issues and options. *Journal of New Medical Technologies*. 2014; 21(1):121-127 (in Russ.)]
23. Ярилин Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов. *Иммунология*. 2014; 15(4):195–201 [Yarilin D.A. Role of tumor necrosis factor in the regulation of the inflammatory response of monocytes and macrophages. *Immunologiya*. 2014; 15(4):195–201 (in Russ.)]
24. Feldman N., Rotter-Maskowitz A., Okun E. DAMPs as mediators of sterile inflammation in aging-related pathologies. *Res Rev*. 2015; 24(Pt A):29-39. DOI: 10.1016/j.arr.2015.01.003.
25. Shindler A.E. Pathophysiology, diagnosis and treatment of endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2004; 56(5):419-435.
26. Spits H., Artis D., Colonna M., Diefenbach A., DiSanto J.P., Eberl G., Koyasu S., Loscley R.M. et al. Innate lymphoid cells – a proposal for a uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(2):145-149. DOI: 10.1038/nri3365.

Поступила в редакцию 15.07.2019

Подписана в печать 19.09.2019

Для цитирования: Конопля А.А., По Омашарифа Бинти Жамал, Иванова О.Ю., Елагина К.А. Иммунные и метаболические нарушения на системном и локальном уровне при бесплодии трубно-перитонеального генеза. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; (3):63–72. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/09

IMMUNE AND METABOLIC DISORDERS AT THE SYSTEMIC AND LOCAL LEVEL IN INFERTILITY OF TUBAL PERITONEAL GENESIS

© Konoplya A.A., Poh Omasyarif Binti Jamal, Ivanova O.Yu., Elagina K.A.

Kursk State Medical University (KSMU)

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

Objective. The establishment of immune and metabolic disorders at the systemic and local level in patients with infertility of tubal peritoneal genesis against the background of a chronic infectious-inflammatory process of the reproductive sphere in the stage of clinical remission before and after the basic pharmacotherapy.

Material and methods. A total of 96 patients with verified diagnosis of secondary infertility of tubal peritoneal genesis against the background of a chronic infectious and inflammatory process of bacterial viral etiology in the remission stage were under observation. The parameters of the immune status, the intensity of lipid peroxidation processes and the state of the antioxidant system were detected in peripheral blood and cervicovaginal lavage.

Results. Within 24 hours after diagnostic and treatment laparoscopy and basic pharmacotherapy had been conducted, the presence of immune inflammation, endothelial dysfunction, “oxidative stress”, activation of lipid peroxidation processes was established at the systemic and local level, as evidenced by changes in 97.8% of laboratory immunometabolic parameters from the studied data. After conducted basic treatment, this percentage decreased to 90.9%, while 9.1% returned to normal, 75.0% of contravene laboratory parameters were corrected, 15.9% remained unchanged at the same level before the treatment.

Conclusion. The obtained results indicate that the conducted basic pharmacotherapy in this category of patients has no adequate corrective effect on the impaired parameters of the immune and metabolic status that requires the additional pharmacological immuno-rehabilitation resources in this category of patients during pharmacological rehabilitation.

Keywords: infertility of tubal peritoneal genesis; immunometabolic disorders.

Konoplya Alexey A. – DM, Associate Professor, Professor of Department of Obstetrics and Gynecology of Post-Graduate Faculty, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5040-7499. E-mail: kanabis03101980@yandex.ru (correspondence author)

Poh Omasyarif Binti Jamal – Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of Post-Graduate Faculty, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4128-7576. E-mail: drmmo131@yahoo.com

Ivanova Oksana Yu. – DM, Associate Professor, Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2350-1740. E-mail: ivanovao1@mail.ru

Elagina Karina A. – Clinical Intern of Department of Obstetrics and Gynecology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8186-0074. E-mail: karina.boeva.95@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 Regional Ethics Committee. The protocol of the meeting of the REC – N 4 of April, 8, 2019.

Received 15.07.2019

Accepted 19.09.2019

For citation: Konoplya A.A., Poh Omasyarifa Binti Jamal, Ivanova O.Yu., Elagina K.A. Immune and metabolic disorders at the systemic and local level in infertility of tubal peritoneal genesis. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; (3):63–72. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/09.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-АЛКИЛ(АРИЛ)-4-R-ОКСО-2-(2-ФЕНИЛАМИНОБЕНЗОИЛГИДРАЗОНО)БУТАНАМИДОВ

© Кизимова И.А.¹, Игидов Н.М.¹, Махмудов Р.Р.^{2,3}, Чашина С.В.^{1,2}

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия (ПГФА)

Россия, 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

² Пермский государственный национальный исследовательский университет (ПГНИУ)

Россия, 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Букирева, 15

³ Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения (ФНЦ МПТ УРЗН)

Россия, 614045, Пермский край, г. Пермь ул. Монастырская, 82

Одной из главных задач фармации является поиск новых соединений, в том числе обладающих высокой биологической активностью. Несмотря на то, что на сегодняшний день известно множество соединений, обладающих антиноцицептивным и противовоспалительным действием, почти все они оказывают токсическое действие на желудочно-кишечный тракт и вызывают большое количество побочных эффектов со стороны различных органов и систем человеческого организма, так как являются неселективными ингибиторами фермента циклооксигеназы. Так как купирование болевого синдрома и воспалительных процессов становится одной из важных задач фармакологии, дальнейший поиск более безопасных и эффективных соединений представляется актуальным. Ранее в ряде исследований было установлено, что гидразоноамиды обладают выраженной противовоспалительной и антиноцицептивной активностью и являются перспективными для дальнейшего фармакологического скрининга.

Цель: синтез и изучение противовоспалительной и антиноцицептивной активности N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразон)бутанамидов.

Материалы и методы. Синтез исследуемых соединений проводили с помощью методик классического органического синтеза, подтвердили их структуру с помощью методов ИК, ЯМР¹H, ЯМР¹³C спектроскопии и масс-спектрометрии, изучение антиноцицептивной активности проводили на нелинейных белых мышах по методу «горячая пластина», противовоспалительную активность исследовали на белых нелинейных крысах по модели острого воспалительного отека.

Результаты. N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразон)бутанамиды проявили выраженную антиноцицептивную активность, ряд соединений этого класса показал противовоспалительное действие.

Заключение. N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразон)бутанамиды перспективны для дальнейшего углубленного изучения, в том числе на острую токсичность и другие виды биологической активности.

Ключевые слова: 3-гидразонофуран-2-оны; N-(5-R-2-оксофуран-3(2H)-илиден-2-фениламинобензоилгидразиды; биологическая активность; N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразон)бутанамиды; антиноцицептивная активность; противовоспалительная активность.

Кизимова Ирина Анатольевна – аспирант кафедры общей и органической химии, ПГФА, г. Пермь. ORCID iD: 0000-0003-1137-8562. E-mail: icekingakiratotsuka@gmail.com (автор, ответственный за переписку)

Игидов Назим Мусабекович – д-р фарм. наук, профессор, профессор кафедры общей и органической химии, ПГФА, г. Пермь. ORCID iD: 0000-0003-0976-9951. E-mail: igidov_nazim@mail.ru

Махмудов Рамиз Рагирович – канд. фарм. наук, доцент, доцент кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности, ПГНИУ, г. Пермь; ст. науч. сотрудник лаборатории исследования метаболизма и фармакокинетики, ФНЦ МПТ УРЗН, г. Пермь. ORCID iD: 0000-0002-2326-3976. E-mail: bav@psu.ru

Чашина Светлана Викторовна – канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры физиологии, ПГФА, г. Пермь; доцент кафедры зоологии позвоночных и экологии, ПГНИУ, г. Пермь. ORCID iD: 0000-0003-4427-310X. E-mail: physiology@list.ru

В настоящее время существует множество нестероидных препаратов противовоспалительного действия (НПВС), широко применяемых в медицинской практике, таких как ибупрофен, диклофенак натрия, кетопрофен, кеторолак и т.д. Однако известно о том, что НПВС проявляют токсическое действие по отношению к желудочно-кишечному тракту в результате прямого контакта свободных карбоксильных групп со слизистой оболочкой, что проявляется в побочных реакциях, таких как эпигастральная боль, диарея, рвота, диспепсия, метеоризм, и может в итоге привести

к формированию язв и эрозивных гастритов. Также данные соединения являются неселективными ингибиторами фермента циклооксигеназы, которые вызывают большое количество побочных эффектов: бронхоспазм, спазм сосудов и образование участков ишемии в тканях, снижение способности тромбоцитов к агрегации, что может привести к образованию гематом и кровотечению [2, 6, 8]. Исходя из этого, поиск веществ, обладающих выраженной антиноцицептивной и противовоспалительной активностью и при этом

являющихся малотоксичными и безопасными, представляется актуальным.

Ранее в литературе сообщалось о биологической активности гидразоноамидов ацилпировиноградных кислот, полученных дециклизацией гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием первичных аминов [3, 7]. Однако отсутствуют сведения о взаимодействии 3-гидразонофуран-2-онов, имеющих в 3 положении фуранового цикла фармакофорный 2-фениламинобензоильный фрагмент с алифатическими и ароматическими аминами. Введение данного радикала является обоснованным, так как он представляет собой остаток гидразида N-фенилантраниловой кислоты, чьи производные обладают широким спектром биологической активности [9, 11, 12].

Целью исследования являлось изучение противовоспалительной и антиноцицептивной активности N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью изучения противовоспалительной и антиноцицептивной активности в лаборатории общей и органической химии «Пермской государственной фармацевтической академии» был осуществлен синтез N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов 2а-у по описанной ранее методике [4] – дециклизацией N-(5-R-2-оксофуран-3(2H)-илиден-2-фениламинобензогидразидов 1а-ж под действием алифатических и ароматических аминов (рис. 1).

Структура полученных соединений была установлена с помощью методов ИК, ЯМР1Н, ЯМР13С спектроскопии, масс-спектрометрии.

Фармакологический скрининг антиноцицептивной активности проводился на базе научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ Пермского государственного национального исследовательского университета по методу «горячая пластина» (таблица 1).

Оценку антиноцицептивного действия проводили по методу «горячая пластина» по Эдди и Леймбах [10] на нелинейных белых мышах (самках) массой 18-22 г. Исследуемые вещества вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальном растворе за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53,5°C металлическую пластинку [5]. Максимальной длительностью латентного периода (период cutoff) выбран интервал 40 с, так как нахождение животного на пластинке более длительное время могло привести к ожогу лап и причинению физических страданий. Определяли продолжительность пребывания животного на «горячей пластинке» (измеряемая в секундах) до наступления оборонительной реакции, заключающейся в облизывании задних лап, потряхивании ими либо попытки выпрыгнуть. Эффект оценивали через 0,5; 1,0 и 2,0 часа после введения исследуемых соединений. В опыте использовались животные с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. Каждое соединение испытывалось на 6 животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными.

Контрольной группе животных вводили 2% крахмальную слизь, в качестве препаратов сравнения использовали коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия ООО «Фармхимкомплект» в дозе 93 мг/кг (ЕД5050) и диклофенака натрия в дозе 10 мг/кг

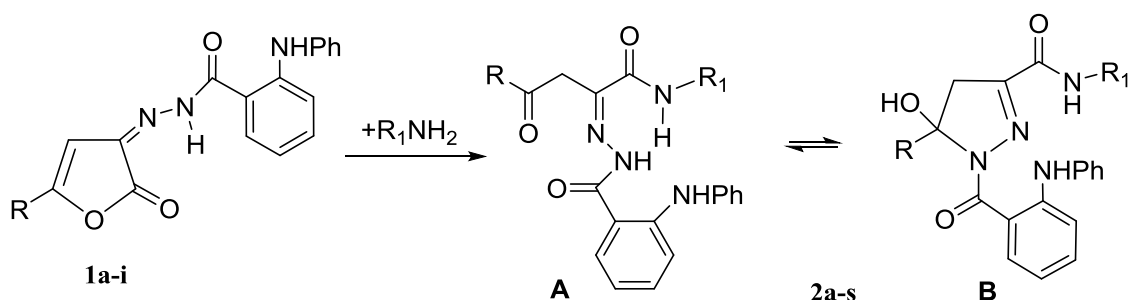


Рис. 1. Синтез N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов

Примечание: R = t-Bu(1a,2a,2j), Ph(1b,2b,2k,2r), 4-MePh(1c,2c,2e,2h,2l), 4-MeOPh(1d,2m), 4-EtOPh(1e,2n), 3,4-(MeO)2Ph(1f,2f), 4-FPh(1g,2o), 4-ClPh(1h,2d,2i,2p,2s), 4-BrPh(1i,2g,2q); R₁ = CH₂Ph(2a-d), CH₂CH₂Ph(2e-g), Ph (2h-i), 4-MePh(2j-q), 4-BrPh(2r-s).

Fig. 1. The synthesis of N-alkyl(aryl)-4-R-4-oxo-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono) butanamides.

Note: R = t-Bu(1a,2a,2j), Ph(1b,2b,2k,2r), 4-MePh(1c,2c,2e,2h,2l), 4-MeOPh(1d,2m), 4-EtOPh(1e,2n), 3,4-(MeO)2Ph(1f,2f), 4-FPh(1g,2o), 4-ClPh(1h,2d,2i,2p,2s), 4-BrPh(1i,2g,2q); R₁ = CH₂Ph(2a-d), CH₂CH₂Ph(2e-g), Ph (2h-i), 4-MePh(2j-q), 4-BrPh(2r-s).

Таблица 1
Table 1Антиноцицептивная активность
Antinociceptive activity

№	R ¹	R ³	Время защитного рефлекса, с Time of protective reflex, sec
2a	t-Bu	PhCH ₂	24.68±0.22*
2b	Ph	PhCH ₂	28.74±0.24*
2c	4-MePh	PhCH ₂	26.32±1.10*
2d	4-ClPh	PhCH ₂	21.28±0.36*
2e	4-MePh	PhCH ₂ CH ₂	26.68±0.48*
2g	4-BrPh	PhCH ₂ CH ₂	24.44±0.72*
2h	4-MePh	Ph	26.52±0.70*
2i	4-ClPh	Ph	19.40±0.62*
2j	t-Bu	4-MePh	26.80±1.36*
2k	Ph	4-MePh	22.10±0.66*
2l	4-MePh	4-MePh	24.78±1.28*
2m	4-MeOPh	4-MePh	22.66±0.68*
2n	4-EtOPh	4-MePh	21.54±0.42*
2o	4-FPh	4-MePh	19.34±0.88*
2p	4-ClPh	4-MePh	20.30±0.54*
2q	4-BrPh	4-MePh	22.10±0.78*
2s	4-ClPh	4-BrPh	20.38±0.56*
Метамизол натрия Metamizole Sodium			16.33±3.02* p<0.1
Диклофенак натрия Diclofenac Sodium			26.20±0.96*
Контроль 2% крахм. р-р Control 2% solution of starch			10.10±0.48

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контролем при p<0,05.

Note: * – authenticity of differences compared to the control p<0.05.

«AlfaAesar®»). Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при p<0,05 [1].

Исследование противовоспалительного действия проводилось на базе кафедры физиологии «Пермской государственной фармацевтической академии» (таблица 2) на белых нелинейных крысах массой 250–290 г обоего пола (группа включала 6 животных) на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1% водного раствора каррагинина. Исследуемые вещества в дозе 50 мг/кг вводили внутрижелудочно через атравматичный металлический зонд в виде взвеси в 1% крахмальном растворе за 1 час до введения флогогенного агента. Контрольным животным внутрижелудочно вводили 1% раствор крахмала в объеме, эквивалентном испытанной дозе соединения. Острую воспалительную реакцию (отек) воспроизводили субплантарным (под подошвенный апоневроз) введением 0,1 мл 1% раствора каррагинина. Изменение объема стопы регистрировали онкометрически через 3 ч после индукции воспаления [5]. Выраженность воспалительной реакции оценивали по увеличению объема в процентах по отношению к исходной величине. Препаратом сравне-

ния служил нимесулид в дозе 50 мг/кг (ООО «Фармхимкомплект»), вводимый аналогично исследуемым соединениям.

Статистическую обработку вели по методу Стьюдента [1]. Противовоспалительный эффект оценивали по показателю торможения тека, который выражали в процентах к показателям контрольной группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным фармакологического скрининга на наличие антиноцицептивной активности (таблица 1), соединения 2б, 2в, 2и, 2п, 2с превышают эффект диклофенака натрия или сопоставимы с ним, остальные соединения превысили по своей активности метамизол натрия. Следовательно, N-алкил(арил)-4-Р-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамида обладают выраженной антиноцицептивной активностью и перспективны для дальнейшего изучения.

Гидразоноамиды также были изучены на наличие противовоспалительной активности (таблица 2). Результаты исследования показали,

Противовоспалительная активность
Anti-inflammatory activity

№	R ¹	R ³	Объем стопы до введения флогогена, мл Paw volume before introducing phlogogen, ml	Объем стопы через 3 ч, мл Paw volume through 3 h, ml	% прироста объема стопы через 3 ч % increase in paw volume in 3 h, ml	Торможение отека через 3 ч, % Inhibition of edema in 3 h, %
2a	t-Bu	-CH ₂ Ph	1.21±0.06	1.67±0.08	38.32±0.81*	42.35
2b	Ph	-CH ₂ Ph	1.19±0.08	1.62±0.11	36.30±2.52*	45.39
2c	4-MePh	-CH ₂ Ph	1.08±0.02	1.85±0.06	71.24±5.35	-7.17
2d	4-MePh	-CH ₂ CH ₂ Ph	1.29±0.06	1.93±0.07	49.90±5.70	24.93
2f	3,4-(MeO) ₂ Ph	-CH ₂ CH ₂ Ph	1.21±0.08	1.64±0.06	37.00±4.42*	43.88
2h	4-MePh	Ph	1.11±0.04	1.44±0.09	29.39±3.55*	55.78
2j	t-Bu	4-MePh	1.10±0.04	1.60±0.03	59.42±10.81	10.60
2l	4-MePh	4-MePh	1.08±0.08	1.73±0.11	66.48±4.31	0.00
2n	4-OEtPh	4-MePh	1.17±0.03	1.40±0.03	19.33±3.75*	70.92
2o	4-FPh	4-MePh	1.05±0.04	1.58±0.08	49.85±3.93	25.00
2q	4-BrPh	4-MePh	1.10±0.04	1.46±0.07	32.45±1.86*	51.18
2r	Ph	4-BrPh	1.12±0.03	1.63±0.07	46.48±9.31*	30.07
Нимесулид Nimesulide			1.54±0.06	1.53±0.07	12.10±2.38	68.1
Контроль Control			0.77±0.05	1.26±0.08	66.47±10.19	–

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

Note: * – authenticity of differences compared to the control $p < 0.05$.

что соединения 2a, 2b, 2l, 2p, 2c, 2d и 2e достоверно уменьшают прирост объема стопы по сравнению с контролем. При этом соединение 2c сопоставимо по эффекту с препаратом сравнения нимесулидом. Остальные соединения не проявили выраженной противовоспалительной активности.

Таким образом, проведенный фармакологический скрининг N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов на наличие антиноцицептивной и противовоспалительной активности показал, что все соединения данного класса обладают выраженной антиноцицептивной активностью, ряд соединений проявляет противовоспалительное действие. Следовательно, N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамиды перспективны для дальнейшего изучения

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

Выполненный фармакологический скрининг соответствует принципам этики согласно протоколу Комиссии по биоэтике Пермской государственной фармацевтической академии № 01/19-з от 05.07.2019.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Беленький М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. Ленинград: Медгиз. 1963; 146 p. [Belenky M.L. *The elements of the quantitative assessment of the pharmacological effect*. Leningrad: Medgiz. 1963; 146 (in Russ.)]
- Воронина Н.В., Гельмутдинов Д.Д., Маркина О.И. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов-ингибиторов и неингибиторов ЦОГ-на состояние почек у больных оксалатной нефропатией, коморбидных по остеоартрозу. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016; 1:14-19 [Voronina N.V., Gelmutdinov D.D., Markina O.I. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs-inhibitors and non-COX inhibitors on the state of the kidneys in patients with oxa-

- late nephropathy, comorbid for osteoarthritis. *The Far Eastern Medical Journal*. 2016; 1:14-19 (in Russ.)]
3. Игидов Н.М., Махмудов Р.Р., Федоровцева А.Н., авторы. Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермский государственный университет, патентообладатели. *N-(1,3-тиазол-2-ил) амиды 2-дифенилметиленигидразино-5,5-диметил-2,4-диоксогексановой кислоты, проявляющие противовоспалительную и анальгетическую активность, и способ получения*. Российская Федерация патент RU 2345072. 27 января 2009. [Igidov N.M., Makhmudov R.R., Fedorovtseva A.N., authors. Perm state pharmaceutical Academy, Perm state University, assignees. *N-(1,3-thiazol-2-yl) amides-2-diphenylmethylenhydrazono-5,5-dimethyl-2,4-dioxohexanoic acid, that exhibiting anti-inflammatory and analgesic activity, and the method for producing*. Russian Federation patent RU 2345072. 2009 Jan 27. (in Russ.)]
 4. Киселев М.А., Игидов Н.М., Чернов И.Н., Токсарова Ю.С., Рубцов А.Е. Химия иминофуранов XIV. Дециклизация 3-бензоилгидразонов 5-замещенных 2, 3-фурандионов под действием ароматических и гетероциклических аминов. *Журнал органической химии*. 2017; 53(6):903-908 [Kiselev M.A. Igidov N.M., Chernov I.N., Toksarova Y.S., Rubtsov A.E. Chemistry of iminofurans: XIV. Ring opening of 5-substituted furan-2, 3-dione 3-benzoylhydrazones by the action of aromatic and heterocyclic amines. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2017; 53(6):920-925] DOI: 10.1134/S1070428017060173
 5. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. Часть 1*. Москва: Гриф и К. 2012. Том 1. 509 с. [Mironov A.N. *The guidelines for preclinical studies of drugs. Part 1*. Moscow: Grif i K. 2012. 509 p. (in Russ.)]
 6. Плотникова Е.Ю., Золотухина В.Н., Мерзляков С.П., Вологжанина Л.Г., Синьков М.А. Нестероидные противовоспалительные препараты при вертеброгенных болевых синдромах – что выбрать? Сравнительное исследование. *Нервные болезни*. 2018; 2:38-42 [Plotnikova E.Yu., Zolotukhina V.N., Merzlyakov S.P., Vologzhanina L.G., Sinkov M.A. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs for vertebrogenic pain syndromes – what to choose? The comparative study. *Nervnyye bolezni*. 2018; 2:38-42 (in Russ.)] DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12021
 7. Пулина Н.А., Залесов В.В., Быстрицкая О.А., Рубцов А.Е., Кутковая Н.В. Синтез и биологическая активность замещенных 4-арил-2-метиленигидразино-4-оксобут-2-еновых кислот и их производных. *Химико-фармацевтический журнал*. 2009; 43(8):17-20 [Pulina N.A., Zalesov V.V., Bystritskaya O.A., Rubtsov A.E., Kutkovaya N.V. Synthesis and biological activity of substituted 4-aryl-2-methylenhydrazino-4-oxobut-2-enoic acids and their derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2009; 8:444-447] DOI:10.1007/s11094-009-0334-8
 8. Рождественский Д.А. Клиническая фармакология анальгетиков-антипиретиков: ибупрофен и его место среди современных безрецептурных препаратов. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2016; 3:16-30 [Rozhdestvensky D.A. The clinical pharmacology of analgesics-antipyretics: ibuprofen and its place among modern OTC drugs. *Lechebnoye delo: nauchno-prakticheskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2016; 3:16-30 (in Russ.)]
 9. Bala S., Kamboj S., Saini V., Prasad D.N. Anti-Inflammatory, analgesic evaluation and molecular docking studies of N-phenyl anthranilic acid-based 1, 3, 4-oxadiazole analogues. *Journal of Chemistry*. 2013; 2013:6 pp. DOI: 10.1155/2013/412053
 10. Eddy N.B., Leimbach D.J.J. Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines. *Pharmacol. Exp. Ther.* 1953; 107(3):385-393.
 11. Harteneck C., Frenzel H., Kraft R. N-(p-amylocinnamoyl) anthranilic acid (ACA): a phospholipase A2 inhibitor and TRP channel blocker. *Cardiovascular drug reviews*. 2007; 25(1):61-75. DOI: 10.1111/j.1527-3466.2007.00005.x
 12. Simons L.J., Caprathe B.W., Callahan M., Graham J.M., Kimura T., Lai Y., Walker L.C. The synthesis and structure-activity relationship of substituted N-phenyl anthranilic acid analogs as amyloid aggregation inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2009; 19(3):654-657. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.12.049

Поступила в редакцию 04.09.2019

Подписана в печать 19.09.2019

Для цитирования: Кизимова И.А., Игидов Н.М., Махмудов Р.Р., Чашина С.В. Синтез и биологическая активность N-алкил(арил)-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразино)бутанамидов. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; (3):73–78. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/10.

BIOLOGICAL ACTIVITY OF N-ALKYL(ARYL)-4-R-OXO-2-(2-PHENYLAMINOBENZOYLHYDRAZONO)BUTANAMIDES

© Kizimova I.A.¹, Igidov N.M.¹, Makhmudov R.R.^{2,3}, Chashchina S.V.^{1,2}

¹ Perm State Pharmaceutical Academy (PSPA)

2, Polevaya St., Perm, Perm krai, 614990, Russian Federation

² Perm State National Research University (PSNRU)

15, Bulirev St., Perm, Perm krai, 614990, Russian Federation

³ Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies
(FSC MPRMT)

82, Monastyrskaya St., Perm, Perm krai, 614045, Russian Federation

First of all, the main task of pharmacy is search for new compounds, including those with high biological activity. Although lots of known compounds have antinociceptive and anti-inflammatory effects, almost all of them have a toxic effect on the gastrointestinal tract and cause a large number of side effects from various organs and systems of the body, since they are non-selective inhibitors of cyclooxygenase enzyme. The relief of pain and inflammatory processes as well the following search for safe and more efficient compounds is the significant task of pharmacology. It was found that hydrazonamides have very effective anti-inflammatory and antinociceptive activity; they will be perspective for following pharmacological screening.

Objective: synthesis and study of anti-inflammatory and antinociceptive activity of N-alkyl(aryl)-4-R-4-oxo-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono)butanamides.

Materials and methods. We synthesized the compounds investigated by means of classic organic synthesis; their structures were analyzed with IR, NMR¹H, NMR¹³C spectroscopy and mass spectrometry. We studied the antinociceptive activity on outbred white mice by «hot plate» method, and anti-inflammatory activity on outbred white rats by the model of acute inflammatory edema.

Results. N-alkyl(aryl)-4-R-4-oxo-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono)butanamides showed the high antinociceptive activity, several compounds exhibited anti-inflammatory effect.

Conclusion. N-alkyl(aryl)-4-R-4-oxo-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono)butanamides have perspective for the following in-depth study, including on acute toxicity and other types of biological activity.

Keywords: hydrazones 2,3-dihydro-2,3-furandiones; biological activity; N-alkyl(aryl)-4-R-4-oxo-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono)butanamides; antinociceptive activity; anti-inflammatory activity.

Kizimova Irina A. – Post-Graduate Student of Department of General and Organic Chemistry, PSPA, Perm, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1137-8562. E-mail: icekingakiratotsuka@gmail.com (correspondence author)

Igidov Nazim M. – Doctor of Pharmacy, Professor, Professor of Department of General and Organic Chemistry, PSPA, Perm, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-0976-9951. E-mail: igidov_nazim@mail.ru

Makhmudov Ramiz R. – PhD in Pharmacy, Associate Professor, Associate Professor of Laboratory of Biologically Active Substances, PSNRU, Perm, Russian Federation; Senior Researcher of Research Laboratory of Metabolism and Pharmacokinetics, FSC MPRMT, Perm, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2326-3976. E-mail: bav@psu.ru

Chashchina Svetlana V. – PhD in Biology, Associate Professor, Associate Professor of Department of Physiology, PSPA, Perm, Russian Federation; Associate Professor of Department of Vertebrate Zoology and Ecology, PSNRU, Perm, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4427-310X. E-mail: physiology@list.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 pharmacological screening complies with the principles of bioethics according to the protocol of the Commission of bioethics of the Perm State Pharmaceutical Academy № 01/19-3 of 05.07.2019.

Received 04.09.2019

Accepted 19.09.2019

For citation: Kizimova I.A., Igidov N.M., Makhmudov R.R., Chashchina S.V. Biological activity of N-alkyl(aryl)-4-R-oxo-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono)butanamides. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; (3):73–78. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/10.

МОРФОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ЛИСТЬЕВ ИРГИ КОЛОСИСТОЙ (AMELANCHIER SPICATA (LAM.) C. KOCH)

© Дроздова И.Л.¹, Трембала Я.С.¹, Минакова Е.И.¹, Орынбасарова К.К.², Омиралиев М.А.²

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

² Южно-Казахстанская медицинская академия (ЮКМА)

Казахстан, Южно-Казахстанская область, г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, д. 1/1

Представители семейства розоцветные (Rosaceae) являются одними из широко распространенных среди отечественной флоры. Среди розоцветных – много официальных лекарственных видов, пищевых и декоративных растений. Одним из представителей данного семейства является ирга колосистая (*Amelanchier spicata* (Lam.) C. Koch). В России и Казахстане данный вид давно выращивается как декоративное и пищевое растение. В научной медицине ирга колосистая в настоящее время не применяется. Не утверждена фармакопейная статья для этого растения. Для внедрения в научную медицину необходимо разработать показатели подлинности и провести исследование морфологоанатомических признаков строения листьев ирги колосистой.

Цель: изучение морфологических и анатомических признаков листьев ирги колосистой.

Материалы и методы. Морфологическое и анатомическое изучение листьев ирги колосистой проводили на свежем, воздушно-высушенном и фиксированном растительном материале. Для установления диагностических признаков сырья использовали общие фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания и Государственной фармакопеи Республики Казахстан.

Результаты. Впервые проведено морфологическое и анатомическое изучение листьев ирги колосистой.

Заключение. Впервые выявлена совокупность макро- и микродиагностических признаков, которые могут быть использованы для определения подлинности лекарственного растительного сырья при разработке нормативной документации на листья ирги колосистой по разделам «Внешние признаки» и «Микроскопические признаки».

Ключевые слова: ирга колосистая; *Amelanchier spicata* (Lam.) C. Koch; листья; морфологические признаки; анатомические признаки; идентификация растительного сырья.

Дроздова Ирина Леонидовна – д-р фарм. 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 – студентка, КГМУ, г. Курск. E-mail: evgenytraveler@mail.ru

Орынбасарова Кульпан Кенжебаевна – канд. фарм. наук, и.о. профессора кафедры фармакогнозии, ЮКМА, г. Шымкент. ORCID iD: 0000-0002-2610-9261. E-mail: kulpan_ok@mail.ru

Омиралиев Мурат Адиханович – канд. фарм. наук, и.о. доцента кафедры фармакогнозии, ЮКМА, г. Шымкент. ORCID iD: 0000-0003-4003-1816. E-mail: murat.omiraliyev@mail.ru

Лекарственные растения и фитопрепараты, получаемые из них, имеют многовековую историю применения для лечения и профилактики практически всех заболеваний человека [18]. Это связано с целым рядом особенностей фитотерапии: при широком спектре фармакологической активности и эффективности фитопрепараты характеризуются малой токсичностью, что, в свою очередь, дает возможность использования их в течение длительного времени для лечения и профилактики многих хронических (в т.ч. социально значимых) заболеваний. Современный принцип применения лекарственного растительного сырья в медицине уже не носит чисто эмпирический характер, а обязательно имеет научное обоснование и учитывает содержание биологически активных веществ (БАВ) и их биологическую активность [18]. Следует отметить, что ассортимент фитопрепаратов постоянно расширяется за счет изучения химического

состава, фармакологических свойств и внедрения в научную медицину новых лекарственных растений [16]. Так, данные литературы и результаты собственных исследований показывают, что многие представители флоры Центральной России, издавна используемые в народной медицине, содержат различные группы биологически активных веществ (полисахариды, фенольные соединения, аминокислоты, минеральные элементы и др.) и обладают разносторонними видами фармакологической активности, что позволяет считать их потенциальными перспективными сырьевыми источниками для внедрения в научную медицину [2, 3, 9, 10, 11, 12, 13].

Широко распространенными представителями флоры стран СНГ являются растения семейства розоцветные (Rosaceae). Среди розоцветных много официальных лекарственных видов, а также пищевых и декоративных расте-

ний [4, 5, 19]. Причем до настоящего времени многие виды этого семейства используются только в народной медицине ввиду их недостаточной изученности.

Одним из таких представителей является ирга колосистая или «коринка» (*Amelanchier spicata* (Lam.) C. Koch) – листопадный кустарник или небольшое деревце высотой до 5 м с густой овальной кроной, образованной многочисленными побегами. Скелетные ветви и старые побеги имеют темно-серый цвет, молодые – красновато-коричневый. Листья простые, черешковые, яйцевидной формы длиной до 5 см, при распускании бело-войлочные, летом – темно-зеленые сверху и светло-зеленые снизу. Прилистники линейные, рано опадают. Цветки белые или розоватые, собраны по 4-10 в короткие, плотные, прямостоячие кисти. Плоды яблоковидные, округлые диаметром до 0,9 см, в начале созревания красные, в полной зрелости – темно-фиолетовые, почти черные, с обильным восковым сизым налетом, сладковатые, съедобные [8, 19] (рис. 1). Родиной ирги колосистой является восточная часть Северной Америки [8, 17, 19, 20, 27]. В России и странах СНГ данный вид давно введен в культуру и широко выращивается в садах как плодое и в парках как декоративное (в одиночных и групповых посадках) растение [15, 19, 21, 23]. Данный вид легко дичает и может встречаться в разреженных лесах, у дорог, на опушках и полянах. Ирга является зимостойким, относительно засухоустойчивым растением, быстро растет, легко размножается с помощью семян, отводков, черенков и делением куста [8, 19], что говорит о достаточной сырьевой базе и позволяет считать данный вид перспективным растением для внедрения в научную медицину.

В России и странах СНГ (в т.ч. в Казахстане) в настоящее время ирга колосистая не является официальным видом; однако ее плоды широко используются в пищу в свежем и переработан-

ном виде: из них готовят пастилу, желе, вино, а высушенные плоды в быту называют «коринкой» [8, 15]. При изучении состава плодов ирги колосистой и еще 5 других видов ирги (ольхолистной, кроваво-красной, гладкой, канадской и обильно цветущей) было установлено наличие антоцианов в качестве основных компонентов (цианидин-3-галактозид, цианидин-3-глюкозид и цианидин-3-арабинозид) [28]. Данные литературных источников показывают, что в химическом отношении ирга колосистая практически не изучена, но изучался состав других близкородственных видов, а именно, ирги овальнолистной, в которой установлено наличие различных классов БАВ: листья содержат фенолкарбоновые кислоты, плоды – флавоноиды, антоцианы, органические кислоты; кроме того, обнаружены полисахариды, витамины Р и С, дубильные вещества [4, 5]. В народной медицине ирга овальнолистная используется в качестве вяжущего средства, при болезнях органов пищеварения [5]; экспериментально установлена антибактериальная активность ее экстракта [4, 5].

Возможность использования ирги колосистой в научной медицине вызывает необходимость морфологоанатомического изучения и установления диагностических признаков лекарственного растительного сырья. До настоящего времени было изучено только анатомическое строение плодов и семян ирги колосистой [20].

Цель работы: изучение морфологических и анатомических признаков листьев ирги колосистой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования служили листья ирги колосистой. Место заготовки образцов сырья – Курская область; фаза заготовки – окончание цветения – начало плодоношения.

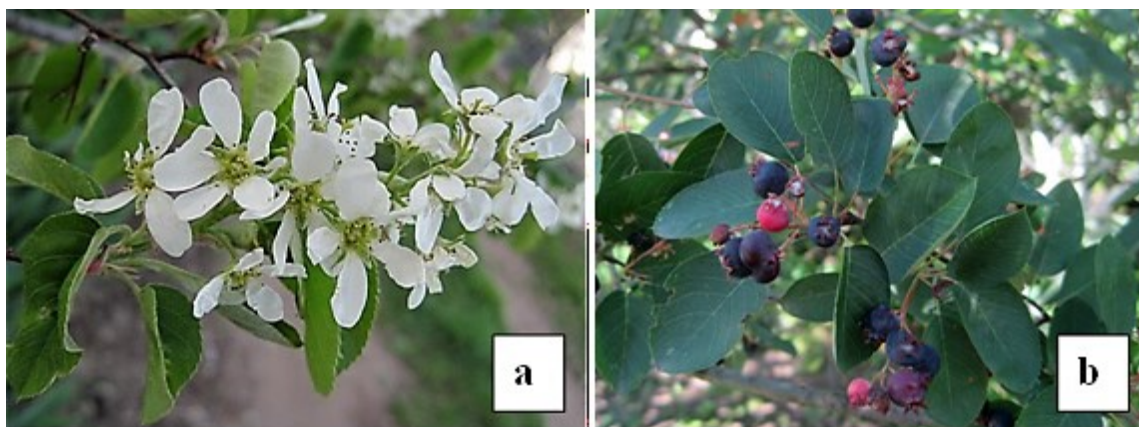


Рис. 1. Внешний вид ирги колосистой (а – период цветения, б – период плодоношения).

Fig. 1. The appearance of *Amelanchier spicata* (Lam.) C. Koch (a – flowering period, b – fruiting period).

Морфологическое и анатомическое изучение листьев ирги колосистой проводили на свежем, воздушно-высушенном и фиксированном в спирто-водо-глицериновой смеси (1:1:1) сырье [14, 25, 26]. Для установления диагностических признаков сырья использовали общие фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания (ОФС.1.5.1.0003.15 «Листья» и ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов») [7] и Государственной фармакопеи Республики Казахстан (статья «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья») [6]. Препараты исследовали при помощи светового микроскопа «Биолам Ломо». Для получения микрофотографий использовали цифровую фотокамеру; полученные изображения редактировали с использованием графической программы «Adobe Photoshop CC ×64». Описываемые анатомические признаки приведены в соответствии с терминологией И.А. Самылиной и О.Г. Аносовой [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования позволили нам впервые выявить и описать внешние (морфологические) и микроскопические признаки листьев ирги колосистой.

Внешние (морфологические) признаки листа. Листья цельные или могут быть частично измельченные, простые, есть черешок, прилистники отсутствуют. Листовая пластинка со-

ставляет в длину 2,5-5,0 см, в ширину – 2,0-3,5 см. Листья имеют эллиптическую или широкоэллиптическую форму. Верхушка листа заостренная, основание округлое или широко клиновидное, край мелкопильчатый. Жилкование перистое. Листовая пластинка почти голая с верхней стороны, с нижней стороны имеются волоски. Черешок листа имеет в поперечном сечении округлую форму; длина до 2,0 см. Цвет листовой пластинки – темно-зеленый с верхней стороны, светло-зеленый с нижней стороны. Снизу листа хорошо видны светло-зеленые выступающие жилки (рис. 2). Под лупой (10×) или стереомикроскопом (16×) видно, что листовая пластинка с нижней стороны, а также черешок опушены волосками. Запах слабый. Вкус водного извлечения слегка горьковатый.

Микроскопические признаки листа. Клетки верхнего эпидермиса листа ирги колосистой паренхимной формы, прямо- или слегка извилистые (рис. 3а); клетки нижнего эпидермиса имеют более извилистые стенки с хорошо выраженной складчатостью кутикулы (рис. 3б, 3с). Устьичный аппарат аномоцитного типа строения; устьица эллиптической формы расположены на нижнем эпидермисе, погруженные; замыкающие клетки окружены 4-6 побочными клетками (рис. 3б, 3с). На листовой пластинке (особенно с нижней стороны) имеются трихомы – простые одноклеточные толстостенные, извивающиеся и закручивающиеся волоски с гладкой поверхностью, которые встречаются и в других видах семейства Rosaceae (рис. 3д). Мезофилл содержит кристаллические включения оксалата кальция – друзы (рис. 3е). Жилки листа окружены кристаллоносной обкладкой оксалата кальция (рис. 3ф).



Рис. 2. Лекарственное сырье – листья ирги колосистой.

Fig. 2. Medicinal raw material - the leaves of *Amelanchier spicata* (Lam.) C. Koch.

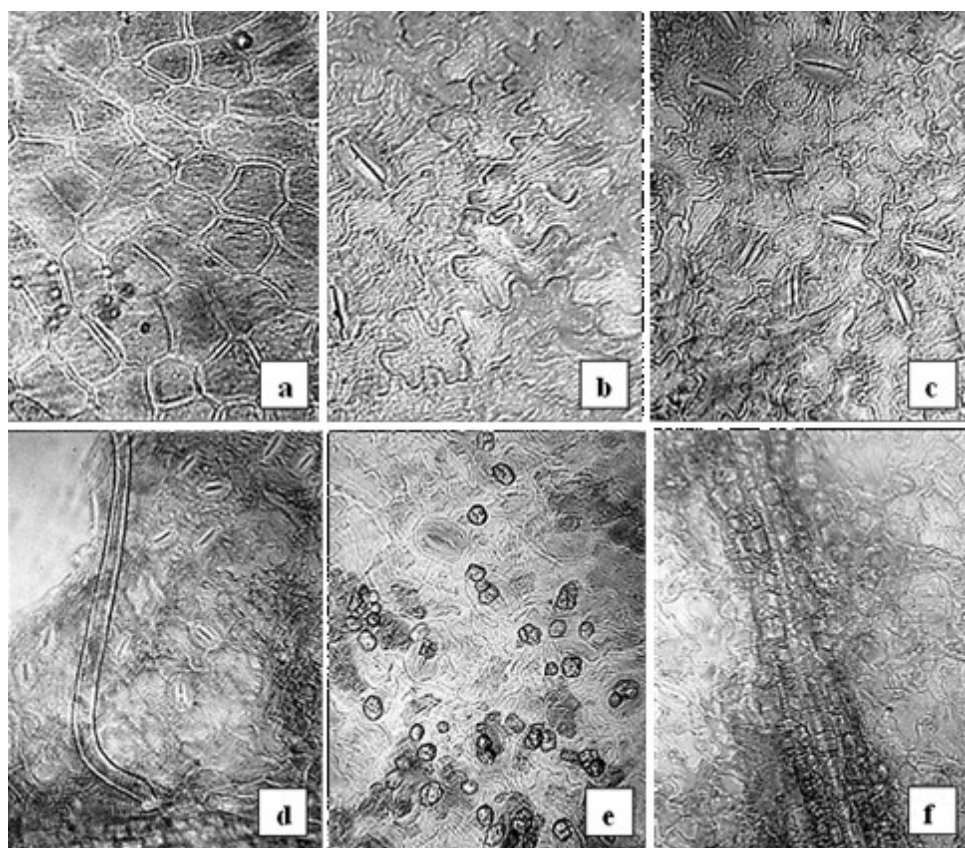


Рис. 3. Фрагменты эпидермиса листа (10×8, 10×20, 10×40)

Примечание: а, b, с – клетки верхнего (а) и нижнего (b, c) эпидермиса, с – складчатость кутикулы, устьица аномоцитного типа; d – простые одноклеточные толстостенные волоски с гладкой поверхностью; e – друзы оксалата кальция; f – жилка с кристаллоносной обкладкой.

Fig. 3. Fragments of leaf epidermis (10×8, 10×20, 10×40)

Note: a, b, c – cells of the upper (a) and lower (b, c) epidermis, c – folding cuticle, stomata of anomocyt type; d – simple single-celled thick-walled hairs with a smooth surface, e – calcium oxalate druses; f – vein with crystalliferous sheath.

Микроскопические признаки черешка. Черешок в поперечном сечении имеет округлую форму (рис. 4а). Покровной тканью является однослойный эпидермис с хорошо выраженной складчатостью кутикулы (рис. 4b). Устьица встречаются редко, имеют аномоцитный тип строения, форма устьичного аппарата – эллиптическая, количество побочных клеток – от 4 до 6 (рис. 4с). Черешок опушен многочисленными простыми волосками, характерными для листа ирги колосистой (рис 4а, 4d). Колленхима углового типа строения, залегает в 2-4 слоя под эпидермисом (рис. 4а, 4d). Проводящие ткани расположены в центре черешка в виде одного крупного закрытого коллатерального пучка (рис. 4а). В мезофилле встречаются включения оксалата кальция в виде призматических кристаллов или друз (рис. 4е, 4f).

Результаты проведенных исследований позволили установить в листьях ирги колосистой признаки, характерные и для других представителей семейства розоцветные, что согласуется

с данными литературных источников [1, 22, 24]. Кроме того, установлена совокупность отличительных признаков, позволяющих проводить идентификацию лекарственного растительного сырья листьев ирги колосистой.

Таким образом, на основании настоящей работы можно сделать следующие выводы:

1. Впервые проведено морфологическое и анатомическое изучение листьев ирги колосистой.

2. Впервые установлена совокупность макро- и микроскопических признаков, которые позволяют достоверно проводить диагностику подлинности растительного сырья при разработке нормативной документации на листья ирги колосистой по разделам «Внешние признаки» и «Микроскопические признаки».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

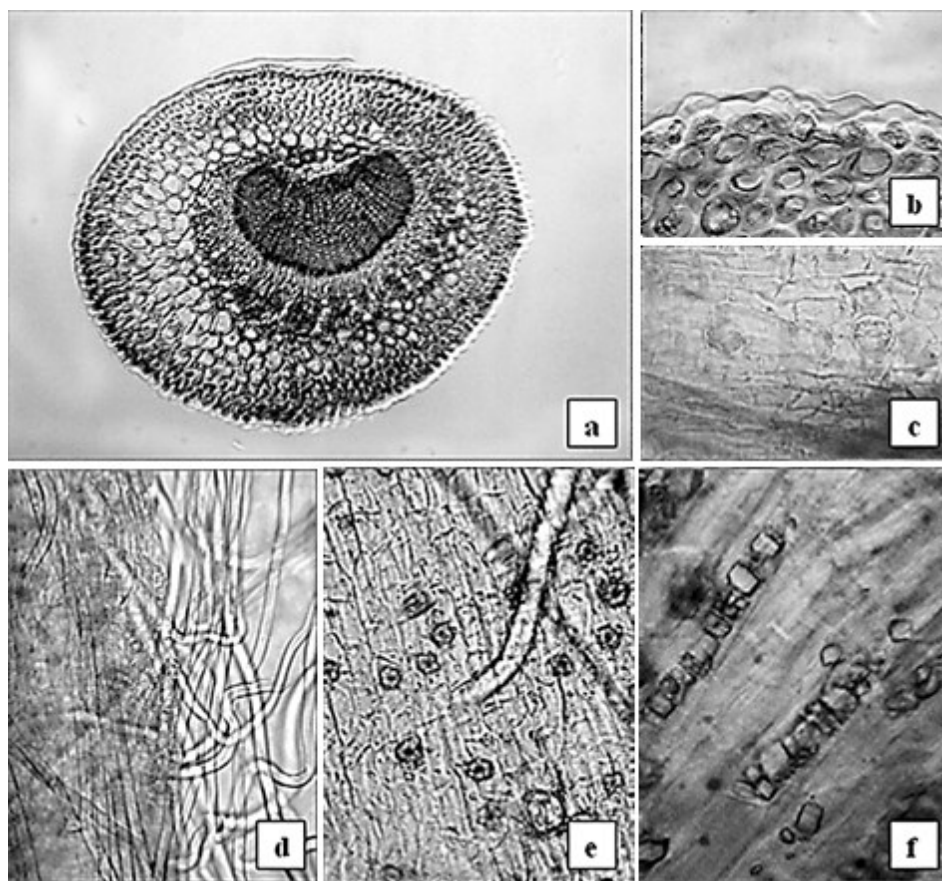


Рис. 4. Фрагменты черешка (7×8, 10×20, 10×40, 15×40).

Примечание: а – фрагмент поперечного среза черешка; б – складчатость кутикулы, уголовая колленхима; с – устьица анномоцитного типа; д – простые одноклеточные толстостенные волоски с гладкой поверхностью; е – друзы оксалата кальция; ф – призматические кристаллы оксалата кальция.

Fig. 4. Fragments of petiole (7×8, 10×20, 10×40, 15×40).

Note: a – fragment of petiole cross-section; b – folding cuticle, corner colenchyma; c – stomata of anomocytic type; d – simple single-celled thick-walled hairs with a smooth surface, e – druses of calcium oxalate; f – prismatic crystals of calcium oxalate.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Дроздова И.Л. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор растительного материала для анализа, проведение анатомических исследований, описание микродиагностических признаков, анализ полученных результатов, написание рукописи и окончательное утверждение ее для публикации. Трембаля Я.С. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор растительного материала для анализа, проведение анатомических исследований, описание микродиагностических признаков, анализ полученных результатов, участие в написании рукописи и окончательном утверждении ее для публикации. Минакова Е.И. – сбор растительного материала для анализа, участие в проведении анатомических исследований и обработке полученных результатов, участие в описании микродиагностических признаков. Орынбасарова К.К. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, участие в описании микродиагностических признаков и анализе полученных результатов, участие в написании рукописи и окончательном утверждении ее для публикации. Омиралиев М.А. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, участие в описании микродиагностических признаков и анализе

полученных результатов, участие в написании рукописи и окончательном утверждении ее для публикации.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

В данной работе одобрение этического комитета не требовалось.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бубенчикова В.Н., Дроздова И.Л. *Земляника лесная*. Курск: КГМУ, 2005. 128 с. [Bubenchikova V.N., Drozdova I.L. *Wild strawberries*. Kursk: KSMU, 2005. 128 p. (in Russ.)]
2. Бубенчикова В.Н., Дроздова И.Л. Разработка показателей качества листьев земляники лесной. *Фармация*. 2002; 6:16 [Bubenchikova V.N., Drozdova I.L. Development of indicators of quality of wild strawberry leaves. *Farmatsiya*. 2002; 6:16 (in Russ.)]
3. Бубенчикова В.Н., Дроздова И.Л. Фенольные соединения и полисахариды листьев *Fragaria*

- vesca L. *Растительные ресурсы*. 2003; 39(4):94-98 [Bubenchikova V.N., Drozdova I.L. Phenolic compounds and polysaccharides of the leaves of *Fragaria vesca* L. *Rastitel'nyye resursy*. 2003; 39(4):94-98 (in Russ.)]
4. Буданцев А.Л., под ред. *Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Том 2. Семейства Actinidiaceae-Malvaceae, Euphorbiaceae-Haloragaceae*. Санкт-Петербург, Москва: Товарищество научных изданий КМК, 2009. 513 с. [Budantsev A.L., editor *Plant resources of Russia: Wild flowering plants, their component composition and biological activity. Vol. 2. Families of Actinidiaceae-Malvaceae, Euphorbiaceae-Haloragaceae*. Saint-Petersburg, Moscow: Tovarithchestvo nauchnykh izdaniy KMK, 2009. 513 p. (in Russ.)]
5. Буданцев А.Л., Лесиовская Е.Е., под ред. *Дикорастущие полезные растения России*. Санкт-Петербург: Изд-во СПХФА, 2001. 663 с. [Budantsev A.L., Lesiovskaya E.E., editors *Wild useful plants of Russia*. Saint-Petersburg: Izdatelstvo SPKHFA, 2001. 663 p. (in Russ.)]
6. *Государственная фармакопея Республики Казахстан*. Т. 1. Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2008. 592 с. [State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. Vol. 1. Almaty: Izdatel'skiy dom «ZHibek zholy», 2008. 592 p. (in Russ.)]
7. *Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том II*. Москва: Федеральная электронная медицинская библиотека [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. Vol. II. Moscow: Federal electronic medical library (in Russ.)] URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
8. Губанов И.А., Киселёва К.В., Новиков В.С., Тихомиров В.Н. *Иллюстрированный определитель растений Средней России. Том 2: Покрывосеменные (Обуольные: раздельнолепестные)*. Москва: Товарищество научных изданий КМК, Институт технологических исследований, 2003. 665 с. [Gubanov I.A., Kiselyova K.V., Novikov V.S., Tikhomirov V.N. *Illustrated determinant of plants in Central Russia. Volume 2: Angiosperms (dicotyledons: choripetalae)*. Moscow: Tovarithchestvo nauchnykh izdaniy KMK, Institut tekhnologicheskikh issledovaniy, 2003. 665 p. (in Russ.)]
9. Дроздова И.Л. Выделение и химическое изучение полисахаридов травы донника рослого (*Melilotus altissimus* Thuill.). *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2004; 1:173-175 [Drozdova I.L. Isolation and chemical study of grass polysaccharides *Melilotus altissimus* Thuill. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2004; 1:173-175 (in Russ.)]
10. Дроздова И.Л., Денисова Н.Н. Изучение аминокислотного состава травы короставника полевого. *Традиционная медицина*. 2012; 4(31):49-51 [Drozdova I.L., Denisova N.N. The study of the amino acid composition of grass *Knautia arvensis* (L.) Coult. *Traditsionnaya meditsina*. 2012; 4(31):49-51 (in Russ.)]
11. Дроздова И.Л., Денисова Н.Н. Элементный состав травы короставника полевого *Knautia arvensis* (L.) Coult. *Химия растительного сырья*. 2013; 4:135-139 [Drozdova I.L., Denisova N.N. The elemental composition of the grass *Knautia arvensis* (L.) Coult. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. 2013; 4:135-139 (in Russ.)]
12. 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.)]
13. 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.)]
14. Кахерская Ю.С., Горячкина Е.Г., Федосеева Г.М. Сравнительная морфолого-анатомическая характеристика сырья ортилии однобокой и грушанки круглолистной. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2008; 76; 1:84-86 [Kakherskaya Yu.S., Goryachkina E.G., Fedoseyeva G.M. Comparative morphological and anatomical characteristics of the raw materials *Orthilia secunda* and *Pyrola rotundifolia*. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2008; 76; 1:84-86 (in Russ.)]
15. 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: ЗАО «Phyton+», 2010. 544 p. (in Russ.)]
16. 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.)]
17. Корунчикова В.В. Особенности биологии, экологии и перспективы использования интродуцированных видов ирги. *Бюллетень ДНБС*. 2013; 107:25-32 [Korunchikova V.V. The biology, ecology and perspectives of using the introduced shadberry species *Amelanchier*. *Byulleten' DNBS*. 2013; 107:25-32 (in Russ.)]
18. Ловкова М.Я., Рабинович А.М., Пономарева С.М., Бузук Г.Н., Соколова С.М. *Почему растения лечат: Около 200 видов лекарственных растений с кратким биохимическим описанием*. Москва: ЛЕ-НАНД, 2018. 228 с. [Lovkova M.Ya., Rabinovich A.M., Ponomareva S.M., Buzuk G.N., Sokolova S.M. *Why plants are treated: About 200 species of*

- medicinal plants with a brief biochemical description*. Moscow: LENAND, 2018. 228 p. (in Russ.)]
19. 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*. Moscow: Tovarithchestvo nauchnykh izdaniy KMK, 2014. 635 p. (in Russ.)]
 20. Никитин А.А., Панкова И.А. *Анатомический атлас полезных и некоторых ядовитых растений*. Ленинград: Наука, 1982. 768 с. [Nikitin A.A., Pankova I.A. *Anatomical Atlas of useful and some poisonous plants*. Leningrad: Nauka, 1982. 768 p. (in Russ.)]
 21. 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.)]
 22. Самылина И.А., Аносова О.Г. *Фармакогнозия. Атлас: в 2-томах*. Том 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 192 с. [Samylina I.A., Anosova O.G. *Pharmacognosy. Atlas: in 2 volumes*. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 192 p. (in Russ.)]
 23. Семенютина А.В., Шилов Е.П. Интродукция видов рода *Amelanchier* Medik и перспективы их использования в multifunctional forests. *Izvestiya nizhnevolzhskogo agrouniversitetskogo kompleksa*. 2013; 3(31):1-4 [Semenyutina A.V., Shilov E.P. Introduction of species of the genus *Amelanchier* Medik and the prospects of their use in multifunctional forests. *Izvestiya nizhnevolzhskogo agrouniversitetskogo kompleksa*. 2013; 3(31):1-4 (in Russ.)]
 24. Серебряная Ф.К., Геоня И.В., Алиева К.М. Сравнительное морфолого-анатомическое исследование вегетативных органов лабазника обыкновенного (*Filipendula vulgaris* Moench.) и лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.), произрастающих на Северном Кавказе. *Фармация и фармакология*. 2016; 4(5):63-80 [Serebryanaya F.K., Geonya I.V., Aliyeva K.M. Comparative morphological and anatomical study of vegetative organs of the *Filipendula vulgaris* Moench. and *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. native to the North Caucasus. *Farmatsiya i farmakologiya*. 2016; 4(5):63-80 (in Russ.)] DOI: 10.19163/2307-9266-2016-4-5-63-80
 25. Трембалья Я.С., Прокошева Л.И., Лапина Е.С. Анатомическое строение вегетативных органов астрала нутового (*Astragalus cicer* L.). *Фармация и фармакология*. 2014; 6(7):33-35 [Trembalya Ya.S., Prokosheva L.I., Lapina E.S. Anatomical structure of vegetative organs of *Astragalus cicer* L. *Farmatsiya i farmakologiya*. 2014; 6(7):33-35 (in Russ.)] DOI:10.19163/2307-9266-2014-2-6(7)-33-35
 26. 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.)]
 27. Цвелёв Н.Н. О роде ирга (*Amelanchier medik.*, Rosaceae) в Европейской России. *Новости систематики высших растений*. 2010; 42:174-177 [Tsvelyov N.N. On the genus *amelanchier* (*Amelanchier medik.*, Rosaceae) in European Russia. *Novosti sistematiki vysshikh rasteniy*. 2010; 42:174-177 (in Russ.)]
 28. Чулков А.Н., Дейнека В.И., Дейнека Л.А., Степанова А.В. Антоцианы плодов шести видов *Amelanchier* sp. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Естественные науки*. 2011; 15-2(104):209-215 [Chulkov A.N., Deyneka V.I., Deyneka L.A., Stepanova A.V. Anthocyanins of fruits of six species of *Amelanchier* sp. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Estestvennyye nauki*. 2011; 15-2(104):209-215 (in Russ.)]

Поступила в редакцию 01.06.2019

Подписана в печать 19.09.2019

Для цитирования: Дроздова И.Л., Трембалья Я.С., Минакова Е.И., Орынбасарова К.К., Омиралиев М.А. Морфолого-анатомическое строение листьев ирги колосистой (*Amelanchier spicata* (Lam.) C. Koch). *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; (3):79–86. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/11.

MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STRUCTURE OF AMELANCHIER SPICATA (LAM.) C. KOCH LEAVES

© Drozdova I.L.¹, Trembalya Ya.S.¹, Minakova E.I.¹, Orynbasarova K.K.², Omiraliev M.A.²

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

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

² South Kazakhstan Medical Academy (SKMA)

1/1, Al-Farabi Sq., Shymkent, South Kazakhstan region, 160019, Republic of Kazakhstan

Representatives of the family Rosaceae are ones of the most widespread among the domestic flora. Among Rosaceae there are many official medicinal species, food and decorative plants. One of the representatives of this family is *Amelanchier spicata* (Lam.) C. Koch. In Russia and Kazakhstan this species has long been grown as a decorative and food plant. In scientific medicine *Amelanchier spicata* (Lam.) C. Koch is not currently used since there is no approved pharmacopoeial monograph for this plant. The introduction into scientific medicine requires to develop indicators of authenticity and to conduct a study of morphological and anatomical features of the structure of *Amelanchier spicata* (Lam.) C. Koch leaves.

Objective: to study the morphological and anatomical features of leaves of *Amelanchier spicata* (Lam.) C. Koch.

Materials and methods. Morphological and anatomical study of *Amelanchier spicata* (Lam.) C. Koch leaves was carried out on fresh, air-dried and fixed plant material. The common Pharmacopoeia articles of both the XIV edition State Pharmacopoeia of Russian Federation and the State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan were used to establish the diagnostic features of raw materials.

Results. For the first time the morphological and anatomical study of *Amelanchier spicata* (Lam.) C. Koch leaves was carried out.

Conclusion. For the first time a set of macro- and microdiagnostic features that can be used to determine the authenticity of medicinal plant raw materials in the development of regulatory documentation for the leaves of *Amelanchier spicata* (Lam.) C. Koch. in the sections «External signs» and «Microscopic signs» was revealed.

Keywords: *Amelanchier spicata* (Lam.) C. Koch; leaves; morphological features; anatomical 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

Orynbasarova Kulpan K. – PhD in Pharmacy, Professor of Pharmacognosy and Botany Department, SKMA, Shymkent, Kazakhstan. ORCID iD: 0000-0002-2610-9261. E-mail: kulpan_ok@mail.ru

Omiraliev Murat A. – PhD in Pharmacy, Associate Professor of Pharmacognosy and Botany Department, SKMA, Shymkent, Kazakhstan. ORCID iD: 0000-0003-4003-1816. E-mail: murat.omiraliev@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

In this work the approval of the ethics committee was not required

AUTHORS CONTRIBUTION

Drozdova I.L. – development of the concept and design of the study, collection of plant material for analysis, anatomical studies, description of microdiagnostic features, analysis of the results, writing the manuscript and its final approval

for publication. Trembalya Ya.S. – participation in the development of the concept and design of the study, collection of plant material for analysis, anatomical studies, description of microdiagnostic features, analysis of the results, participation in writing the manuscript and its final approval for publication. Minakova E.I. – collection of plant material for analysis, participation in anatomical studies and processing of the results, participation in the description of microdiagnostic features. Orynbasarova K.K. – participation in the development of the concept and design of the study, participation in the description of microdiagnostic features and analysis of the results, participation in writing the manuscript and its final approval for publication. Omiraliev M.A. – participation in the development of the concept and design of the study, participation in the description of microdiagnostic features and analysis of the results, participation in writing the manuscript and its final approval for publication.

Received 01.06.2019

Accepted 19.09.2019

For citation: Drozdova I.L., Trembalya Ya.S., Minakova E.I., Orynbasarova K.K., Omiraliev M.A. Morphological and anatomical structure of *Amelanchier spicata* (Lam.) C. Koch leaves. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; (3):79–86. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/11.

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАСТЕНИЙ РОДА GLEDITSIA L. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Сальникова Н.А.¹, Самотруева М.А.¹, Коновалов Д.А.²

¹ Астраханский государственный медицинский университет (АГМУ)

Россия, 414000, Астраханская область, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Пятигорский медико-фармацевтический институт (ПМФИ)

Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

В статье проводится анализ мировой научной литературы по вопросу изученности видов рода *Gleditsia* L. (Гледичия), произрастающих практически на всех континентах, но особое внимание привлечено к видам *Gleditsia caspia* Desf. и *Gleditsia tricanthos* L. как основных представителей североамериканской флоры на территории Российской Федерации. Разные морфологические части растений рода *Gleditsia* L. содержат богатый химический состав, соотношение которого зависит от видовой принадлежности растения. В сырье *G. sinensis* обнаружены фенольные соединения и фенольные кислоты, флавоноиды, люпиновая кислота, эхиноцистовая кислота, тритерпеновые сапонины. *G. caspica* содержит тритерпеновые сапонины, монотерпеновые кислоты и стеролы, бисдесмозидные сапонины, флавононы. В *G. delavayi* обнаружены тритерпеновые сапонины. Галактоманнаны обнаружены в стручках *G. macracantha* и *G. triacanthos*. В сырье *G. triacanthos* обнаружены 8 флавоноидов, включая 6 флавоноидных гликозидов: виценин-П, люценин, изоориентин, ориентин, витексин, изовитексин вместе с двумя агликонами, а именно лютеолином и апигенином. Широкий спектр фармакологического действия растений рода *Gleditsia* L. подтвержден многолетним опытом китайской и корейской народной медицины, коренными жителями Северной Америки и современными научными данными. Разными авторами в условиях *in vitro* для сырья *Gleditsia* L. подтверждены спазмолитическая и цитотоксическая активность, противовоспалительное, антимутагенное и антимикробное действие.

Ключевые слова: *Gleditsia* L.; флавоноиды; тритерпеновые сапонины; галактоманнаны; фармакологические свойства.

Сальникова Наталья Алексеевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, АГМУ, г. Астрахань. ORCID iD: 0000-0003-2783-4059. E-mail: natalya-salnikova-81@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Самотруева Марина Александровна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, АГМУ, г. Астрахань. ORCID iD: 0000-0001-5336-4455. E-mail: ms1506@mail.ru

Коновалов Дмитрий Алексеевич – д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов, ПМФИ, г. Пятигорск. ORCID iD: 0000-0002-0960-6127. E-mail: d.a.kononov@pmedpharm.ru

ЭКОЛОГО-БОТАНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РОДА ГЛЕДИЧИЯ GLEDITSIA L.

Род древесных растений Гледичия *Gleditsia* L. относится к североамериканской флоре, занимает следующее систематическое положение: отдел Magnoliophyta, класс Magnoliopsida, порядок Fabales, семейство Fabaceae. Насчитывает порядка 10 видов, произрастающих в Центральной и Юго-Восточной Азии, Северной и Южной Америке, Северной Африке: гледичия водяная *G. aquatic* Marshall, гледичия аморфная *G. amorphoides*, гледичия австралийская *G. australis*, гледичия деловая *G. delavayi*, гледичия агрессивная *G. ferox*, гледичия каспийская *G. caspia* Desf., гледичия трехколючковая *G. tricanthos* L., гледичия японская *G. japonica* Loddiges Cat. ex Loudon, гледичия китайская (субтаксон) *G. macracantha* Desf., гледичия китайская *G. sinensis* Lam. На территории Российской Федерации, согласно ботанической сводке С.К. Черепанова, произрастает два вида

рода: *Gleditsia caspia* Desf. (*G. horrida*) и *Gleditsia tricanthos* L. [9].

Gleditsia L. представляет собой листопадные деревья с крупными колючками на ветках, произрастает на периодически затопляемых ил-лювиальных, дренированных почвах, выдерживает небольшое засоление почвенного слоя, отличается засухоустойчивостью и морозоустойчивостью, продолжительность жизни составляет порядка 120 лет [7]. Коренное население Америки гледичию называли Honey locust за сладкий вкус мякоти плодов, которая использовалась в пищу и производстве алкогольных и безалкогольных напитков [52]. Промышленный интерес к древесине гледичии связан с декоративностью и высокой способностью поддаваться полировке и вощению, используется для изготовления шпал, столбов, так как долго не поддается гниению в почве [2].

Gleditsia caspia Desf. представляет собой деревья высотой до 13 м, с шаровидной кроной и стволом до 40 см в диаметре, побеги желтовато-зеленого цвета. Колючки черные простые, реже

ветвистые. Листья просто перистосложные, листочки яйцевидные длиной 2-4 см. Цветочные кисти 10-12 см длиной. Бобы широкие, прямые [2].

Gleditsia tricanthos L. – деревья высотой до 45 м, с ажурной кроной. Стебель темно-бурого цвета, морщинистый. На стволе и ветвях расположены острые колючки длиной до 10 см. Листья просто парноперистосложные с 8-15 парами продолговато-ланцетными листочками. Соцветие узко кистевидное, цветки на коротких ножках. Бобы удлинено-ланцетные длиной до 45 см и шириной до 3 см, изогнутые и вдоль спирально закрученные, кожистые, темно-коричневые, со сладковатой мякотью. Семена удлинено эллиптические, сплюснутые, коричневые, блестящие, длиной до 10 мм [7, 59].

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ РАСТЕНИЙ

Химический состав различных частей растений рода *Gleditsia* L. привлекал внимание ученых многих стран мира на протяжении последних 50 лет.

В сырье *G. sinensis* обнаружены полифенольные соединения и фенольные кислоты [34, 63], флавоноиды [50], люпиновая кислота [32], эхиноцистовая кислота [60], тритерпеновые сапонины [13, 31, 62]. *G. caspica* содержит тритерпеновые сапонины, монотерпеновые кислоты и стеролы [39, 55], бисдесмозидные сапонины [11, 40], флавононы [42]. В *G. delavayi* обнаружены тритерпеновые сапонины [46].

A. Diego с соавторами в 2002 году получили водное извлечение эндосперма из семян *G. triacanthos*, разделив его на две фракции с помощью метода анионообменной хроматографии и методами 1D и 2D ЯМР-спектроскопии. Фракция, которая элюируется водой, представляет собой арабинан с (1→5) α -L-связями и разветвлениями, главным образом, на C-2, сопровождаемые равными количествами галактоманнанового олигосахарида с низким содержанием галактозы и небольшой долей β -(1→4)-галактана. Фракция, которая элюируется спиртом, представляет собой арабинан и галактоманнан с более высоким содержанием галактозы, галактана и белка [18].

Впервые из семян *G. triacanthos* f. *Inermis* A.B. Егоровым, Н.М. Местечкиной и В.Д. Щербухиным был выделен галактоманнан (15,4%) с высокой оптической плотностью [23]. Галактоманнаны обнаружены также в стручках *G. macracantha* и *G. triacanthos* [12, 38, 53, 56].

L.S. Sciarini с соавторами исследовали семена *G. triacanthos* в качестве источника галактоманнана на количественное соотношение манноза: галактоза (Man:Gal) и выяснили, что оно зависит

от методов выделения и очистки продукта. В данном исследовании использовали три способа выделения: обработка кипятком (M1), концентрированным раствором NaOH (M2) и набухание в воде с последующим ручным удалением эндосперма (M3). Функциональные свойства гидроколлоидов, полученные тремя способами выделения, сравнивались с ксантановой и гуаровой камедью. Продукт M1 имел самый низкий выход, но показал высокую водопоглощающую способность и растворимость, высокую эмульгирующую и пенообразующую способность и придавал высокую стабильность дисперсиям (пенам и эмульсиям) [51].

В 2004 году российскими учеными А.В. Егоровым, Н.М. Местечкиной и В.Д. Щербухиным из семян *G. ferox*, интродуцированной в России, был выделен галактоманнан молекулярной массой 1660 кДа и с выходом 18,9%. Хроматографическими и спектральными методами установлено, что галактоманнан состоит из D-маннопиранозы и D-галактопиранозы (молекулярное соотношение 2,54:1,0), вероятность встречаемости в цепи молекулы маннобиозных звеньев составила для незамещенных звеньев – 0,37, для однозамещенных – 0,47, для двузамещенных – 0,16 [5, 24].

Д.Н. Оленников и А.В. Рохин в одной из работ методом горячей водной экстракции из семян *Gleditsia sinensis* L. выделили галактоманнан (выход составил 4,5% от массы семян) с молекулярной массой 1230 кДа. Полученный галактоманнан состоял из остатков маннозы и галактозы в молярном соотношении 2,69:1,0. С помощью ¹³C-ЯМР-спектроскопии установлено, что в данном галактоманнани встречаются следующие участки звеньев: Ман-Ман, (Гал)Ман-Ман и Ман-Ман(Гал) (в сумме), а также (Гал)Ман-Ман(Гал), соотношение которых составляет 0,23:0,47:0,30 [8].

Y. Liu с соавторами в 2016 году исследовали физико-химические свойства камеди семян *Gleditsia sinensis* (GSG) и *Gleditsia microphylla* (GMG), которую очищали и осаждали с использованием различных концентраций этанола и изопропанола. Ученые провели осаждение галактоманнана из GSG и GMG в 33,3% этаноле, что составило 81,7% и 82,5% соответственно, а в 28,8% изопропаноле – 81,3% и 82,9% соответственно. Таким образом, более высокое соотношение полисахаридов манноза/галактоза и более высокая молекулярная масса были получены при более низкой концентрации спиртов [36].

Фенольные соединения обнаружены в сырье *G. triacanthos* [26] учеными из Египта, которые идентифицировали в нем 8 флавоноидов, включая 6 флавоноидных гликозидов: виценин-II,

люценин, изоориентин, ориентин, витексин, изовитексин вместе с двумя агликонами, а именно лютеолином и апигенином [54].

Коллектив ученых во главе с Р.К. Рахманбердиевым изолировали и изучили водорастворимые полисахариды из семян восьми видов гледичии. Галактоманнаны проявили различную вязкость, специфические вращения молекул и соотношение галактозы и маннозы. Изучение их химических превращений и ИК-спектральных данных показало, что моносахаридные остатки являются пиранозами, связанными β -1-4-гликозидными связями и имеющими во втором компоненте D-галактозу с α -конфигурацией гликозидного центра и наиболее вероятной конформацией стула пиранозного кольца [43].

Р.К. Рахманбердиевой, Д.А. Рахимовым, М.Р. Мирзаевой проведена работа по всестороннему изучению химической структуры и свойств галактоманнана из оболочки семян *G. texana*. Кислотный гидролиз олигосахаридов и продуктов их восстановления показал, что олигосахарид А является маннобиозой, В – галактозилманнозой, С – маннотриозой, D – маннотетраозой. Полученный галактоманнан из семян *G. texana* отличается от других видов гледичии расположением мономеров в цепи, молекулярной массой и другими характеристиками. Также этими авторами тщательно изучена структура галактоманнана из семян *G. macracantha* методом метилирования, периодатного окисления и частичного кислотного гидролиза. Основная полигликозидная цепь данного полисахарида состоит из β -1 $\rightarrow$ 4-связанных маннопиранозных звеньев, где манноза замещена в 6-положении одиночными α -D-галактопиранозными звеньями [44, 45].

Детально Р.К. Рахманбердиевой, М. Талиповой и Ф. Газизовым исследован углеводный и липидный состав семян *G. triacanthos* L., культивируемой в Узбекистане, из которых выделены водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлоза, а также определен жирнокислотный состав нейтральных, глико- и фосфолипидов [48].

В 2003 году А.В. Егоровым, Н.М. Местечкиной и В.Д. Щербухиным была изучена первичная структура галактоманнана семян *G. triacanthos* с помощью современных хроматографических и спектроскопических методов. Макромолекула с молекулярной массой 660 кДа имеет цепь, построенную из 1,4-Р-Б-маннопиранозных остатков, 41% которых замещен по С-6 единичными остатками α -D-галактопиранозы. В цепи галактоманнана, вероятность встречаемости маннобиозных зве-

ньев составляет для звена Ман-Ман 0,16, для Гал (Ман-Ман) и (Ман-Ман)Гал по 0,50 [4].

М.А. Дученко с соавторами исследовали аминокислотный и минеральный состав листьев и створок плодов *G. triacanthos* L. и обнаружили 16 аминокислот, в том числе 7 незаменимых. Доминирующими аминокислотами оказались: аспарагиновая, глутаминовая кислоты, глицин, аланин, лейцин, серин и триптофан. Также отмечено высокое содержание кальция, калия, кремния и магния в сырье *G. triacanthos* L. [21].

М.А. Дученко, В.М. Ковалев и С.В. Романова определили параметры стандартизации сухого экстракта из листьев *G. triacanthos* L., ими предложены методики качественного и количественного анализа флавоноидов (не менее 5,0%) и фенольных соединений (не менее 9,0%). Полученные результаты исследований авторы использовали при разработке методики контроля качества «Гледичии листьев экстракт сухой» [3].

М.А. Дученко в 2014 году проведены исследования полисахаридов листьев *G. triacanthos* L. Гравиметрическими методами определено количественное содержание водорастворимых полисахаридов, пектиновых веществ, гемицеллюлоз А и Б. Методом бумажной хроматографии исследован мономерный состав полисахаридов. В водорастворимом полисахаридном комплексе обнаружено 55,25% основных и 20,83% кислых моносахаридов. Пектиновые вещества состояли из 27,97% основных и 10,02% кислых моносахаридов [19].

В работе J.-X. Jiang с соавторами приводится характеристика по структурным и термическим свойствам галактоманнанов из семян трех видов *Gleditsia*, а именно *G. sinensis*, *G. microphylla* и *G. melanacantha*. Современными хроматографическими и спектроскопическими методами авторы показали, что соотношение Ман:Гал в молекуле галактоманнанов гледичий составляло 3,25, 3,31 и 2,30 соответственно [28].

Японскими учеными во главе с Yui Harauchi в 2017 году из семян *G. japonica* были выделены три ранее не описанных изогуаниновых гликозида с N_3 -пренильной группой, обозначенных как $C_{21}H_{32}N_5O_{10}$ (Locustoside B), $C_{21}H_{32}N_5O_{11}$ (Saikachinoside B) и $C_{22}H_{34}N_5O_{12}$ (Saikachinoside C), вместе с двумя известными соединениями, а именно с 7- β -D-глюкопиранозил-3-(3-метил-2-бутенил)-изогуанин (Locustoside A) и 7- β -D-глюкопиранозил-3-(Z)-4-гидрокси-3-метил-2-бутенил изогуанин (Saikachinoside A). Их структуры были определены на основе спектроскопического и рентгеноструктурного анализа; проведена оценка ингибирующей активности в отношении кислой фосфатазы как маркера лизосомальных ферментов [27].

Группой ученых из Республики Узбекистан в 2019 году проводилась работа по выделению галактоманнанов из семян растений *Sophora japonica* и *Gleditsia triacanthos* и изучение их физико-химических свойств. Определены количественные характеристики содержания галактоманнанов и соотношение Ман:Гал в молекуле галактоманнана, проведен ферментативный гидролиз выделенных полисахаридов и изучен характер изменения моносахаридного состава в процессе гидролиза. Вязкость негидролизованного и гидролизованного галактоманнанов равна 4,85 дл/г и 3,80 дл/г соответственно. Авторы установили, что увеличение продолжительности ферментативного гидролиза приводит к образованию полиманнана с малым содержанием галактозных единиц [1].

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЕДИЧИИ В НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЕ

Критический анализ мировой литературы выявил наиболее приоритетные направления применения видов рода *Gleditsia* L. в медицинской практике, их сырье используют в качестве противовоспалительных, противоопухолевых, антимикробных, противогрибковых, противовирусных, гемостатических, противоаллергических, муколитических, тонизирующих средств [30].

Растения рода *Gleditsia* на протяжении последних 2000 лет широко используются в традиционной медицине Восточной Азии и Китая для лечения воспалительных процессов кожного покрова (фурункулы, сыпь, чесотка) и астматического кашля. Согласно «Compendium of Materia Medica», семена *Gleditsia* использовались при лечении диареи, дизентерии, отеков, а колючки растений – при лечении золотухи, острого мастита. В древнекитайской медицинской книге «Bensaoting Jizhu» имеется запись о применении растений при лечении чумы и экземе [10, 15, 22, 37].

В фармакопее Китайской Народной Республики 2010 года издания [15] *G. sinensis* относится к официальным растениям благодаря своему широкому спектру фармакологического действия и применяется для детоксикации и как противопаразитарное средство, а также для лечения язвы, сепсиса, чесотки и болезни Хансена.

В корейской народной медицине колючки *G. sinensis* широко используются для лечения карбункула, отеков, нагноений, чесотки и кожных заболеваний [57], а зрелые стручки и плоды в основном используются для лечения апоплексии яичников, кашля, астмы [10]; сухие плоды *G. japonica* используются в качестве мочегонного и отхаркивающего средства [29].

Жители Северной Америки надземную часть *G. triacanthos* применяли в качестве обезболивающего, антисептического, противоопухолевого средства, отдельно стручки растения – для лечения кори, а кору дерева – для лечения коклюша, кори, оспы и диспепсии [22, 30].

В Республике Болгария местное население использует стручки и листья гледичии трехколючковой как слабительное средство [6].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАСТЕНИЙ РОДА GLEDITSIA L.

В комплексных исследованиях М.А. Дученко, О.В. Демешко и В.Н. Ковалева листья и плоды *G. triacanthos* проявляли спазмолитическую активность в отношении гладкой мускулатуры кишечника и бронхов, гипертензивную активность за счет содержания в них алкалоида триакантина, слабительное действие за счет антрагликозидов из перикарпа растения. Авторами в статье показано, что концентрация биологически активных соединений в листьях *G. triacanthos* не подвержено значительным колебаниям в зависимости от сезона года и варьируют в небольшом диапазоне: флавоноиды 2,75 – 2,23%; гидроксикоричные кислоты 1,80 – 1,77%; фенольные соединения 4,91 – 3,36% [20].

Р.К. Рахманбердиева с группой ученых изучили гипохолестеринемическую и гипогликемическую активность галактоманнана, выделенного из оболочек семян *G. macracantha*. В данном эксперименте с интактными крысами он значительно предупреждал развитие гипергликемии и сахарного диабета при одновременном применении с аллоксаном [47].

L.M.C. Chow с соавторами в 2002 году экспериментально доказали цитотоксическую активность экстракта плодов *G. sinensis* L. (GSE) на четырех линиях раковых клеток опухоли (рак молочной железы MCF-7, MDA-MB231, гепатобластома HepG2 и плоскоклеточная карцинома пищевода линии SLMT-1) с помощью МТТ-теста, реакции свободного роста клеток, электрофоретического расщепления ДНК и апоптоза. Среднее значение минимально допустимой концентрации варьировало от 16 до 20 мкг/мл GSE. Используемые тесты и анализы показали, что все четыре линии опухолевых клеток постепенно теряют свой регенерационный потенциал после лечения GSE в зависимости от дозы и времени воздействия [16].

Изучена противолейкозная активность сапонинов, выделенных из экстракта плодов *G. sinensis*, на линиях раковых клеток и клетках костного мозга, полученных от пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и острым миелолейкозом (ОМЛ). В исследовании приме-

нялись методы МТС-анализа, метод ДНК-электрофореза, ПЦР-РТ и проточной цитометрии. Средняя концентрация для ингибирования роста 50% раковых клеток (MTS50) составила $18 \pm 1,6$ мкг/мл для линии клеток K562 ХМЛ и $12 \pm 1,3$ мкг/мл для линии клеток HL-60 ОМЛ. При инкубации лейкозных клеток с экстрактом *G. sinensis* наблюдалось расщепление ДНК раковых клеток, что подтверждено проточным цитометрическим анализом. Таким образом, экстракт гледичии может быть потенциально использован в качестве химиотерапевтического препарата для лечения больных острым и хроническим миелолейкозом [14].

Ученые из Саудовской Аравии в 2014 году в своих исследованиях изучали водно-этанольные экстракты листьев *G. triacanthos*, которые проявляли доказанную цитотоксическую активность в отношении раковых линий клеток печени (концентрация полумаксимального ингибирования $IC_{50} = 1,68$ мкг), молочной железы ($IC_{50} = 0,74$ мкг), шейки матки ($IC_{50} = 1,28$ мкг), гортани ($IC_{50} = 0,67$ мкг) и толстой кишки ($IC_{50} = 2,50$ мкг) [41].

Wan-Hua Li с соавторами из колючек *G. sinensis* L. выделили лупеол, β -карбоксил-1,3 β -гидроксил-(1)-20(29)-ен-28-овую кислоту (2), вместе с пятью известными производными лупановой кислоты (2-6), чьи структуры были выяснены на основе методов 1D и 2D ЯМР. Все эти известные соединения были впервые выделены из растений рода Гледичия. Новое соединение 1 в исследованиях проявило достаточно сильную анти-ВИЧ активность [58].

В 2005 году J.C. Lim и соавторами проведены исследования по антимутагенной активности экстракта, полученного из колючек *G. sinensis*. Впервые ученые смогли выделить из экстракта один тритерпеноид и четыре стероида с молекулярными формулами: $C_{30}H_{48}O$ (1), $C_{29}H_{46}O_2$ (2), $C_{29}H_{48}O_2$ (3), $C_{29}H_{48}O$ (4) и $C_{29}H_{50}O$ (5). Наиболее активным антимутагеном оказался $C_{29}H_{48}O$, который показал 51,2% и 64,2% снижения коэффициента индукции против мутагенов MNNG и NQO, соответственно, в SOS хроматесте [35].

Chao Liu с коллегами в 2016 году провели исследование химического состава плодов *G. sinensis* и идентифицировали новые тритерпеновые сапонины с помощью одно- и двухмерного ядерного магнитного резонанса. Ученые впервые в условиях *in vitro* оценивали антипролиферативную активность этих соединений на клеточных линиях рака MCF-7 и Hep-G2, значения IC_{50} которых для двух линий клеток составили 9,5 и 11,6 мкМ соответственно [13].

Jinqian Yu с соавторами из этанольного экстракта плодов *G. sinensis* выделили один новый тритерпеноидный сапонин (1), а также шесть

известных (2-7) и доказали их цитотоксическую активность в отношении клеток рака молочной железы человека MCF-7 *in vitro* методом МТТ. Результаты показали умеренную активность для соединений 1-6 со значениями IC_{50} 18,43 мкМ, 30,47 мкМ, 18,46 мкМ, 10,02 мкМ, 30,76 мкМ и 17,32 мкМ соответственно. Кроме того, соединения 1, 3, 4 и 6 индуцировали апоптоз в клетках MCF-7, причем 1 и 6 вызывали поздний апоптоз клеток MCF-7, в то время как 3 и 4 действовали противоположно [31].

Ehab A. Ragab в 2015 году провел фитохимическое исследование плодов *G. aquatica* и идентифицировал два новых бисдесмозидных тритерпеноидных сапонины – акватикасапонин А и акватикасапонин В, ацилированных двумя или одной монотерпеновой кислотами, и одного акватидина С и провели оценку антимикробной активности обнаруженных соединений. Акватикасапонин А проявил наибольшую активность против *Syncephalastrum racemosum* с минимально допустимой концентрацией в 9,2 мкМ, акватикасапонин В – против *Escherichia coli* с минимально допустимой концентрацией в 67,3 мкМ. Выделенные соединения также проявляли цитотоксическую активность в отношении клеточных линий рака молочной железы человека (MCF-7) и рака толстой кишки человека (HCT-116) со значениями IC_{50} от 0,5 до 1,0 мкМ. Установлено, что акватикасапонин А является наиболее активным в отношении клеточной линии рака толстой кишки со значением $IC_{50} = 0,5$ мкМ [25].

Антимикробную активность этанольного экстракта колючек *G. sinensis* в отношении *Bacillus subtilis* и *Xanthomonas vesicatoria* исследовали Ligang Zhou с соавторами в 2007 году, при этом значения диаметра зон задержки роста (ДЗЗР) микроорганизмов составили 9,5 и 9,2 мм по сравнению со стрептомицином (21,5 и 13,8 мм соответственно). Неочищенный этанольный экстракт *G. sinensis* последовательно разводили растворителями повышенной полярности. Полученные фракции дополнительно разделили на колонке хроматографа, обнаружив этиловый галлат (1), кофейную кислоту (7) и пять флавоноидов: дигидрокемпферол (2), эриодиктиол (3), кверцетин (4), 3,3',5',5,7-пентагидрофлавонол (5) и эпикатехин (6). Соединения 4, 5 и 7 проявили умеренное ингибирующее действие в отношении всех тестируемых видов бактерий, соединение 7 проявило наименьшую минимальную подавляющую концентрацию, равную $0,125 \text{ мг} \times \text{мл}^{-1}$. Соединения 1 и 2 проявили слабую ингибирующую активность в отношении *B. subtilis* ($1,00 \text{ мг} \times \text{мл}^{-1}$), а соединения 3 и 6 показали незначительную активность в отношении двух бактерий. Среди

всех изученных фракций этанольного извлечения фракция ацетидина проявляла наиболее значительное ингибирующее действие на *Bacillus subtilis* и *Xanthomonas vesicatoria* (ДЗЗР составил 14,5 и 11,3 мм соответственно), а минимальная ингибирующая концентрация (МИК) составила 1,25 и 5 мг/мл соответственно [33]. Также учеными протестированы два гликозида эллаговой кислоты (соединение 59 – 3-О-метилэллаговая кислота-4'-(5"-ацетил-)- α -L-арабинофуранозид; соединение 60 – 3-О-метилэллаговая кислота-4'-О- α -L-рамнопиранозид из этилацетатной фракции этанольного извлечения колючек *G. sinensis* в отношении возбудителя фитозаболеваний грибка *Magnaporthe grisea*. В результате соединения 59 и 60 показали умеренную ингибирующую активность при значениях IC₅₀ 13,56 и 16,14 мкг/мл соответственно [34].

Y. Dai с коллегами в 2002 году изучили противовоспалительное и антиаллергическое действие 70% этанольного извлечения из плодов *G. sinensis* в условиях *in vivo*. Извлечение (дозировка 200, 500, 1000 мг/кг) дозозависимо ингибировало системный анафилактический шок, индуцированный соединением 48/80 у мышей, и кожные реакции, индуцированные гистамином или серотонином у крыс. Также в исследованиях показано значительное ингибирование отека задней лапы у крыс и отека уха у мышей, вызванного каррагиनिном и кротоновым маслом соответственно. Данные результаты показывают, что этанольное извлечение из плодов *G. sinensis* обладает противоаллергической и противовоспалительной активностью, которые могут быть опосредованы снижением высвобождения медиаторов, таких как гистамин из тучных клеток и ослаблением воспалительного действия этих медиаторов [17].

Группа ученых в 2015 году провела исследование по оценке анальгетического действия метанольного извлечения плодов *G. triacanthos* и его сапонинсодержащей фракции. Периферийную обезболивающую активность извлечения оценивали с помощью модели кислотнo-индуцированного болевого синдрома у мышей (уксусная кислота в дозах 140, 280 и 560 мг/кг) и крыс (формалин в дозах 100, 200 и 400 мг/кг). Центральную анальгетическую активность оценивали с использованием метода горячей пластины у крыс (100, 200 и 400 мг/кг). Результаты показали, что шесть групп мышей, получавших метанольное извлечение плодов *G. triacanthos* и сапонинсодержащую фракцию (ID₅₀ 268,2 и 161,2 мг/кг соответственно), меньше реагировали на болевое воздействие, по сравнению с группой, получавшей стандартный препарат индометацин (14 мг/кг). Сапонинсодержащая

фракция в дозах 280 и 560 мг/кг показала 64,94 и 70,78% защиты соответственно, что более чем в два раза выше защиты, вызванной индометацином (31,82%). В формалиновом тесте метанольное извлечение плодов *G. triacanthos* и сапонинсодержащая фракция (значения ID₅₀ 287,6 и 283,4 мг/кг для фазы I, а также 295,1 и 290,4 мг/кг для фазы II соответственно) при 400 мг/кг показали значительное ингибирование в обеих фазах (фаза I 18,86 и 52,57%; фаза II 39,36 и 44,29%) по отношению к 10 мг/кг индометацина (56,0 и 32,29%). Извлечение и его фракция вызывали значительную задержку ответов на модели с горячей плитой (значения ID₅₀ 155,4 и 200,6 мг/кг соответственно) по сравнению с таковой для индометацина 10 мг/кг через 30, 60 и 120 минут [49].

Ученые Мичиганского государственного университета в 2015 году провели очистку экстрактов цветков *G. triacanthos* гексаном, этилацетатом и метанолом, что позволило получить три новых сложных эфира бетулиновой кислоты (1-3), один новый сложный эфир линалоолкарбоновой кислоты (4), терпеноиды (5-7) и полифенолы (8-11). Полученные компоненты тестировали на противовоспалительную и антиоксидантную активность в отношении ферментов циклооксигеназы (COX-1 и COX-2) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) соответственно. Соединения 1-7 при 25 мкг/мл проявляли противовоспалительную активность, о чем свидетельствует ингибирование ферментов COX-1 и COX-2 в диапазоне 40-50% и 33-37% соответственно. Противовоспалительная активность полученных экстрактов в дозе 25 мкг/мл превосходила аспирин и была сопоставима с другими безрецептурными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) напроксеном и ибупрофеном [61].

Таким образом, на основании анализа литературных источников, посвященных химическому и фармакологическому изучению видов рода *Gleditsia* L., были сделаны следующие выводы:

- растения рода *Gleditsia* L. в качестве основных биологически активных веществ, в зависимости от морфологической группы сырья содержат тритерпеновые сапонины, флавоноиды, фенольные соединения, галактоманнаны, алкалоиды, аминокислоты;
- доклинические и клинические исследования, проведенные учеными различных стран, позволили выявить широкий спектр фармакологического действия сырья видов рода *Gleditsia* L.

Исходя из вышеизложенного, актуальным является дальнейшее фитохимическое и фарма-

кологическое изучение видов рода *Gleditsia* L., произрастающих на территории Прикаспийской низменности, как перспективных источников для получения новых эффективных лекарственных средств.

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. Азимова Л.Б., Норматаматов Н.С., Хайтметова С.Б., Мухитдинов Б.И., Амонова Д.М., Филатова А.В., Халилова Г.А., Киргизбаев Х.Х. и др. Выделение и изучение физико-химических свойств галактоманнанов из растительного сырья. *Химия растительного сырья*. 2019; 2:35-41 [Azimova L.B., Normatamatov N.S., Khaitmetova S.B., Mukhitdinov B.I., Amonova D.M., Filatova A.V., Khalilova G.A., Kirgizbaev H.H., Turaev A.S. Isolation and study of physical chemical properties of galactomannans from plant raw materials. *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja*. 2019; 2:35-41 (in Russ.)] DOI: 10.14258/jcprm.2019024491
2. *Деревья и кустарники СССР. Дикорастущие, культивируемые и перспективные для интродукции*. Том IV. Москва-Ленинград: Издательство Академии наук СССР, 1958. 973 с. [*Trees and shrubs of the USSR. Wild, cultivated and promising for introduction*. Vol.IV. Moscow-Leningrad: Publishing house of USSR Academy of Sciences; 1958. 973 p. (in Russ.)]
3. Дученко М.А., Ковалев В.М., Романова С.В. До питання стандартизації сухого екстракту листя гледичії звичайної. *Запорозький медичний журнал*. 2012; 4-73:099-100 [Duchenko M.A., Kovalev V.M., Romanova S.V. To the question of standardization of the dry extract of the leaves of *Gleditsia* ordinary. *Zaporozhye medical journal*. 2012; 4-73:099-100 (in Russ.)]
4. Егоров А.В., Местечкина Н.М., Щербухин В.Д. Установление первичной и тонкой структуры галактоманнана семян *Gleditsia triacanthos* f. *inermis* L. *Прикладная биохимия и микробиология*. 2003; 39(4):398-402 [Egorov A.V., Mestechkina N.M., Shcherbukhin V.D. Determination of the Primary and Fine Structures of a Galactomannan from the Seed of *Gleditsia triacanthos* f. *inermis* L. *Applied biochemistry and Microbiology*. 2003; 39(4):398-402]
5. Егоров А.В., Местечкина Н.М., Щербухин В.Д. Состав и структура макромолекулы галактоманнана семян *Gleditsia ferox*. *Прикладная биохимия и микробиология*. 2004; 40:370-375 [Egorov A.V., Mestechkina N.M., Shcherbukhin V.D. Composition and structure of galactomannan macromolecule of *Gleditsia ferox* seeds. *Applied biochemistry and Microbiology*. 2004; 40:314-3018]
6. Кароматов И.Д., Джумаев К.Ш., Собиров Ш.Х. Медицинское значение *Gleditsia triacanthos* L. *Биология и интегративная медицина*. 2016; 1:156-160 [Karomatov I.D., Dzhujaev K.SH., Sobirov Sh.Kh. Medical importance *gleditsia triacanthos* L. *Biology and integrative medicine*. 2016; 1:156-160 (in Russ.)]
7. Корниенко В.О., Калаев В.Н. Эколого-морфологические и биомеханические особенности *Gleditsia triacanthos* в условиях антропогенного загрязнения города Донецка. *Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация*. 2018; 2:143-151 [Kornienko V.O., Kalaev V.N. Ecological-morphological and biomechanical features of *Gleditsia triacanthos* in the conditions of anthropogenic pollution of the city of Donetsk. *Proceeding of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2018; 2:143-151 (in Russ.)]
8. Оленников Д.Н., Рохин А.В. Галактоманнан семян гледичии китайской (*Gleditsia sinensis* Lam.). *Прикладная биохимия и микробиология*. 2010; 46:113-118 [Olennikov D.N., Rokhin A.V. Galactomannan seeds of *Gleditsia chinese* (*Gleditsia sinensis* Lam.). *Applied biochemistry and Microbiology*. 2010; 46:103-107]
9. Черепанов С.К. *Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР)*. Русское издание. Санкт-Петербург: Мир и семья, 1995. 992 с. [Cherepanov S.K. *Vascular plants of Russia and neighboring countries (within the former USSR)*. Russian edition. Saint-Petersburg: Mir i sem'ya; 1995. 992 p. (in Russ.)]
10. Ahn D.K. *Illustrated Book of Korean Medicinal Herbs*. Kyohaku: Publishing Press, 2003. 628 p.
11. Artaud J., Iatrides M.C., Gaydou E.M. Bisdesmosidic saponins from fruits of *Gleditsia caspica* Desf. *Revista Latinoamericana de Quimica*. 1984; 37:218-229.
12. Cerqueira M.A., Souza B.W.S., Martins J.T., Teixeira J.A., Vicente A.A. Galactomannan from *Gleditsia macracantha* seeds and its biological activity // *Chemistry of Natural Compounds*. 2010; 41(1):10-11. DOI: 10.1007/s10600-005-0062-6
13. Chao L., Hui S., Wei-Ting W., Jin-Bao Z., An-Wei C., Xu G. A new triterpenoid saponin from *Gleditsia sinensis* and its antiproliferative activity. *Journal Natural Product Research Formerly Natural Product Letters*. 2016; 30(18):2065-2070. DOI: 10.1080/14786419.2015.1110704
14. Cheung C., Chui C., Cheuk O., Ngo T., Yi L., Cheng G., Wong R., Leung T. et al. *Gleditsia sinensis* fruit extract is a potential chemotherapeutic agent in chronic and acute myelogenous leukemia. *Oncol. Rep*. 2003; 10(5):1601-1607. DOI: 10.3892/or.10.5.1601
15. *Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China*. Chemical Industry Press, 2011. 3382 p.
16. Chow L, Tang J, Teo I., Chui C., Lau F., Leung T., Cheng G., Wong R. et al. Antiproliferative activity of the extract of *Gleditsia sinensis* fruit on human solid tumour cell lines chemotherapy. *Experimental Chemotherapy*. 2002; 48(6):303-308. DOI: 10.1159/000069713
17. Dai Y., Chan Y., Chu L., But P. Antiallergic and anti-inflammatory properties of the ethanolic extract from *Gleditsia sinensis*. *Biol. Pharm. Bull*. 2002; 25(9):1179-1182.

18. Diego A., Alberto S., Carlos A. NMR spectroscopy and chemical studies of an arabinan-rich system from the endosperm of the seed of *Gleditsia triacanthos*. *Carbohydrate Research*. 2002; 337(3):255-263. DOI: [10.1016/S0008-6215\(01\)00310-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(01)00310-X)
19. Duchenko M.A. Research of polysaccharides compounds of *Gleditsia triacanthos* leaves. *Український біофармацевтичний журнал (Ukrainian biopharmaceutical journal)*. 2014; 3-32:64-66.
20. Duchenko M.A., Demeshko O.V., Kovalev V.N. Flavonoids from *Gleditsia triacanthos*. *Chemistry of Natural Compounds November*. 2016; 52(6):1093-1094. DOI: [10.1007/s10600-016-1870-6](https://doi.org/10.1007/s10600-016-1870-6)
21. Duchenko M.A., Demeshko O.V., Kovalyov S.V., Kovalyov V.M. The amino acid and mineral composition of leaves and leaf fruit of *Gleditsia*. *Вісник фармації (News of Pharmacy)*. 2010; 2(62):42-45.
22. Duke J.A., Wain D.D. *Medicinal plants of the world plants*. Beltsville: Genetics and Germplasm Institute, 1981. 520 p.
23. Egorov A.V., Mestechkina N.M., Shcherbukhin V.D. Determination of the primary and fine structures of a galactomannan from the seed of *Gleditsia triacanthos* f. *inermis* L. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2003; 39(4):398-402. DOI: [10.1023/A:1024524719296](https://doi.org/10.1023/A:1024524719296)
24. Egorov A.V., Mestechkina N.M., Shcherbukhin V.D. Composition and structure of galactomannan from the seed of *Gleditsia ferox* Desf. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2004; 40(3):314-318. DOI: [10.1023/B:ABIM.0000025959.89870.c7](https://doi.org/10.1023/B:ABIM.0000025959.89870.c7)
25. Ehab A.R. New antimicrobial and cytotoxic acylated triterpenoidal saponins from *Gleditsia aquatic*. *Medicinal Chemistry Research*. 2015; 24(7):2916-2925. DOI: [10.1007/s00044-015-1345-5](https://doi.org/10.1007/s00044-015-1345-5)
26. El-Sayed M.M., El-Nahas H.A., Abdel-Hameed E.S., El-Wakil E.A. Investigation and antioxidant of phenolic compounds of the leaves of *Gleditsia triacanthos* L. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013; 5(S2):172-177.
27. Harauchi Y., Kajimoto T., Ohta E., Kawachi H., Jin-da A.I., Ohta S. Prenylated purine alkaloids from seeds of *Gleditsia japonica*. *Phytochemistry*. 2017; 143:145-150. DOI: [10.1016/j.phytochem.2017.08.006](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.08.006)
28. Jiang J.-X., Jian H.-L., Zhang W.-M., Sun R.-C., Cristhian C. Structural and thermal characterization of galactomannans from genus *Gleditsia* seeds as potential food gum substitutes. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2011; 91(4):732-737. DOI: [10.1002/jsfa.4243](https://doi.org/10.1002/jsfa.4243)
29. Jiangsu New Medical College. *Dictionary Traditional Drugs*. Shanghai: Shanghai Science & Technology Press, 1979. 1431 p.
30. Jian-Ping Z., Xin-Hui T., Yong-Xun Y., Qing-Xin L., Qun W., Li-Ping C., Hui-Liang L., Wei-Dong Z. *Gleditsia* species: an ethnomedical, phytochemical and pharmacological review. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016; 178:155-171. DOI: [10.1016/j.je.2015.11.044](https://doi.org/10.1016/j.je.2015.11.044)
31. Jinqian Y., Yan M., Gang L., Honglei Z. Anti-breast cancer triterpenoid saponins from the thorns of *Gleditsia sinensis*. *Natural Product Research*. 2018; 33(16):1-6. DOI: [10.1080/14786419.2018.1443092](https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1443092)
32. Li W.H., Zhang X.M., Tian R.R., Zheng Y.T., Zhao W.M., Qiu M.H. A new anti-HIV lupine acid from *Gleditsia sinensis* Lam. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2007; 9(6):551-555. DOI: [10.1080/10286020600883419](https://doi.org/10.1080/10286020600883419)
33. Ligang Z., Duan L., Jingguo W., Yuanshuai L., Jianyong W. Antibacterial phenolic compounds from the spines of *Gleditsia sinensis* Lam. *Nat Prod Res*. 2007; 21(4):283-291. DOI: [10.1080/14786410701192637](https://doi.org/10.1080/14786410701192637)
34. Ligang Z., Duan L., Weibo J., Zhizhong Q., Shuang Z., Minghua Q. Two ellagic acid glycosides from *Gleditsia sinensis* Lam. with antifungal activity on *Magnaporthe grisea*. *Nat Prod Res*. 2007; 21(4):303-309. DOI: [10.1080/14786410701192702](https://doi.org/10.1080/14786410701192702)
35. Lim J.C., Park J.H., Budesinsky M., Kasal A., Han Y.H., Koo B.S., Lee S.I., Lee D.U. Antimutagenic constituents from the thorns of *Gleditsia sinensis*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2005; 53(5):561-564. DOI: [10.1248/cpb.53.561](https://doi.org/10.1248/cpb.53.561)
36. Liu Y., Xu Z., Zhang W., Duan J., Jiang J., Sun D. Characterization of fractional polysaccharides from *Gleditsia sinensis* and *Gleditsia microphylla* gums. *Molecules*. 2016; 21(12):pii: E1745. DOI: [10.3390/molecules21121745](https://doi.org/10.3390/molecules21121745)
37. Lozano F. *Basic Theories of Traditional Chinese Medicine*. In: Lin Y.-C., Hsu E. S.-Z. *Acupuncture for Pain Management*. New York: Springer, 2014. P. 13-43. DOI: [10.1007/978-1-4614-5275-12](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5275-12)
38. Miguel A., Bartolomeu W.S., Souza J., Martins J.A., Teixeira A.A. Seed extracts of *Gleditsia triacanthos*: functional properties evaluation and incorporation into galactomannan films. *Food Res. Int.* 2010; 43(8):2031-2038.
39. Miyase T., Melek F.R., Warashina T., Selim M.A., El Fiki N.M., Kassem I.A. Cytotoxic triterpenoid saponins acylated with monoterpenic acids from fruits of *Gleditsia caspica* Desf. *Phytochemistry*. 2010; 71(16):1908-1916 DOI: [10.1016/j.phytochem.2010.08.001](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.08.001)
40. Miyase T., Melek F.R., Warashina T., Selim M.A., Kassem I.A.A. Bisdesmosidic saponins from fruits of *Gleditsia caspica* Desf. *Rev. Latinoamer. Quím.* 2009; 37(3):218-229.
41. Mohammed R.S., Abou Z., El H. Sleem A.A., Ashou W.E. Flavonoid constituents, cytotoxic and antioxidant activities of *Gleditsia triacanthos* L. leaves Saudi J Biol Sci. 2014; 21(6):547-553. DOI: [10.1016/j.sjbs.2014.02.002](https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.02.002)
42. Ragab E.A., Hosny M., Kadry H.A., Ammar H.A. Flavonone glycosides from *Gleditsia caspia*. *Journal of Natural Products (Indian)*. 2010; 3:35-46.
43. Rakhmanberdyeva R.K., Kristallovich E.L., Rakhimov D.A., Mirzaeva M.R., Shtonda N.I. Water-soluble polysaccharides of seeds of the genus *Gleditsia*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1998; 34(6):653-655. DOI: [10.1007/BF02336086](https://doi.org/10.1007/BF02336086)
44. Rakhmanberdyeva R.K., Rakhimov D.A., Mirzaeva M.R. Galactomannan from *Gleditsia texana* seeds. *Chemistry of Natural Compounds*. 1999; 35(5):580-581.
45. Rakhmanberdyeva R.K., Rakhimov D.A., Mirzaeva M.R. Structure of galactomannan from seeds of *Gleditsia macracantha*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1999; 35(5):505-507.

46. Rakhmanberdyeva R.K., Rakhimov D.A., Vakhobov A.A., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. A new triterpenoid saponin GS-C' from *Gleditsia delavayi*. *Acta Metallurgica Sinica*. 2005; 24:1-3.
47. Rakhmanberdyeva R.K., Rakhimov D.A., Vakhobov A.A., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N. Galactomannan from *Gleditsia macracantha* seeds and its biological activity. *Chemistry of Natural Compounds*. 2005; 41(1):11-13. DOI: [10.1007/s10600-005-0062-6](https://doi.org/10.1007/s10600-005-0062-6)
48. Rakhmanberdyeva R.K., Talipova M., Gazizov F., Rakhimov D.A. Carbohydrates and lipids of *Gleditsia triacanthos* seeds. *Chemistry of Natural Compounds*. 2002; 38(1):24-26. DOI.org/10.1023/A:1015717328738
49. Saleh D.O., Kassem I., Melek F.R. Analgesic activity of *Gleditsia triacanthos* methanolic fruit extract and its saponin-containing fraction. *Pharm Biol*. 2016; 54(4):576-580. DOI: [10.3109/13880209.2015.1064450](https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1064450)
50. Santamour F.S. Flavonoid distribution in *Gleditsia*. *Journal of Arboriculture*. 1977; 3:14-18.
51. Sciarini L.S., Maldonado F., Ribotta D., Pérez G.T., León A.E. Chemical composition and functional properties of *Gleditsia triacanthos* gum. *Food Hydrocolloids*. 2009; 32(1):306-313. DOI: [10.1016/j.foodhyd.2008.02.011](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2008.02.011)
52. Seiler J., Jensen E., Niemiera A., Peterson J. *Honey locust (Gleditsia triacanthos L.)*. Virginia Tech: Department of forest resources and environmental conservation, 2011. URL: <http://dendro.cnre.vt.edu>
53. Shcherbukhin V.D., Mestechkina N.M., Smirnova N.I., Anulov O.V. Galactomannan from the honey locust (*Gleditsia triacanthos* L.) introduced into Russia. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 1997; 33(2):187-190.
54. Tahia K.M., Amel M.K., Mahmoud I.N., Maha A.E.A., Maha G.H., Heba A.M.E. Phenolic contents of *Gleditsia triacanthos* leaves and evaluation of its analgesic, anti-inflammatory, hepatoprotective and antimicrobial activities. *Life Science Journal*. 2013; 10(4):3445-3466.
55. Teng R.W., Ni W., Ding J.K., Wang D.Z., Chen C.X. Cooccurrence of Δ^5 and Δ^7 sterols in two *Gleditsia* species. A reassessment of the sterol composition in oils rich in d'sterols. *Phytochemistry*. 2002; 23:2303-2306.
56. Cerqueira M.A., Souza B., Martins J.T.; Teixeira J.A., Vicente A.A. *Functional properties of Gleditsia triacanthos seeds extracts and their incorporation into galactomannan films for food applications*. In: Waldron K.W.; Moates G.K.; Faulds C.B. *Total Food: Sustainability of the Agri-Food Chain*. London: Royal Society of Chemistry, 2010. 238-243. DOI: [10.1039/9781849730785](https://doi.org/10.1039/9781849730785)
57. Wang Z., Ji Z., Jiang M., Ding X., Lu A., Shen C. Suggestion on publication and process norms of TCM clinical single case. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*. 2009; 32:797-799.
58. Wan-Hua L., Xiang-Ming Z., Rong-Ren T., Yong-Tang Z., Wen-Ming Z., Ming-Hua Q. A new anti-HIV lupane acid from *Gleditsia sinensis* Lam. *J Asian Nat Prod Res*. 2007; 9(6-8):551-555. DOI: [10.1080/10286020600883419](https://doi.org/10.1080/10286020600883419)
59. Wilson A. *Honey locust agroforestry*. Virginia University, 2006. URL: <http://faculty.virginia.edu>
60. Wu J., Li J., Zhu Z., Huang G., Tang Y., Gao X. Protective effects of echinocystic acid isolated from *Gleditsia sinensis* Lam. against acute myocardial ischemia. *Fitoterapia*. 2010; 81(1):8-10. DOI: [10.1016/j.fitote.2009.06.015](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2009.06.015)
61. Zhang C.R., Dissanayake A.A., Nair M.G. Functional food property of honey locust (*Gleditsia triacanthos*) flowers. *Journal of Functional Foods*. 2015; 18(A):266-274. DOI: [10.1016/j.jff.2015.07.012](https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.07.012)
62. Zhang Z., Koike K., Jia Z., Nikaido T., Guo D., Zheng J. Triterpenoidal saponins from *Gleditsia sinensis*. *Phytochemistry*. 1999; 52(4):715-722. DOI: [10.1016/s0031-9422\(99\)00238-1](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(99)00238-1)
63. Zhou L., Li D., Wang J., Liu Y., Wu J. Antibacterial phenolic compounds from the spines of *Gleditsia sinensis* Lam. *Nat Prod Res*. 2007; 21(4):283-291. DOI: [10.1080/14786410701192637](https://doi.org/10.1080/14786410701192637)

Поступила в редакцию 11.07.2019

Подписана в печать 19.09.2019

Для цитирования: Сальникова Н.А., Сомотруева М.А., Коновалов Д.А. Химический состав и фармакологические свойства растений рода *Gleditsia* L. (обзор литературы). *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; (3):87–96. DOI: [10.21626/vestnik/2019-3/12](https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-3/12).

THE CHEMICAL COMPOSITION AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF PLANTS OF GLEDITSIA L. (LITERATURE REVIEW)

© Salnikova N.A.¹, Samotrueva M.A.¹, Konovalov D.A.²

¹ Astrakhan State Medical University (ASMU)

121, Bakinskaya St., Astrakhan, Astrakhan region, 414000, Russian Federation

² Pyatigorsk Medico-Pharmaceutical Institute (PMPI)

11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Stavropol Krai, 357532, Russian Federation

The article analyzes the world scientific literature concerning the study of types of Gleditsia L. (Gledichiya), growing almost on all continents, but the special attention is drawn to the types of Gleditsia caspia Desf. and Gleditsia triacanthos L. as main representatives of North American flora in Russian Federation. Different morphological parts of Gleditsia L. contain the rich chemical composition which ratio depends on a plant species. In raw materials of G. sinensis phenolic compounds and phenolic acids, flavonoids, lupic acid, echinocystic acid, and triterpene saponins are found. G. caspica contains triterpene saponins, monoterpene acids and sterols, bisdesmosidic saponins, flavonoids. In G. delavayi triterpene saponins are found. Galactomannans are found in beans of G. macracantha and G. triacanthos. In raw materials of G. triacanthos 8 flavonoids, including 6 flavonoid glycosides are found: vicenin -II, lucenin, isoorientin, orientin, vitexin, isovitexin along with two aglycones, namely luteolin and apigenin. The wide range of pharmacological action of the sort Gleditsia L. is confirmed by long-term experience of Chinese and Korean traditional medicine, indigenous people of North America and modern scientific data. Different authors under the conditions in vitro for the raw materials of Gleditsia L. confirmed spasmolytic and cytotoxic activity, anti-inflammatory, anti-mutagen and antimicrobial action.

Keywords: Gleditsia L.; flavonoids; triterpene saponins; galactomannan; pharmacological properties.

Salnikova Natalya A. – PhD in Biology, Associate Professor, Associate Professor of Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, ASMU, Astrakhan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2783-4059. E-mail: natalya-salnikova-81@mail.ru (correspondence author)

Samotrueva Marina A. – DM, Associate Professor, Head of Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, ASMU, Astrakhan, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5336-4455. E-mail: ms1506@mail.ru

Konovalov Dmitry A. – Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmacognosy, Botany and Technology of phyto-preparations, PMPI, Pyatigorsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0960-6127. E-mail: D.A.Konovalov@Pmedpharm.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 11.07.2019

Accepted 19.09.2019

For citation: Salnikova N.A., Samotrueva M.A., Konovalov D.A. The chemical composition and pharmacological properties of plants of Gleditsia L. (literature review). *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; (3):87–96. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/12.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Настоящие правила основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (icmje.org).

Все публикации в журнале являются бесплатными. Издание входит в обновленный перечень российских рецензируемых научных журналов ВАК от 01.12.2015 г., в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале «Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» печатаются ранее не опубликованные работы в области экспериментальной биологии и медицины, клинической медицины 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).

В журнале публикуются работы по следующим специальностям:

14.01.00 Клиническая медицина

- 14.01.04 Внутренние болезни
- 14.01.17 Хирургия
- 14.01.05 Кардиология
- 14.01.11 Нервные болезни
- 14.01.08 Педиатрия

14.03.00 Медико-биологические науки

- 14.03.02 Патологическая анатомия
- 14.03.03 Патологическая физиология
- 14.03.01 Анатомия человека
- 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология
- 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология

14.04.00 Фармацевтические науки

- 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

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 этических и правовых норм при экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях;

- несет полную ответственность за целостность и достоверность данных, а также 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);

- подтверждает ознакомление с текстом рукописи и полное одобрение;

- 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 в электронном виде через сайт либо на почту kursk-vestnik@mail.ru:

- официальное направление с подписью и печатью руководителя от учреждения, в котором выполнена работа (кроме работ, выполненных только в КГМУ);

- при необходимости – экспертное заключение с подписью и печатью;

- статья (+ таблицы, рисунки, диаграммы и пр.). В редакцию также направляется скан-копия первой страницы работы с подписями всех авторов и визой руководителя учреждения;

- рефераты на русском и английском языках в формате *.doc, *.docx или *.rtf;

- сведения об авторах на русском и английском языках. Для каждого автора отдельно указывается:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- ученая степень, ученое звание,
- должность, место и полный почтовый адрес работы,
- адреса электронной почты,
- ORCID iD (Open Researcher and Contributor iD),
- контактные номера телефонов (мобильные и рабочие).

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 (сведения вносятся вручную каждым автором ин-

дивидуально; последняя строчка (после слов: "Предоставленные данные соответствуют предъявленным документам, удостоверяющим личность...") авторами не заполняется).

Для удобства рецензирования и редактирования страницы рукописи нумеруется начиная с первой.

3. *Материалы представляется в формате *.doc, *.docx или *.rtf с использованием шрифта Times News Roman. Страница формата A4, 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):

- шифр и наименование специальности, по которой выполнена представляемая работа;
- УДК (указывается только в реферате на русском);
- название статьи (НЕ ДОПУСКАЕТСЯ использование только ЗАГЛАВНЫХ букв);
- фамилия, а затем инициалы автора (ов);
- полное название и полный почтовый адрес учреждений, в которых выполнена работа.

Не следует указывать универсальные префиксы, говорящие о форме собственности, организационно-правовых и иных неспецифичных особенностях данного заведения (например, ГБОУ, ВПО, ФГБУ и т.д.).

После указания полного названия учреждения в скобках приводится аббревиатура с его общепринятым сокращением, *например*:

Курский государственный медицинский университет (КГМУ),
Россия, 305041, Курская область,
г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Англоязычный вариант:

Kursk State Medical University (KSMU),
3, K. Marx st., Kursk, Kursk region,
305041, Russian Federation

При наличии нескольких – в верхнем регистре арабскими цифрами указывается принадлежность авторов соответствующим организациям/подразделениям;

- контактный e-mail автора, осуществляющего переписку (указывается только в реферате на русском);
- аннотация;
- ключевые слова (keywords) или словосочетания через точку с запятой (до 7)

Аннотации должны быть объемом от 150 до 250 слов, в общих чертах соответствовать структуре статьи и представлять собой связанный структурированный текст со следующими подзаголовками: **Цель (Objective), Материалы и методы (Materials and methods), Результаты (Results), Заключение (Conclusion)**. 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 тексте статьи могут быть использованы только следующие подзаголовки: «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ», «РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ», «КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ» (на русском и английском языках), «ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ» (на русском и английском языках), «ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ» (на русском и английском языках), «СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ» (на русском и английском языках), «ЛИТЕРАТУРА».

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» (см. п. 14 настоящих Правил), для чего необходимо заручиться письменным согласием перечисляемых лиц (в редакцию не предоставляется).

6. *Микрофотографии и рисунки* предоставляются в форматах .jpg, .png или .tiff с разрешением не менее 300 dpi. После каждого изображения должна быть общая подпись и объяснения всех кривых, букв, цифр и прочих сокращений, выполненные на двух языках: русском и английском. 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. К каждому графику прилагаются цифры для его построения.

Если иллюстрация создана с помощью специализированных программ, таких как Microsoft Excel, Microsoft Word, LibreOffice и др., то в редакцию предоставляется исходный файл (например, формата .xls, .xlsx) с возможностью внесения изменений и редактирования оформления рисунка.

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.

В таблицах сразу же после русскоязычного текста также приводится перевод на английский язык всех заголовков, цифр, единиц измерения и т.д.

8. *Сокращение слов в статье* 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. Литература / References

Список литературы приводится в виде полного библиографического описания работ в алфавитном порядке (сначала русского, а затем латинского алфавита). Список литературы оформляется согласно стилю «Vancouver», **правила оформления списка литературы можно скачать на официальном сайте журнала: <https://www.kursk-vestnik.ru/> (в разделе «Правила для авторов».**

При оформлении ссылок в начале цитируемой работы указываются ВСЕ АВТОРЫ! Обязательным является указание DOI и/или URL при его наличии у статьи.

НЕ ДОПУСКАЮТСЯ ссылки на материалы конференций, диссертации, авторефераты диссертаций, неопубликованные работы и другие нерцензуемые источники.

Ответственность за правильность и точность библиографических данных возлагается на автора.

10. Конфликт интересов / Conflict of interest

После изложения результатов исследования и их обсуждения авторы указывают наличие/отсутствие так называемого конфликта интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.).

При отсутствии таковых использовать следующую формулировку: «Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи» (The authors declare the absence of obvious and potential

conflicts of interest related to the publication of this article).

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

11. Личный вклад авторов / Authors contribution

Если в авторском списке представлены **более 4 авторов**, обязательно указание вклада в данную работу каждого автора, например: разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи и т.д.

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

12. Источники финансирования / Source of financing

Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется. При отсутствии источника финансирования использовать следующую формулировку: «Авторы заявляют об отсутствии финансирования» (The authors state that there is no funding for the study).

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

13. Соответствие принципам этики / Conformity with the principles of ethics

В случае если направляемая на публикацию работа выполнена с участием людей и/или животных, в данном разделе необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, номера протокола и даты заседания комитета).

При проведении научно-исследовательских проектов с участием людей испытуемые должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие.

Данный подраздел приводится на двух языках: русском и английском.

14. Благодарности

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласием в подзаголовком «БЛАГОДАРНОСТИ».

15. Рецензирование

Присланные материалы обязательно проходят процедуру внешнего рецензирования, являющегося конфиденциальным. При несогласии с мнением рецензента, авторы вправе изложить мотивированный ответ на рецензию.

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. Журнал предоставляет приоритет для аспирантских и докторских работ, срок их публикации зависит от предполагаемой даты защиты, которую авторы должны указать в первичных документах, прилагаемых к рукописи.

Периодичность издания журнала – 4 раза в год.

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. 12,5.
Тираж 1000 экз.

Подписано в печать 19.09.2019.
Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № 251(Г)