
КУРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК "ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"

Ежеквартальный рецензируемый журнал

Основан в 1998 году

№ 4

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. Должииков, <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 >

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 1/8. Усл. печ. л. 15,0.
Тираж 1000 экз.

Подписано в печать 20.12.2019.
Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.
Заказ № 256(Г).

Дата выхода в свет 26.12.2019.

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

№ 4

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 20.12.2019.
Format 60x84/8. C.p.l. 15.0.
1000 copies.
Printed in the Printing House of Kursk State Medical University
3, K. Marx, Kursk, 305041, Russia
Order no 256(G).
Date of publication 26.12.2019.

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

Сараев И.А., Поветкин С.В., Вишнеvский В.И., Громнацкий Н.И., Аникин В.В. Диагностика неустойчивости сложных живых систем в условии развития острой токсикологической патологии	5
Аникин В.В., Беганская Н.С., Андреева Е.В., Изварина О.А., Николаева Т.О., Громнацкий Н.И. Особенности периферической крови при дисплазии соединительной ткани	14
Лунева Ю.В., Поветкин С.В., Сараев И.А., Артюшкова Е.Б. Возможности современной комбинированной фармакотерапии у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в условиях амбулаторной практики.....	21
Черкасова С.В., Чугунова О.Л., Черкасов С.Н., Коссова А.А., Шумилов П.В. Оценка состояния гемостаза у новорожденных детей при некротизирующем энтероколите	31
Жабин С.Н., Дудченко С.С., Гавриков А.К., Гаврикова Д.И., Легостаева Т.Н., Иванов И.С., Об'едков Е.Г., Полоников А.В. Значимость генетических маркеров для диагностики и выбора хирургического лечения больных с хронической артериальной недостаточностью.....	39
Липатов В.А., Гаврилюк В.П., Похожай В.В., Лазаренко С.В., Северинов Д.А. Оценка влияния гемостатических материалов на образование сгустка крови в эксперименте in vitro....	49
Галимов Н.М., Хидиятов И.И., Гумерова Г.Т. Факторы, ассоциированные с развитием СРК-подобных симптомов у пациентов с дивертикулами ободочной кишки: исследование случай-контроль	56
Бежин А.И., Литвиненко И.В., Шомротов Н.Н., Фисюк А.А. Фетальная хирургия пороков развития дыхательной системы (врожденной кистозно-аденоматозной мальформации легкого и бронхолегочного секвестра, осложненных массивным плевральным выпотом): обзорная статья.....	64

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

По Омашарифа Бинти Жамал, Конопля А.А., Медведева И.Н. Фармакологическая коррекция иммунометаболических нарушений при бесплодии трубно-перитонеального генеза на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса репродуктивной сферы	72
Додонова С.А., Бобынцев И.И., Белых А.Е., Анфилова М.Г., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Сравнительное исследование антидепрессивной активности N-концевых аналогов адренотропного гормона у крыс.....	83

CLINICAL MEDICINE

Saraev I.A., Povetkin S.V., Vishnevsky V.I., Gromnatsky N.I., Anikin V.V. Diagnostics of instability of complex living systems under the development of acute toxicological pathology.....	5
Anikin V.V., Beganskaya N.S., Andreeva E.V., Izvarina O.A., Nikolaeva T.O., Gromnatsky N.I. Features of peripheral blood at a dysplasia of connective tissue.....	14
Luneva Yu.V., Povetkin S.V., Saraev I.A., Artyushkova E.B. Possibilities of modern combined pharmacotherapy in patients with combined cardiovascular pathology under conditions of outpatient practice.....	21
Cherkasova S.V., Chugunova O.L., Cherkasov S.N., Kossova A.A., Shumilov P.V. Assessment of hemostasis in newborns with necrotizing enterocolitis	31
Zhabin S.N., Dudchenko S.S., Gavrikov A.K., Gavrikova D.I., Legostayeva T.N., Ivanov I.S., Ob'edkov E.G., Polonikov A.V. Importance of using genetic markers in diagnostics and surgical treatment of patients with chronic arterial insufficiency.....	39
Lipatov V.A., Gavrilyuk V.P., Pokhozhaj V.V., Lazarenko S.V., Severinov D.A. Assessment of the effect of hemostatic materials on blood clot formation in an in vitro experiment.....	49
Galimov N.M., Khidiyatov I.I., Gumerova G.T. Factors associated with the development of IBS-like symptoms in patients with colon diverticula: a case-control study.....	56
Bezhin A.I., Litvinenko I.V., Shomrotov N.N., Fisyuk A.A. Fetal surgery of pulmonary malformations (congenital pulmonary airway malformation and bronchopulmonary sequestration complicated by massive pleural effusion): review article	64

MEDICOBIOLOGICAL SCIENCES

Poh Omasyarif Binti Jamal, Konoplya A.A., Medvedeva I.N. Pharmacological correction of immunometabolic disorders in infertility of tubal peritoneal genesis against the background of chronic infections and inflammatory process of the reproductive sphere.....	72
Dodonova S.A., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Anfilova M.G., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Comparative study of antidepressive activity of N-terminal analogs of adrenocorticotrophic hormone in rats.....	83

Кривонкина Е.А., Юдина С.М. Роль сывороточного IgE и IL-17A в патогенезе спонтанной крапивницы	90
--	----

Бибик И.В., Корокин М.В., Кривоколыско С.Г., Бибик Е.Ю., Фролов К.А., Доценко В.В. Определение острой пероральной токсичности отдельных производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных α -цианотиоацетамида..	96
--	----

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Гарсия Е.Р., Елисеева Л.М., Шамилов А.А., Щербакowa Е.А., Коновалов Д.А. Сравнительное исследование макро- и микроскопических структур различных органов татарника колючего и чертополоха поникающего.....	104
--	-----

Krивonkina E.A., Yudinа S.M. Role of serum IgE and IL-17A in pathogenesis of spontaneous urticaria	90
--	----

Bibik I.V., Korokin M.V., Krivokolysko S.G., Bibik E.Yu., Frolov K.A., Dotsenko V.V. Determination of acute oral toxicity of tetrahydropyridone and hexahydroquinoline individual derivatives, derivatives of α -cyanthioacetamide	96
---	----

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Garsiya E.R., Eliseeva L.M., Shamilov A.A., Shcherbakova E.A., Konovalov D.A. Comparative investigation of macro- and microscopic elements of different parts of <i>Onopordum acanthium</i> and <i>Carduus nutans</i>	104
---	-----

ДИАГНОСТИКА НЕУСТОЙЧИВОСТИ СЛОЖНЫХ ЖИВЫХ СИСТЕМ В УСЛОВИИ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

© Сараев И.А.¹, Поветкин С.В.¹, Вишневецкий В.И.², Громнацкий Н.И.¹, Аникин В.В.³

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

² Орловский государственный университет им И.С. Тургенева (ОГУ им И.С. Тургенева)

Россия, 302026, Орловская область, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95

³ Тверской государственный медицинский университет (ТГМУ)

Россия, 170100, Тверская область, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

Целью исследования являлась оценка информативности сдвигов системного гомеостатического во взаимосвязи с клиникой кардиального синдрома на фоне острого токсического действия алкоголя и токсической энцефалопатии.

Материалы и методы. В исследование включили 120 больных с токсическим действием алкоголя и энцефалопатией в сочетании с алкогольной кардиомиопатией в половине случаев в возрасте 40-55 лет. Степень тяжести алкогольной энцефалопатии характеризовали с помощью теста на цифровую последовательность по Рейтону. В 1-е сутки госпитализации проводились эхокардиография (ЭхоКГ) и холтеровское мониторирование кардиоритма в течение 24-часового периода по общепринятым методикам. Системный гомеостатический оценивали, используя его однопараметрическую информационно-энтропийную модель, полученную на основе анализа нелинейной динамики кардиоритма.

Результаты. Кардиальный синдром, в 76% проявлявшийся наджелудочковой экстрасистолей, выявлен у 15% лиц без поражения сердца, но с наибольшей выраженностью энцефалопатии. При кардиомиопатии аритмия имела у всех пациентов и желудочковая экстрасистолия возникала в 3,5 раза чаще. В 9% случаев она была прогностически неблагоприятной. Анализ нелинейной динамики энтропии кардиоритма в обеих выборках выявил, что интегральная величина сдвигов критерия степени хаотичности ее фазовой траектории отражает функциональную неустойчивость, которая достоверно выше у лиц с кардиомиопатией и в случаях с прогностически значимой желудочковой экстрасистолей.

Заключение. Установлено, что наличие алкогольной кардиомиопатии на фоне токсического действия алкоголя и энцефалопатии проявляется достоверно большей неустойчивостью системного гомеостатического по сравнению с той же острой патологией, но без соматического поражения сердца. Количественные параметры оценки нелинейной динамики энтропии кардиоритма у больных с клиникой токсического действия алкоголя, по-видимому, может использоваться как маркер возможного развития осложнений, в том числе – прогностически неблагоприятных аритмий.

Ключевые слова: токсическое действие алкоголя; алкогольная энцефалопатия; алкогольная кардиомиопатия; аритмический синдром; энтропия кардиоритма; критерий степени хаотичности; функциональная неустойчивость.

Сараев Игорь Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5856-4894. E-mail: igorsarayev@yandex.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

Вишневецкий Валерий Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ОГУ им И.С. Тургенева, г. Орел. ORCID iD: 0000-0002-3004-9687. E-mail: vishnevsky.orel@mail.ru

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

Аникин Виктор Васильевич – д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ТГМУ, г. Тверь. ORCID iD: 0000-0002-6158-5706. E-mail: propedeo@mail.ru

Проблема разработки методов диагностики неустойчивости сложных систем (в том числе биологических) является универсальной задачей, которая далека от окончательного разрешения. Ключевыми затруднениями реализации подобных исследований являются феномен чрезвычайной сложности изучаемых объектов, комплексность и иерархичность их строения, многообразие, разнонаправленность и часто неопределенный характер внутренних связей, объединяющих их в единое целое. В этой связи представляется, что важнейшей характеристи-

кой живого функционирующего организма являются его информационные показатели, в частности – энтропия, понимаемая как параметр, отражающий такие основные свойства саморегулирующейся системы, как ее сложность и упорядоченность, которые претерпевают изменения под непрерывным влиянием неопределенного числа внешних и внутренних факторов [8, 16]. Такие объекты в процессе функционирования генерируют информационный поток нелинейного характера максимальной плотности и разнообразия, и потому уже априорно ясно,

что их изучение должно основываться на применении методов оценки, которые адекватны данным особенностям. Отсюда следует, что наиболее приемлемой методологией является анализ детерминированно-хаотической динамики информационных параметров, порождаемых сложной системой, одним из которых является, как упоминалось выше, энтропия [6]. Для ее расчета можно использовать различные интегральные выходные сигналы, которые по своей природе также относятся к классу детерминированно-хаотических процессов. В отношении живого организма одним из наиболее удобных для оценки интегральных сигналов является ритмическая деятельность сердца, как ключевого органа, обеспечивающего само существование объекта и его тонкое приспособление к непрерывно меняющимся условиям [1, 17]. Многочисленные ранее проведенные исследования показали, что сдвиги энтропии синусового ритма во времени относятся к классу детерминированно-хаотических динамических процессов, математическим отражением которых является странный аттрактор, существующий в многомерном пространстве состояний системы [10, 11]. Топологическая структура аттрактора энтропии чрезвычайно сложна. Она представляет собой объект, который содержит в себе всю искомую информацию о состоянии организма, эффективности его адаптации, наличии переходных процессов, а также о маркерах возможной критической неустойчивости. Материальным выражением этих проявлений функционирования организма является феномен изменения степени хаотизации фазовой траектории энтропии, формирующей аттрактор как математический образ поведения системы. При этом очевидно, что как максимальная выраженность хаотизации процесса, так и ее критическое снижение вплоть до перехода в область квазипериодических процессов является критичным для стабильности живого организма. В литературных источниках имеются определенные сведения о применении данной концепции для характеристики различных аспектов функционирования организма [2, 9, 15,]. Вместе с тем целостного однозначного понимания значимости феномена его детерминированно-хаотического поведения в различных условиях нормы и патологии по-прежнему нет. Нет и реального широкого внедрения в рутинную практику медицинской диагностики и прогностики методов, основывающихся на этой научной концепции. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования, цель которых – получение представления о реальной эффективности заявленного нового подхода к оценке состояния организма в конкретном содержательном аспекте. Одним из

таких направлений может стать создание новых методов объективизации тяжести пациентов при острых токсикозах как возможной причины летальности взрослого работоспособного населения.

Хорошо известно, что поражение сердца на фоне алкогольной интоксикации нередко сопровождается развитием аритмического синдрома [4, 5, 14]. Наиболее часто в практике наблюдается экстрасистолия различного типа и степени выраженности [13]. Эта особенность активно изучается в связи с реальной угрозой внезапной смерти пациентов вследствие возможной трансформации форм аритмии, не влияющей на прогноз, в ее фатальные варианты, например – фибрилляцию желудочков. Установлено, что до 15% таких больных погибают именно от расстройств сердечной деятельности, среди которых существенное значение имеет внезапно развивающаяся электрическая нестабильность миокарда. Такая клиническая картина, как правило, типична для больных с алкогольной кардиомиопатией (АКМП). Ее выявляют при вскрытиях внезапно умерших больных токсикологического профиля не менее чем в трети случаев [3, 7, 12]. Несмотря на определенную положительную тенденцию, сформировавшуюся за последние 3-5 лет в отношении алкоголизации населения, данная проблема все еще стоит достаточно остро. В этой связи дальнейшая разработка обсуждаемой тематики в части создания новых методов оценки устойчивости сложных живых систем представляется перспективной в контексте ее практического применения в отношении конкретных острых состояний, например, острой токсикологической патологии, представляется актуальной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 120 больных мужского пола в возрасте 40-55 лет (в среднем $46,2 \pm 6,7$). В зависимости от наличия или отсутствия поражения сердца они были разделены на две равных по числу пациентов выборки. В 1-ю группу были включены лица, госпитализированные по поводу токсического действия алкоголя (ТДА) и с наличием токсической энцефалопатии, но без признаков соматического поражения других внутренних органов. Во 2-й группе были пациенты с аналогичной причиной госпитализации, у которых ранее при предыдущем обследовании было выявлено наличие алкогольной кардиомиопатии (АКМП). Для подтверждения диагноза алкогольной энцефалопатии (АЭ) и определения ее степени выраженности использовался тест на цифровую последова-

тельность по Рейтону. Исследование осуществляли на 2-й день от момента госпитализации на фоне купирования острых токсических проявлений при наличии адекватного контакта с пациентами. Критериями исключения служили постоянная форма трепетания и фибрилляции предсердий, стойкие синусовые и атрио-вентрикулярные блокады, сахарный диабет, ИБС, ОПН, ХПН, цирроз печени и иные органические поражения алкогольного характера.

Всем пациентам помимо общего обследования в 1-е сутки госпитализации проводились эхокардиография (ЭхоКГ) и холтеровское мониторирование ритма в течение 24-часового периода по общепринятым методикам. Для оценки распределения клинико-функциональной симптоматики поражения сердца во времени весь 24-часовой период наблюдения был разделен на 2-часовые участки. Для дальнейшего анализа в каждом из индивидуальных случаев брали один из них, выбранный случайным образом.

Кроме рутинного описания феноменологической картины ЭКГ, в группах с помощью стандартных подходов, методом бегущего окна проводился расчет относительной энтропии (по К. Шеннону) кардиосигнала в динамике. Исходная выборка равнялась 200 интервалам RR, далее процедура повторялась до окончания периода наблюдения со сдвигом массива на 1 дату. Исследование многомерного пространства существования функции энтропии синусового ритма по времени с определением плотности его заполнения точками траектории исследуемого параметра как критерия степени хаотичности поведения системы проводили с помощью специально разработанного алгоритма расчета критерия степени хаотичности (КСХ) динамики энтропии ритма. Методика включала восстановление аттрактора в многомерном пространстве его существования по одномерному интегральному сигналу системы, которым является полученная исходно функция энтропии ритма по времени. Затем результаты отображались в двумерной проекции, что позволило провести расчет плотности траектории энтропии в найденном результирующем двумерном пространстве. Полученные сдвиги искомой плотности фазовой траектории, формирующей тело аттрактора динамического процесса во времени, вновь представляли собой одномерный сигнал (КСХ), отражающий изменения, происходящие в состоянии макросистемы – организма (ее упорядоченности или дезинтеграции на фоне действия возмущающих факторов). В этой связи приняли, что максимуму плотности соответствует любая вторичная локальная область притяжения в структуре пер-

вичного базового странного аттрактора динамики процесса, а минимуму – искомые переходные процессы, соответствующие движению системы от одного относительно устойчивого состояния (притягивающего множества) к другому. Такое допущение позволило структурировать тело аттрактора и оценить комплексность его строения. Процедуру расчета КСХ осуществляли многократно при мерностях исходного нелинейного динамического процесса в рамках 20–300, имея в виду выявление наиболее информативного диапазона гомеокинеза, в котором происходили искомые переходные процессы. Для их количественной оценки степени приняли, что отклонения КСХ, превышающие 20% относительно плавающей средней значений параметра за все время наблюдения, являются показателем неадекватности текущей системной гомеостатической регуляции. В связи с этим площадь сдвигов КСХ, превышавших допустимый коридор флуктуаций параметра, суммировалась по модулю и накапливалась по всем мерностям, а ее финальное значение в числовом виде отражало уровень дестабилизации гомеокинеза в связи с токсемией в период дебюта госпитализации.

Последующее накопление этих цифровых данных в группах обследованных больных позволило осуществить статистическую обработку с определением нормальности распределения параметров в выборках. Использовались прикладные пакеты программ «Statistica», «Microsoft Excel». Результаты показаны в виде средних арифметических значений и их среднеквадратических отклонений ($M \pm m$). При подтверждении нормального распределения выборок межгрупповое парное сравнение данных проводили с помощью t-теста и критерия Стьюдента. Достоверность отличий соответствовала $p < 0,05$. Кроме того, для проверки гипотезы об однородности выборок использовался также непараметрический критерий Колмогорова–Смирнова.

Работа выполнялась на основании положительного решения локального этического комитета клинической базы, согласно требованиям, предусмотренным национальными и международными регламентирующими документами. У пациентов получено информированное согласие на использование результатов их индивидуального лабораторно-инструментального обследования для анализа и последующей обработки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больные 1-й группы на фоне хронического злоупотребления алкоголем страдали АЭ при отсутствии доказанных иных висцеральных по-

ражений. В дебюте госпитализации у них доминировала клиника ТДА, которая в сочетании с АЭ, послужила причиной развития неврологической симптоматики, гиповолемии, диспепсического синдрома и разнообразных вегетативных расстройств, в том числе – ощущение сердцебиения, дискомфорта в прекардиальной области и /или перебоев в работе сердца у 15% обследованных лиц (25 чел.). Во 2-й группе в рамках сходной клиники общетоксических проявлений присутствие АКМП обусловило появление значительно более выраженных признаков кардиального синдрома, причем во всех случаях (60 чел. – 100%). Все пациенты отмечали болевой синдром в груди, который варьировал по интенсивности от чувства тяжести до спонтанно возникающих интенсивных рецидивирующих давящих болей за грудиной, напоминающих коронарную симптоматику. Также часто диагностировался аритмический синдром. Кроме того, в половине случаев выявлялась неустойчивость гемодинамики, проявлявшаяся колебаниями АД, в сочетании с синусовой тахикардией, имевшейся у всех пациентов. В таблице 1 приведены данные о структуре нарушений ритма в 1-й и 2-й группах больных в первые сутки по результатам Холтеровского мониторирования. Как правило, это были различные в плане прогностической значимости варианты экстрасистолии. Пароксизмальные тахиаритмии выявлялись в единичных случаях и в общую статистику не включались. Из таблицы 1 следует, что в 1-й группе преобладали наджелудочковые нарушения ритма (75,9% относительно всех видов экстрасистолии). При этом прогностически неблагоприятных вариантов нарушений ритма, указывающих на вероятную электрическую нестабильность миокарда (политопная, аллорит-

мическая, ранняя желудочковая экстрасистолия) было среди желудочковых аритмий не более 10%, что относительно всех зарегистрированных эпизодов в 1-й группе (2506) составляло только 2,5%.

Из таблицы 1 следует, что в 1-й группе преобладали наджелудочковые нарушения ритма (75,9% относительно всех видов экстрасистолии). При этом прогностически неблагоприятных вариантов нарушений ритма, указывающих на вероятную электрическую нестабильность миокарда (политопная, аллоритмическая, ранняя желудочковая экстрасистолия), было среди желудочковых аритмий не более 10%, что относительно всех зарегистрированных эпизодов в 1-й группе (2506) составляло только 2,5%. В группе, где ТДА и АЭ сочетались с АКМП, наблюдалась обратная закономерность. Желудочковые нарушения ритма наблюдались почти в 3 раза чаще наджелудочковых – 2928 эпизодов по сравнению с 1011 (74,3%), а доля прогностически значимых составляла от всех видов аритмий 8,9%. То есть во 2-й группе их было в 3,5 раза больше, чем в 1-й выборке. Поскольку у половины пациентов ранее была выявлена АКМП, далее проводили исследование морфофункциональных особенностей сердца проводя ЭхоКГ. Результаты представлены в таблице 2. Из нее следует, что усредненные значения большинства параметров эхокардиографии колебались в пределах допустимой нормы. Вместе с тем выявились также изменения, достоверно отличавшие состояние миокарда лиц с АКМП при сравнении пациентов двух групп.

В частности, во 2-й группе отмечались признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, достоверная тенденция к дилатации камер сердца (по данным размеров ЛП – не менее чем

Таблица 1
Table 1

Количество зарегистрированных эпизодов экстрасистолии в 1 и 2 группах обследованных пациентов
The number of recorded episodes of extrasystole in groups 1 and 2 of the patients examined

Виды аритмии / Группы Types of arrhythmias / Groups	Редкие Rare	Частые Frequent	Групповые Group	Политопные Polytopes	Аллоритмия Allorhythmic	Ранние Early
Наджелудочковая экстрасистолия Supraventricular extrasystole						
1 группа 1 group	1434	311	28	21	104	5
2 группа 2 group	1011	312	38	28	93	5
Желудочковая экстрасистолия Ventricular extrasystole						
1 группа 1 group	487	42	10	17	45	2
2 группа 2 group	2928	542	66	81	393	17

Таблица 2
Table 2Показатели эхокардиографии в 1-й и 2-й группах обследованных больных
Echocardiography indices in groups 1 and 2 of the patients examined

Группы / показатели Groups / parameters	1-я группа 1 st group (n=60)	2-я группа 2 nd group (n=60)
АО, мм Aorta, mm	36.13±1.84	37.85±2.13
ЛП, мм LA, mm	28.61±3.12	38.05±2.97*
ПЖ, мм RV, mm	26.45±2.66	26.15±2.35
ПП, мм RA, mm	41.61±2.82/ 33.52±4.12	42.43±3.51/ 35.91±3.83
КСЛРЖ, мм FSS LV, mm	31.85±3.13	29.12±3.32
КДЛРЖ, мм FDS LV, mm	42.05±2.83	42.33±9.69
МЖП, мм IVS, mm	11.2±1.13	12.6±1.09*
ЗСЛЖ, мм PW LV, mm	10.8±1.32	12.95±1.5*
ФВ, % EF, %	61.51±3.48	60.75±2.73
V _{max} E	0.47±0.11	0.50±0.12
V _{max} A	0.45±0.09	0.53±0.11
E/A	1.05±0.012	0.95±0.16
IVRT	0.098±0.010	0.125±0.032*
DTE	0.121±0.025	0.137±0.042*

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

Note: * – differences between groups are significant (p<0.05); Aorta – aorta diameter, LA – left atrial size, RA – right atrial size, RV – right ventricular size, FSS LV – final systolic size of the left ventricle, FDS LV – final diastolic size of the left ventricle, IVS – thickness of intraventricular septum, PW LV – thickness of the posterior wall of the left ventricle, EF – ejection fraction.

на 25% по сравнению с результатами в 1-й группе) и формированию диастолической дисфункции I типа. Эти результаты ЭхоКГ согласуются с анамнестическими данными в отношении АКМП у больных 2-й группы и подтверждают факт отсутствия существенного соматического поражения сердца у лиц 1-й группы.

Существенным аспектом имевшего место на фоне интоксикации кардиального синдрома является соотношение влияния на его генез пары факторов – соматического состояния миокарда на фоне АКМП и центральных регуляторных влияний в связи с неврологическими и психоневрологическими расстройствами. Определенное представление об этом аспекте можно получить, оценивая выраженность АЭ в 1-й и 2-й группах. В таблице 3 приведены данные о распределении АЭ по степеням тяжести.

Из таблицы 3 следует, что в 1-й группе АЭ была большей степени выраженности, чем у па-

циентов 2-й группы. Наиболее неблагоприятные проявления поражения ЦНС (3 и 4 степени) диагностировались в первом случае у 60% больных, то есть почти в 2,5 раза чаще, чем в группе с ТДА и АКМП, где аналогичная степень выраженности АЭ выявлялась только у четверти обследованных лиц. Отсюда следует, что в генезе преходящего кардиального синдрома у больных 1-й и 2-й групп преобладали разные механизмы. Доминирование регуляторно-вегетативных расстройств в 1-й группе приводило к появлению по большей части неопасных преходящих наджелудочковых вариантов аритмии, тогда как сочетание АЭ в целом меньшей тяжести и АКМП служило причиной развития в основном желудочковых, в том числе прогностически значимых нарушений ритма, которые могли спровоцировать на фоне нарушений системного гомеостатического регулирования формирование условий для развития фибрилляции желудочков.

Распределение больных 1-й и 2-й групп в зависимости от степени тяжести алкогольной энцефалопатии по данным теста на цифровую последовательность (в %)

The distribution of patients of groups 1 and 2 depending on the severity of alcoholic encephalopathy according to the digital sequence test (in %)

Группы / степень АЭ Groups / AE degree	1-я степень 1 st degree	2-я степень 2 nd degree	3-я степень 3 rd degree	4-я степень 4 th degree
1 группа 1 group (n= 60)	0	40	45	15
1 группа 1 group (n= 60)	5	70	15	10

Примечание: АЭ – алкогольная энцефалопатия.

Note: AE – alcoholic encephalopathy.

Согласно концепции исследования объективное представление о функциональных нарушениях системного характера, сопровождающих ТДА, можно получить, исследуя информационную энтропийно-аттракторную модель гомеостатического процесса. С этой целью определяли величины КСХ и особенности его динамики в группах больных. Величина суммарного интеграла площади отклонений кривой КСХ по общей выборке данных всех обследованных в среднем оказалась равной $4963 \pm 368,92$. Далее проводилось внутригрупповое сравнение этого параметра у больных 1-й и 2-й групп. Величины в обеих выборках оказались равными $4821,8 \pm 299,6$ и $5285,7 \pm 347,5$ соответственно и достоверно не различались ($p > 0,05$).

Однако иные данные были получены при оценке средних величин параметра, рассчитанных с учетом степени тяжести АЭ. Сравнивали уровень интегральных сдвигов КСХ в подгруппах с максимальной выраженностью АЭ (3 и 4 степень в сумме). В 1-й группе таких случаев было 60%, то есть 36 больных, а во 2-й группе – 25% (15 пациентов). Интегральные величины КСХ, накопленные по всем мерностям динамического процесса, оказались у лиц с ТДА и АЭ равными $2963 \pm 167,81$, тогда как в группе АКМП и среднетяжелой и тяжелой АЭ – $5763 \pm 328,77$ ($p < 0,05$). Далее провели сравнение данных больных 2-й группы с эпизодами желудочковой экстрасистолии, относящейся к прогностически значимым (15 чел. – 8,9%) и не значимым типам (45 чел. – 95%). В первом случае величина суммарного интеграла площади отклонений кривой КСХ от должного составила $6362 \pm 311,45$, а во втором – $5085,7 \pm 247,5$ ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что максимальные значения сдвигов интегрального КСХ действительно коррелируют с наибольшей неустойчивостью

системного гомеостатического регулирования, сочетающейся с наиболее выраженной клинической симптоматикой, которая может проявляться значимыми нарушениями электрической функции миокарда на фоне его токсического поражения.

Таким образом, результаты количественной оценки особенностей нелинейной динамики информационной характеристики функционирования организма – энтропии его выходного сигнала – кардиоритма в условиях острой патологии (в данном случае – токсикологической) подтверждает перспективность дальнейших исследований феномена детерминированно-хаотического поведения живых объектов как основы для создания новых методов диагностики и прогнозирования в рамках общей цели снижения инвалидизации и смертности при ургентной патологии.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

- критерий степени хаотичности объективно отражает внутренние перестройки топологии аттрактора энтропии кардиоритма в условиях дестабилизации организма на фоне острой токсемии;
- максимальные значения сдвигов интегрального КСХ коррелируют с наибольшей неустойчивостью системного гомеостатического регулирования, которая является одним из провоцирующих факторов развития аритмического синдрома в рамках клинической картины ТДА;
- дальнейшие исследования феномена детерминированно-хаотической динамики хронотропной функции сердца в части описания особенностей внутренней топологии аттрактора энтропии кардиоритма перспективны в отношении создания новых методов диагностики и прогнозирования состояния организма в рамках

общей цели снижения инвалидизации и смертности при ургентной патологии.

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

Авторами были получены письменные добровольные информированные согласия пациентов, включенных в исследование. Выполнение исследования одобрено локальным этическим комитетом клинической базы ОБУЗ КБ СМП г. Курска (Протокол № 2 от 20 сентября 2018 г.).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Сараев И.А. – определение стратегии исследования, разработка концепции и дизайна, статистическая обработка материала, утверждение для публикации рукописи; Вишневский В.И. – разработка концепции и дизайна, редактирование текста; Поветкин С.В. – разработка концепции и дизайна, статистическая обработка материала, подготовка и редактирование текста; Громнацкий Н.И. – анализ литературных данных по теме исследования; Аникин В.В. – анализ полученных результатов исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Арутюнян О.М., Яворовский А.Г., Гулешов В.А., Дутикова Е.Ф., Бунятян А.А. Роль нейромониторинга на основе энтропии при кардиохирургических операциях. *Анестезиология и реаниматология*. 2010;5:78-82 [Arutyunyan O.M., Yavorovskiy A.G., Guleshov V.A., Dutikova E.F., Bunyatyan A.A. Role of entropy-based neuromonitoring at cardiac surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2010;5:78-82 (in Russ.)].
2. Арутюнян О.М., Яворовский А.Г., Гулешов В.А., Дутикова Е.Ф., Федуллова С.В., Бунятян А.А. Применение нейромониторинга на основе энтропии для определения гипоперфузии головного мозга при операциях на сонных артериях. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2011;3:51-56 [Arutyunyan O.M., Yavorovskiy A.G., Guleshov V.A., Dutikova E.F., Fedulova S.V., Bunyatyan A.A. Use of entropy-based neuromonitoring in determining brain hypoperfusion during operations on carotid arteries. *Circulation pathology and cardiac surgery*. 2011;3:51-56 (in Russ.)].
3. Бозга М.В., Сорокина В.В., Конев В.П., Голошубина В.В. Морфофункциональные параллели при алкогольной кардиомиопатии в аспекте внезапной смерти. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2011;2(18):19-24 [Bozga M.V., Sorokina V.V., Konev V.P., Goloshubina V.V. Morphofunctional parallels in alcoholic cardiomyopathy in the aspect of sudden death. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2011;2(18):19-24 (in Russ.)].
4. Говорин А.В., Горбунов В.В. *Острое алкогольное поражение сердца (патогенез, клиника, лечение)*. Чита: ИИЦ ЧГМА, 2009. 147 с. [Govorin, A.V., Gorbunov V.V. *Acute alcoholic heart disease (pathogenesis, clinic, treatment)*. Chita: CSAM, 2009. 147 p. (in Russ.)].
5. Дзивина М.Ю., Скотников А.С., Скворцова А.А., Аристархова О.Ю., Шамарина Д.А. Особенности клинического течения и фармакотерапии алкогольной болезни сердца у больных с соматической патологией. *Терапевт.* 2010;2:13-18 [Dzivilina M.Yu., Skotnikov A.S., Skvortsova A.A., Aristarkhova O.Yu., Shamarina D.A. Clinical development and pharmacotherapy particularities of alcoholic heart disease among patients having somatic pathology. *Terapevt.* 2010;2:13-18 (in Russ.)].
6. Дмитриев, А.А. Детерминированный хаос и информационные технологии. *Компьютерра*. 2008;47:24-26 [Dmitriev, A.A. Determined chaos and information technology. *Komp'yuterra*. 2008;47:24-26 (in Russ.)].
7. Конев В.П., Голошубина В.В., Московский С.Н., Богза М.В., Сорокина В.В., Абубакирова Д.Е. Критерии диагностики хронической алкогольной интоксикации при судебно-медицинском исследовании лиц, погибших внезапно. *Вестник судебной медицины*. 2017;6(3):47-50 [Konev V.P., Goloshubina V.V., Moskovskiy S.N., Bogza M.V., Sorokina V.V., Abubakirova D.E. Criteria for diagnostics of chronic intoxication with alcohol at forensic-medical examination of suddenly died persons. *Bulletin of forensic medicine*. 2017;6(3):47-50 (in Russ.)].
8. Aziz W., Rafique M., Ahmad I., Arif M., Habib N., Nadeem M.S. Classification of heart rate signals of healthy and pathological subjects using threshold based symbolic entropy. *Acta Biol Hung.* 2014;65(3):252-264. DOI: 10.1556/ABiol.65.2014.3.2.
9. Bošković A., Belada N., Knežević B. Prognostic value of heart rate variability in post-infarction patients. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71(10):925-930.
10. Chang Y.-C., Wu H.-T., Chen H.-R., Liu A.-B., Yeh J.-J., Lo M.-T., Tsao J.-H., Tang C.-J., et al. Application of a modified entropy computational method in assessing the complexity of pulse wave velocity signals in healthy and diabetic subjects. *Entropy*. 2014;16(7):4032-4043. DOI: 10.3390/e16074032.
11. Charlton P.H., Camporota L., Smith J., Nandi M., Christie M., Aston P.J., Beale R. Measurement of cardiovascular state using attractor reconstruction analysis. In: Proc. 23rd European Signal Processing Conf; 2015 31-4 Aug-Sept; Nice, France. Nice: IEEE, 2015. p. 444-448. DOI: 10.1109/EUSIPCO.2015.7362422
12. Chiuvе S.E., Rimm E.B., Mukarnal K.I., Rexrode K.M., Stampfer M.J., Manson J.E., Albert C.M. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of sudden cardiac death in women. *Heart Rhythm*. 2010;7(10):1374-1380. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.05.035.
13. George A., Figueredo V.M. Alcohol and arrhythmias: a comprehensive review. *J Cardiovasc Med (Hager-*

- stown). 2010;11(4):221-228. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328334b42d.
14. Larsson S.C., Drca N., Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):281-289. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.048.
 15. Osaka M. Sudden Cardiac Death from the Perspective of Nonlinear Dynamics. *J Nippon Med Sch*. 2018;85(1):11-17. DOI: 10.1272/jnms.2018_85-2.
 16. Porta A., Castiglioni P., Bari V., Bassani T., Marchi A., Cividjian A., Quintin L., Di Rienzo M., K-nearest-neighbor conditional entropy approach for the assessment of the short-term complexity of cardiovascular control. *Physiol Meas*. 2013;34(1):17-33. DOI: 10.1088/0967-3334/34/1/17.
 17. Qu Z., Hu G., Garfinkel A., Weiss J.N. Nonlinear and stochastic dynamics in the heart. *Phys Rep*. 2014;543(2):61-162. DOI: 10.1016/j.physrep.2014.05.002.

Поступила в редакцию 13.08.2019

Подписана в печать 20.12.2019

Для цитирования: Сараев И.А., Поветкин С.В., Вишнеvский В.И., Громнацкий Н.И., Аникин В.В. Диагностика неустойчивости сложных живых систем в условиях развития острой токсикологической патологии. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(4):5–13. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/01.

DIAGNOSTICS OF INSTABILITY OF COMPLEX LIVING SYSTEMS UNDER THE DEVELOPMENT OF ACUTE TOXICOLOGICAL PATHOLOGY

© Saraev I.A.¹, Povetkin S.V.¹, Vishnevsky V.I.², Gromnatsky N.I.¹, Anikin V.V.³

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

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

² Orel State University named after I.S. Turgenev (OSU named after I.S. Turgenev)

95, Komsomolskaya St., Orel, Orel region, 302026, Russian Federation

³ Tver State Medical University (TSMU)

4, Sovetskaya St., Tver, Tver region, 170100, Russian Federation

Objective. The aim of the study was to assess the information content of systemic homeokinesis shifts in relation to the clinic of cardiac syndrome against the background of the acute toxic effects of alcohol and toxic encephalopathy.

Materials and methods. The study included 120 patients with the toxic effects of alcohol and encephalopathy in combination with alcoholic cardiomyopathy in half of the cases aged 40-55 years. The severity of alcoholic encephalopathy was characterized using a Rayton numerical sequence test. On the 1st day of hospitalization, echocardiography (EcoCG) and Holter cardiac rhythm monitoring were performed over a 24-hour period according to generally accepted methods. Systemic homeokinesis was evaluated using its one-parameter informational-entropic model, obtained on the basis of the analysis of the nonlinear dynamics of the cardiac rhythm.

Results. Cardiac syndrome, of which was manifested by supraventricular extrasystole in 76%, was detected in 15% of patient without heart damage, but with the highest severity of encephalopathy. With cardiomyopathy, arrhythmia was present in all patients and ventricular extrasystole occurred 3.5 times more often. In 9% of cases, it was prognostically unfavorable. The analysis of the nonlinear dynamics of the entropy of the cardiac rhythm in both samples revealed that the integral value of the shifts of the criterion for the degree of randomness of its phase path reflects functional instability, which is significantly higher in individuals with cardiomyopathy and in cases with prognostically significant ventricular extrasystole.

Conclusion. It was established that the presence of alcoholic cardiomyopathy against the background of the toxic effects of alcohol and encephalopathy is manifested by a significantly greater instability of systemic homeokinesis compared with the same urgent pathology, but without somatic heart damage. A quantitative assessment of the nonlinear dynamics of the entropy of cardiac rhythm in patients with a clinic of the toxic effects of alcohol, apparently, can be used as a marker for the possible development of complications, including prognostically unfavorable arrhythmias.

Keywords: toxic effect of alcohol; alcoholic encephalopathy; alcoholic cardiomyopathy; arrhythmic syndrome; cardiac rhythm entropy; degree of randomness criterion; functional instability.

Saraev Igor A. – DM, Professor, Professor of Department of Internal Medicine N 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5856-4894. E-mail: igorsarayev@yandex.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

Vishnevsky Valery I. – DM, Professor, Head of Department of Internal Medicine, OSU named after I.S. Turgenev, Orel, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3004-9687. E-mail: vishnevsky.orel@mail.ru

Gromnatsky Nikolay I. – DM, Professor, Professor of Department of Internal Medicine N 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: GromnatskiyNI@kursksmu.net

Anikin Viktor V. – DM, Professor, Honored Doctor of Russian Federation, Head of Department of Propedeutics of Internal Diseases, TSMU, Tver, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6158-5706. E-mail: propedeo@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no apparent or 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 authors obtained the written informed consent of the patients included in the study. The study was approved by the

local ethics committee of the clinical base of Kursk City Clinical Emergency Hospital (Protocol N 2 of September 20, 2018).

AUTHORS CONTRIBUTION

Saraev I.A. – definition of a research strategy, development of the concept and design, statistical processing of material, approval for publication of the manuscript; Povetkin S.V. – development of the concept and design, statistical processing of the material, preparation and editing of the text; Vishnevsky V.I. – concept and design development, text editing; Gromnatsky N.I. – analyzing the investigated literature data; Anikin V.V. – analyzing the obtained data.

Received 13.08.2019

Accepted 20.12.2019

For citation: Saraev I.A., Povetkin S.V., Vishnevsky V.I., Gromnatsky N.I., Anikin V.V. Diagnostics of instability of complex living systems under the development of acute toxicological pathology. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(4):5-13. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/01.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© Аникин В.В.¹, Беганская Н.С.¹, Андреева Е.В.¹, Изварина О.А.¹,
Николаева Т.О.¹, Громнацкий Н.И.²

¹Тверской государственный медицинский университет (ТГМУ)

Россия, 170100, Тверская область, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

²Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

В современной медицине достаточно большое внимание уделяется проблеме дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Одним из наиболее распространенных проявлений ДСТ является первичный пролапс митрального клапана (ПМК), характеризующийся разнообразными кардиальными и некардиальными симптомами. Несмотря на обилие данных о клинической картине ПМК, ряд вопросов остается малоизученным, в том числе изменения периферической крови, отдельные аспекты которых представилось возможным изучить путем оценки феномена эндогенного ауторозеткообразования (АРО).

Цель исследования – оценить выраженность и активность процесса эндогенного АРО в периферической крови при соединительнотканной дисплазии.

Материалы и методы. Проведено обследование 76 больных с ПМК при ДСТ на предмет оценки феномена эндогенного АРО в периферической крови у больных с соединительнотканной дисплазией. У всех обследуемых осуществляли забор капиллярной крови. В мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе, производили подсчет общего количества лейкоцитов (Л), лейкоцитарной формулы, розеткообразующих клеток (РОК) в процентах на 100 Л.

Результаты. Проведенное исследование позволило выявить значительное увеличение количества ауторозеток, в особенности с экзоцитарным лизисом, в периферической крови у обследованных больных по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$). Вместе с тем обнаружена взаимосвязь между активностью эндогенного ауторозеткообразования и степенью пролапса митрального клапана и его сочетания с иными малыми аномалиями сердца (МАС).

Заключение. Обнаруженное увеличение в периферической крови РОК у больных с ПМК дополняет клиническую картину и подтверждает системность патологии, а преобладание среди общего количества РОК нейтрофильных ауторозеток с экзоцитарным лизисом свидетельствует о высокой интенсивности процесса. Выявленная зависимость активности эндогенного АРО от степени пролабирования створок митрального клапана и от сочетания ПМК с иными МАС отражает выраженность дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани (ДСТ); пролапс митрального клапана (ПМК); ауторозеткообразование (АРО).

Аникин Виктор Васильевич – д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ТГМУ, г. Тверь. ORCID iD: 0000-0002-6158-5706. E-mail: propedeo@mail.ru

Беганская Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ТГМУ, г. Тверь. ORCID iD: 0000-0001-9952-2447. E-mail: beganska-ia@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Андреева Елена Викторовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и кардиологии, ТГМУ, г. Тверь. ORCID iD: 0000-0002-1037-9195. E-mail: evatv76@gmail.com

Изварина Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ТГМУ, г. Тверь. ORCID iD: 0000-0003-1722-7271. E-mail: oldot@list.ru

Николаева Татьяна Олеговна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ТГМУ, г. Тверь. ORCID iD: 0000-0002-1103-5001. E-mail: tabo051610@gmail.com

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

В конце XX века внимание исследователей привлек феномен ауторозеткообразования (АРО) в периферической крови, представляющий собой процесс формирования клеточных ассоциаций с находящейся в центре розеткообразующей клеткой (лейкоцитом, чаще нейтрофилом) и контактирующими с ней эритроцитами (в среднем от 3 до 5). При этом часто можно наблюдать деструкцию мембран эритроцитов в связи с высвобождением из лейкоцитов литических ферментов и активных форм кислорода,

осуществляющих экзоцитарный лизис красных клеток крови [5]. Актуальность дальнейшего изучения феномена подчеркивается высокой активностью АРО при различных заболеваниях, как показали многие посвященные этому вопросу исследования [4, 6, 7]. В настоящее время не меньший научный интерес вызывает проблема дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [11, 12, 15]. Характерное для этого синдрома клиническое многообразие затрагивает различные органы и системы [9, 10]. Так, учитывая ме-

зехимальное происхождение собственно соединительной ткани, крови, гладкой мускулатуры, лимфы, нетрудно предположить, что при ДСТ вполне вероятны гематологические изменения, проявляющиеся коагуляционными и сосудисто-тромбоцитарными нарушениями [3]. Кроме того, интересным представляется вопрос, касающийся феномена эндогенного АРО в периферической крови при ДСТ [1]. Несмотря на возросшее внимание к этому феномену при различных патологических состояниях, отсутствие в литературе данных, отражающих изучение его у больных с ДСТ, представляет особый интерес, в связи с чем целью настоящей работы стала оценка выраженности и активности процесса эндогенного АРО в периферической крови при соединительнотканной дисплазии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 76 пациентов 18-29 лет с подтвержденным эхокардиографически пролапсом митрального клапана (ПМК) I-III степени с выраженной митральной регургитацией. У всех больных осуществляли забор капиллярной крови, в мазках которой (окраска по Романовскому-Гимзе) оценивалось общее количество лейкоцитов (Л), лейкоцитарная формула и количество розеткообразующих клеток (РОК) в процентах на 100 Л. Методом световой микроскопии (микроскоп «БИОЛАМ», ув. 7×90) выполняли подсчет эндогенных ауторозеток в периферической крови. Оценку феномена внутрисосудистого ауторозеткообразования проводили по методике Д.И. Бельченко (1991 г.), согласно которой ауторозетка – клеточная ассоциация, состоящая из нейтрофила или моноцита с прилегающими к их мембранам тремя и более эритроцитами. Подсчитывали ауторозетки с экзоцитарным лизисом, представляющим собой деструкцию эритроцитов и появление в них фрагментов цитоплазмы, свободной от гемоглобина. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц в возрасте 18-23 лет.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием методов вариационной статистики с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel 2006» и «Statistica 6.1». С целью проверки данных использовались параметрические и непараметрические методы математической статистики. Для оценки статистической значимости различий двух групп по каким-либо параметрам при нормальном распределении признака применялся t-критерий Стьюдента. При распределении признаков, отличном от нормального, ис-

пользовался критерий Манна-Уитни. Достоверными принимали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования обнаружено, что у лиц с первичным ПМК выявляется значительное увеличение количества ауторозеток, особенно с экзоцитарным лизисом эритроцитов, в периферической крови ($33,7 \pm 15,3$ на 100 лейкоцитов) по сравнению со здоровыми ($0,75 \pm 0,7$ на 100 лейкоцитов) ($p < 0,001$).

На представленных рисунках (рис. 1, рис. 2) изображены нейтрофильная и моноцитарная ауторозетки, типичные для картины периферической крови больного с соединительнотканной дисплазией.

При этом ауторозетки в количестве от 10 до 20 на 100 клеток выявлены лишь у 13,5% больных с ДСТ, а у 86,5% обследованных найдено 20 РОК и более, с существенным преобладанием нейтрофильных ауторозеток ($79,63 \pm 8,41\%$), большинство из которых явились нейтрофильными ауторозетками (НАР) с экзоцитарным лизисом ($79,81 \pm 12,6\%$). Моноцитарные ауторозетки (МАР) составили $20,24 \pm 8,34\%$, среди них розеткообразующих моноцитов с экзоцитарным лизисом обнаружено $45,78 \pm 26,75\%$. На рис. 3 отражена активность эндогенного процесса АРО в периферической крови у больных с ПМК при ДСТ.

В ходе исследования больные с ПМК были разделены на три группы в зависимости от степени пролабирования створок митрального клапана: в первую группу включены больные с I степенью ПМК (22 человека), вторую группу составили пациенты со II степенью ПМК (46 человек), третьей – с III степенью пролабирования митрального клапана (8 человек). В каждой группе подсчитывали количество РОК на 100 лейкоцитов. Обнаружено, что с увеличением степени пролабирования митральных створок возрастает количество ауторозеток в периферической крови. Причем среднее количество ауторозеток у больных с ПМК II степени (2-я группа) превышает таковое у пациентов с ПМК I степени (1-я группа) в 1,6 раза, у лиц с ПМК III степени (3-я группа) число РОК также несколько больше, чем у больных второй группы (3%). Полученные данные продемонстрированы в табл. 1.

Синдром дисплазии соединительной ткани как проявление системной наследственной дисфункции соединительной ткани [8, 13] подразумевает наличие у больных с ПМК иных изменений соединительнотканых структур сердца. Известно, что ПМК часто сочетается с различными малыми аномалиями сердца (МАС),

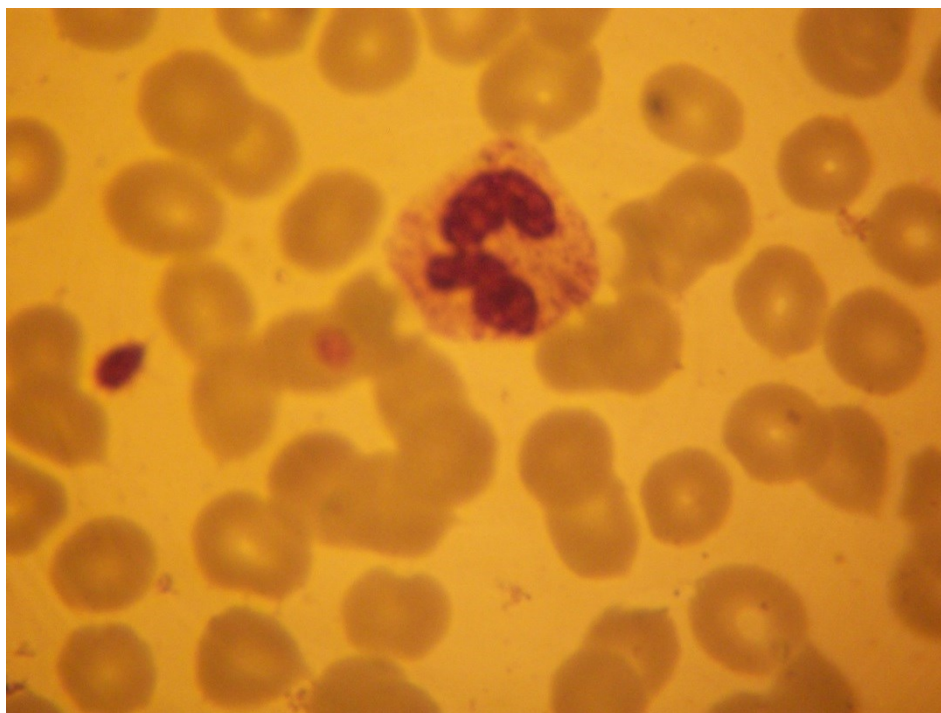


Рис. 1. Нейтрофильная ауторозетка с лизисом эритроцитов. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. х 100.

Больной А., 22 года. Диагноз: Проплапс митрального клапана II степени. Митральная регургитация II степени.

Fig. 1. Neutrophilic autorosette (NA) with lysis of erythrocytes. Staining with Romanowsky-Giemsa, x100.
Patient A., 22 years old. Diagnosis: Mitral valve prolapse, II degree. Mitral regurgitation, II degree.

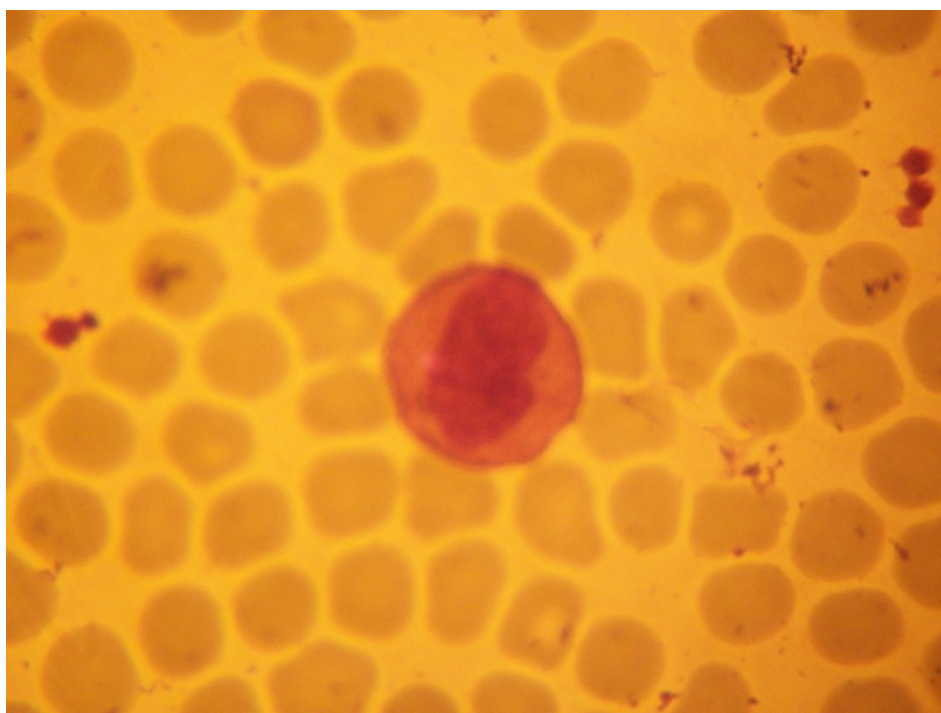


Рис. 2. Моноцитарная ауторозетка без лизиса эритроцитов. Окраска по Романовскому-Гимзе. Ув. х 100.

Больной Г., 20 лет. Диагноз: Проплапс митрального клапана II степени. Митральная регургитация I степени.

Fig. 2. Monocytic autorosette (MA) without lysis of erythrocytes. Staining with Romanowsky-Giemsa, x100.
Patient G., 20 years old. Diagnosis: Mitral valve prolapse, II degree. Mitral regurgitation, I degree.

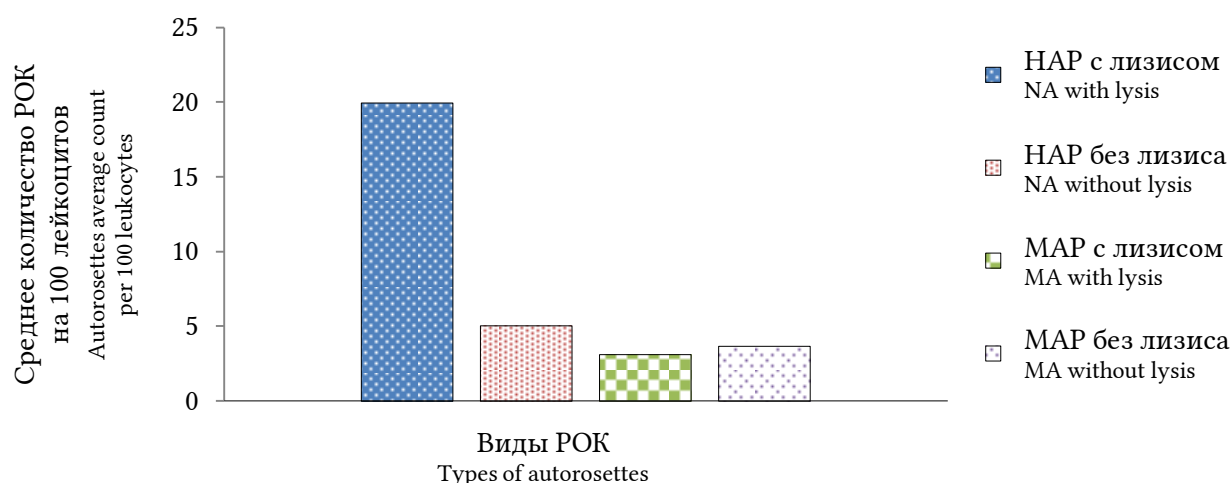


Рис. 3. Количество различных РОК на 100 лейкоцитов у больных с ПМК.

Fig. 3. Quantity of autorosettes per 100 leukocytes in patients with the mitral valve prolapse (MVP).

Таблица 1

Table 1

Количество розеткообразующих клеток (РОК) на 100 лейкоцитов в периферической крови у здоровых лиц и у пациентов с различной степенью пролабирования митрального клапана

Quantity of autorosettes per 100 leukocytes in peripheral blood in healthy people and patients with different degrees of the mitral valve prolapse (MVP)

Показатель Indicator	Группы обследованных Examined teams			
	Здоровые (n=20) Healthy people	ПМК I степени (n=22) MVP I degree	ПМК II степени (n=46) MVP II degree	ПМК III степени (n=8) MVP III degree
АР Autorosette	0.75±0.5	23.45±9.6*	38.43±16.18*#	40.25±10.78*^
НАР NA	0.6±0.5	20.36±8.48*	30.48±12.62*^	32.75±10.69*#^
МАР MA	0.15±0.3	3.09±1.38*	7.91±4.5***	7.5±2.65*#^

Примечание: * – достоверность различий показателей в группе больных с ПМК и здоровых лиц $p < 0,001$; далее – достоверность различий показателей в группах больных с ПМК II и III степени по отношению к группе больных с ПМК I степени: # – $p < 0,005$, ^ – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, ^^ – $p < 0,001$.

Note: * – reliability of differences of indicators in group of patients with MVP and healthy people $p < 0,001$; further – reliability of differences of indicators in groups of patients with MVP II and MVP III degree in relation to group of patients with MVP I degree: # – $p < 0,005$, ^ – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, ^^ – $p < 0,001$.

пролабирование клапанов аорты и легочного ствола [14], дилатация ствола легочной артерии и синусов Вальсальвы, трехстворчатого клапана, аномальное расположение хорд передней митральной створки [2].

В связи с этим весьма актуальной явилась оценка выраженности АРО и у больных с ПМК в сочетании с иными МАС. Обследованные пациенты были поделены на две группы, первую из которых составили лица с ПМК (18 человек), вторую – больные с ПМК и иными МАС: ПТК, открытое овальное окно, аномально расположенные хорды левого желудочка (58 человек). В результате исследования обнаружено, что у лиц второй группы среднее количество РОК на 100 лейкоцитов достоверно выше ($35,19 \pm 15,6$), чем у

лиц первой группы ($26,9 \pm 8,5$) ($p < 0,05$). Уровень НАР в группе ПМК в сочетании с иными МАС также превышает данный показатель в группе больных с ПМК при отсутствии МАС ($p < 0,05$). Полученные результаты отображены на рис. 4.

Выяснено, что феномен эндогенного АРО является общей иммунологической реакцией организма, направленной на элиминацию из кровеносного русла эритроцитов с измененными в результате какого-либо патологического процесса мембранами, что подтверждает увеличение количества ауторозеток в периферической крови у больных сфероцитарной и эллипсоцитарной анемией, ВИЧ-инфекцией, острым лимфобластным лейкозом, гломерулонефритом, ювенильным ревматоидным артритом [5, 6, 7].

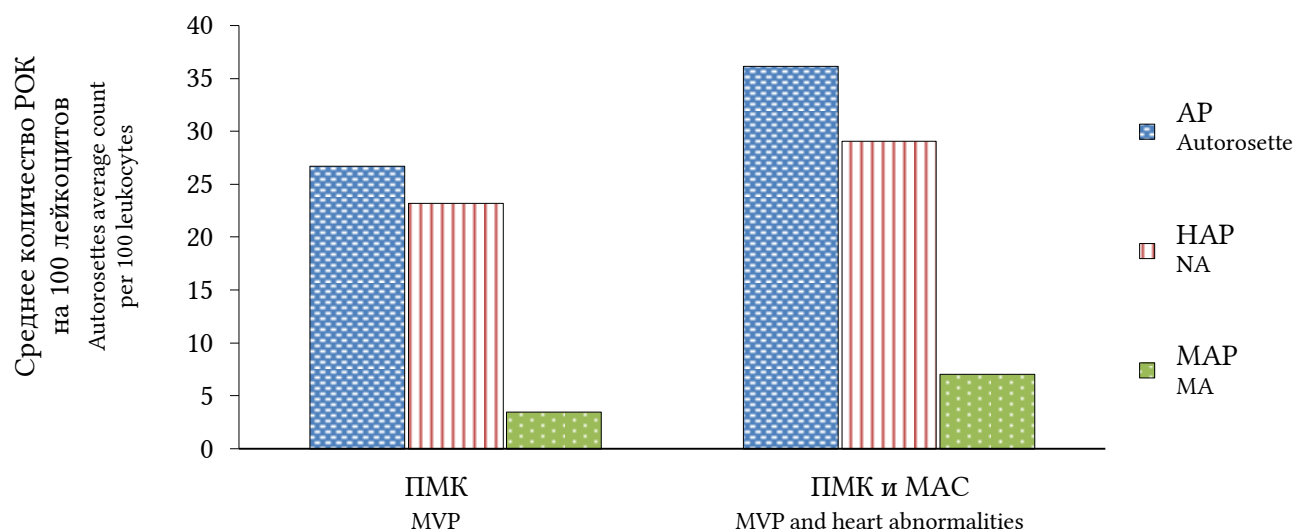


Рис. 4. Выраженность процесса эндогенного АРО у больных с ПМК и у больных с ПМК в сочетании с иными МАС.

Fig. 4. Expressiveness of process of endogenous autorosette formation in patients with mitral valve prolapse (MVP) and in patients with MVP in combination with other heart abnormalities.

Проведенное исследование выявляет повышение активности эндогенного АРО и у больных с дисплазией соединительной ткани. Следовательно, выявленная высокая активность процесса АРО у больных с первичным ПМК подтверждает наличие при ДСТ иммунного дисбаланса, имеющего, по-видимому, неспецифический характер. Кроме прочего, это позволяет существенно дополнить клиническое описание ПМК как основного кардиального проявления ДСТ. Выявленные особенности периферической крови у обследованных больных позволяют более комплексно охарактеризовать соединительнотканную дисплазию, подтверждая ее генерализованность и системность.

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

- у больных с ДСТ активность феномена эндогенного ауторозеткообразования значительно превышает контрольные значения ($p < 0,001$);
- обнаружено преобладание среди общего количества ауторозеткообразующих лейкоцитов нейтрофильных ауторозеток с экзоцитарным лизисом, что говорит о высокой активности процесса;
- выявлена взаимосвязь между активностью эндогенного АРО и степенью пролабирования створок митрального клапана, а также сочетанием ПМК с иными МАС, что, безусловно, отражает выраженность соединительнотканной дисплазии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Аникин В.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания; Беганская Н.С. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных; Андреева Е.В. – анализ и интерпретация данных; Изварина О.А. – анализ и интерпретация данных; Николаева Т.О. – статистическая обработка полученных данных; Громнацкий Н.И. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Источником финансирования научной работы является ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом при ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (Протокол № 2 от 25 февраля 2019 г.). Все участники исследования подписывали информированное согласие.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аникин В.В., Беганская Н.С., авторы; Тверская государственная медицинская академия, патентообладатель. *Способ диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста (17-29 лет) без фоновых заболеваний и интоксикаций*. Российская Федерация патент RU 2487357. 10 июля 2013 г. [Anikin V.V., Beganskaya N.S., inventors; Tver State Medical University, assignee. *Sposob diagnostiki nedifferentsirovannoy displazii soyedinitel'noy tkani u lits molodogo voz-*

- rasta (17-29 let) bez fonovykh zabolevaniy i intoksikatsiy. Russian Federation patent RU 2487357. 2013 July 10 (in Russ.)].
2. Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М., Виноградов А.Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008;2:39-43 [Gnusaev S.F., Belozеров Yu.M., Vinogradov A.F. Clinical value of heart micro anomalies in children *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2008;2:39-43 (in Russ.)].
3. Дац Л.С., Меньшикова Л.В., Дац А.В., Бабанская Е.Б. *Наследственные нарушения соединительной ткани: практическое пособие*. Иркутск, 2016. 56 с. [Dats L.S., Men'shikova L.V., Dats A.V., Babanskaya Ye.B. *Hereditary Connective Tissue Disorders: A Practical Guide*. Irkutsk, 2016. 56 p. (in Russ.)].
4. Доренская О.В., Коричкина Л.Н. Внутрисосудистые изменения у больных артериальной гипертензией, осложненной ишемическим инсультом. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(8): 53-56. [Dorenskaya O.V., Korichkina L.N. Intravascular changes in patients with arterial hypertension complicated with ischemic stroke. *Russian journal of cardiology*. 2014;19(8):53-56 (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-53-56.
5. Есипова А.В., Коричкина Л.Н., Калинин М.Н. Эндогенное ауторозеткообразование в периферической крови и его клиническое значение при различных заболеваниях у детей (обзор литературы). *Тверской медицинский журнал*. 2016;1:53-62 [Yesipova A.V., Korichkina L.N., Kalinkin M.N. Endogenous autorosette formation in peripheral blood and it's clinical relevance at various diseases in children (literature review). *Tverskoy meditsinskiy zhurnal*. 2016;1:53-62 (in Russ.)].
6. Коричкина Л.Н., Виноградова Т.С., Тофило Е.Л. Особенности ауторозеткообразования в периферической крови у больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012;2:25-28 [Korichkina L.N., Vinogradova T.S., Tofilo Ye.L. Features of autorosette formation in peripheral blood in patients with HIV infection. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni*. 2012;2:25-28 (in Russ.)].
7. Пономарева Л.И. Эндогенное ауторозеткообразование и показатели аутомикрофлоры кожи у часто болеющих детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2011;2(22):19-22 [Ponomareva L.I. Endogenous autorosette formation and automicroflora skin characteristics of often ill children. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2011;2(22):19-22 (in Russ.)].
8. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани: современное состояние проблемы. *Медицина: теория и практика*. 2018;3(3):34-45 [Timofeyev E.V., Zemtsovskiy E.V. Inherited connective tissue disorders: current state of the problem. *Medicine: theory and practice*. 2018;3(3):34-45 (in Russ.)].
9. Althunayyan A., Petersen S.E., Lloyd G., Bhattacharyya S. Mitral valve prolapse. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17(1):43-51. DOI: 10.1080/14779072.2019.1553619.
10. Basso C., Iliceto S., Thiene G., Perazzolo Marra M. Mitral valve prolapse, ventricular arrhythmias, and sudden death. *Circulation*. 2019;140(11):952-964. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034075.
11. Delling F.N., Vasan R.S. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation*. 2014;129(21):2158-2170. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006702.
12. Farooqui F.A., Deepti S. Myxomatous mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 2019; 381(21):e37. DOI: 10.1056/NEJM1904609.
13. Le Tourneau T., Merot J., Rimbert A., Le Scouarnec S., Probst V., Le Marec H., Levine R.A., Schott J.J. Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. *Heart*. 2018;104(12):978-984. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312420.
14. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Guyton R.A., O'Gara P.T., Ruiz C.E., et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):2440-2492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000029.
15. Slavich M., Palmisano A., Pannone L., Agricola E., Margonato A., Esposito A. Hidden danger behind the prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(10):e009639. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009639.

Поступила в редакцию 07.11.2019

Подписана в печать 20.12.2019

Для цитирования: Аникин В.В., Беганская Н.С., Андреева Е.В., Изварина О.А., Николаева Т.О., Громнацкий Н.И. Особенности периферической крови при дисплазии соединительной ткани. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;4:14–20. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/02.

SPECIAL FEATURES OF PERIPHERAL BLOOD IN CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

© Anikin V.V.¹, Beganskaya N.S.¹, Andreeva E.V.¹, Izvarina O.A.¹, Nikolaeva T.O.¹, Gromnatsky N.I.²

¹Tver State Medical University (TSMU)

4, Sovetskaya St., Tver, Tver region, 170100, Russian Federation

²Kursk State Medical University (KSMU)

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

In modern medicine, quite a lot of attention is paid to the problem of connective tissue dysplasia (CTD). One of the most common manifestations of CTD is primary mitral valve prolapse (MVP), characterized by a variety of cardiac and non-cardiac symptoms. Despite the abundance of data on the clinical picture of MVP, a number of questions remain poorly studied, including changes in peripheral blood, some aspects of which it was possible to study by assessing the phenomenon of endogenous autorosette formation.

Objective. The aim of the study is to evaluate the severity and activity of the endogenous autorosette formation process in peripheral blood in connective tissue dysplasia.

Materials and methods. A survey of 76 patients with MVP and CTD was performed to assess the phenomenon of endogenous autorosette formation in the peripheral blood in patients with CTD. All patients underwent capillary blood sampling. In blood smears (Romanowsky-Giemsa stain), the total number of leukocytes (L) was counted, the leukocyte formula was determined, rosette-forming cells were counted in percent per 100 L.

Results. As a result of counting rosette-forming cells per 100 leukocytes, a striking increase in the number of autorosettes, especially with exocytic lysis of erythrocytes membranes, was found in the peripheral blood of the examined persons compared to healthy ones ($p < 0.001$). In addition, the dependence of the intensity of endogenous rosette-forming on the degree of prolapse of the mitral valve cusps and on the combination of MVP with other heart anomalies was noted.

Conclusion. The detected increase in the peripheral blood of autorosettes in patients with MVP complements the clinical picture and confirms the systematic nature of the pathology, and the predominance of neutrophilic autorosettes with exocytic lysis among the total number of autorosettes indicates a high activity of the process. The noted dependence of the intensity of endogenous rosette-forming on the degree of prolapse of the mitral valve cusps and on the combination of MVP with other heart anomalies reflects the severity of CTD.

Keywords: connective tissue dysplasia (CTD); mitral valve prolapse (MVP); endogenous autorosette formation.

Anikin Viktor V. – DM, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of Department of Propedeutics of Internal Diseases, TSMU, Tver, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6158-5706. E-mail: propedeo@mail.ru

Beganskaya Natalia S. – PhD in Medicine, Assistant of Department of Propedeutics of Internal Diseases, TSMU, Tver, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9952-2447. E-mail: beganska-ia@mail.ru (a corresponding author)

Andreeva Elena V. – PhD in Medicine, Assistant of Department of Therapy and Cardiology, TSMU, Tver, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1037-9195. E-mail: evatv76@gmail.com

Izvarina Olga A. – PhD in Medicine, Associate Professor of Department of Propedeutics of Internal Diseases, TSMU, Tver, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1722-7271. E-mail: oldot@list.ru

Nikolaeva Tatiana O. – PhD in Medicine, Associate Professor of Department of Propedeutics of Internal Diseases, TSMU, Tver, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1103-5001. E-mail: tabo051610@gmail.com

Gromnatsky Nikolay I. – DM, Professor, Professor of Department of Internal Medicine N 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: GromnatskiyNI@kursksmu.net

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

Source of financing is Tver State Medical University.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study protocol was approved by the ethics committee under Tver State Medical University (№ 2 of 25.02.2019). All study participants signed the informed consent.

AUTHORS CONTRIBUTION

Anikin V.V. – critical verification of important intellectual content; Beganskaya N.S. – development of conception and design, data analysis and interpretation; Andreeva E.V. – data analysis and interpretation; Izvarina O.A. – data analysis and interpretation; Nikolaeva T.O. – statistical processing the obtained data; Gromnatsky N.I. – final approval for the manuscript publication.

Received 07.11.2019

Accepted 20.12.2019

For citation: Anikin V.V., Beganskaya N.S., Andreeva E.V., Izvarina O.A., Nikolaeva T.O., Gromnatsky N.I. Features of peripheral blood at a dysplasia of connective tissue. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(4):14–20. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/02.

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

© Лунева Ю.В., Поветкин С.В., Сараев И.А., Артюшкова Е.Б.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

Цель: провести комплексную сравнительную оценку эффективности типичной амбулаторной практики и активной комбинированной фармакотерапии пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы. В исследование были включены 100 пациентов, имеющие сочетанную сердечно-сосудистую патологию: артериальная гипертензия, стабильную стенокардию напряжения (ССН), хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Обследование проводилось в 2 этапа: 1) мониторинг эффективности фармакотерапии, осуществляемой в условиях типичной амбулаторной; 2) изменение схемы фармакотерапии и проведение при необходимости дозовой коррекции. Оценка результатов проводилась на основании клинических, биохимических, инструментальных методов обследования, статистического анализа.

Результаты. В период активного вмешательства, по сравнению с типичной амбулаторной практикой, было выявлено статистически значимое улучшение основных клинических показателей, достоверное снижение уровня артериального давления (АД) (систолическое (САД) – $136,36 \pm 9,23$, диастолическое (ДАД) – $82,34 \pm 6,95$) и частота сердечных сокращений (ЧСС) ($66,42 \pm 5,26$). Не были выявлены негативные изменения биохимического анализа крови, а также зарегистрированы положительные изменения параметров суточного АД- и ЭКГ-мониторирования. Был установлен более выраженный ($p < 0,05$) положительный эффект активного вмешательства на структурные показатели левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка ($\Delta\%$) – $8,12 \pm 0,96$), параметры качества жизни, уровня тревоги и депрессии.

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют превосходство активного ведения больных с сочетанной кардиальной патологией, что выражается в достоверно более значимой положительной динамике гемодинамических параметров, регрессии клинических показателей выраженности ХСН и ССН, структурных характеристик левого желудочка, параметров аритмической активности сердца, показателей качества жизни, уровня тревоги и депрессии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; стабильная стенокардия напряжения; хроническая сердечная недостаточность; фармакотерапия.

Лунева Юлия Владимировна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1291-1819. E-mail: mocva@rambler.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

Сараев Игорь Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5856-4894. E-mail: igorsaraev@yandex.ru

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

Несмотря на достигнутые в последнее время значительные успехи в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), данная патология по-прежнему занимает лидирующее место в общей структуре смертности во многих странах мира [9, 14, 8].

По результатам многочисленных рандомизированных исследований достоверно установлено, что артериальная гипертензия (АГ) остается основной модифицируемой причиной сердечно-сосудистой (СС) и общей смертности во всем мире. Во многих исследованиях при изучении рисков, ассоциированных с АГ, продемонстрирована прямая зависимость между артериальной гипертензией АГ и риском разви-

тия ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Доступна огромная доказательная база, свидетельствующая о том, что снижение АД позволяет значительно снизить показатели заболеваемости и преждевременной смертности от сердечно-сосудистых осложнений [4, 6, 5, 10, 12]. Несмотря на это, контроль АД остается неадекватным во всем мире.

При оценке распространенности АГ в группе больных ИБС было обнаружено, что у лиц с ИБС отмечались более высокие уровни систолического и диастолического АД, а также преобладала более тяжелая – третья степень АГ в сравнении с лицами без ИБС [21].

В свою очередь, наличие у больного с АГ ИБС, независимо от ее формы, может рассматриваться как состояние, в значительной степени влияющее на общий сердечно-сосудистый риск и обуславливающее развитие ХСН. Международное общество по артериальной гипертензии и Европейское общество кардиологов (ISH/ESC) рекомендует относить пациента, страдающего одновременно АГ и ИБС, к группе очень высокого риска [13].

В связи с вышесказанным, современной стратегией лечения пациентов с сочетанной кардиальной патологией, включающей АГ и ИБС, является оптимизация фармакотерапии с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти.

Целью нашего исследования являлось проведение комплексной сравнительной оценки эффективности типичной амбулаторной практики и активной комбинированной фармакотерапии пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 100 пациентов (54% – мужчины и 46% – женщины) в возрасте 45-65 лет, имеющие сочетанную сердечно-сосудистую патологию: АГ 2-3 степени (15% и 85% соответственно), стабильную стенокардию напряжения (ССН) (I функциональный класс (ФК) – 26%, II ФК – 65%, III ФК – 9%), ХСН (I ФК – 34%, II ФК – 40%, III ФК – 26%). Длительность ИБС, АГ и ХСН составила – 3,0 [1,5; 6,0], 11,0 [9,0; 15,0], 2,0 [1,0; 6,0] года соответственно.

Критериями исключения являлись: перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) давностью менее 6 месяцев, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма сердца, ХСН IV ФК, клапанные пороки сердца, протезирование клапана в анамнезе, нарушения мозгового кровообращения, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет (СД) 1-го типа или декомпенсация СД 2-го типа, беременность, наличие серьезного внесердечного заболевания, существенно влияющего на продолжительность жизни (потребность в гемодиализе, онкологические заболевания, наркомания и др.).

Обследование пациентов проводили в 2 этапа: в начале первого этапа, продолжительность которого составляла два месяца, (1-я контрольная точка) осуществляли первичный прием пациента, определяли исходную фармакотерапию

в условиях типичной амбулаторной практики. Данный этап носил наблюдательный характер. У включенных в исследование пациентов типичная амбулаторная терапия (первый этап работы) имела следующую структуру: 80% больных принимали ингибиторы АПФ, АРА – 14%; β -адреноблокаторы были назначены 74% пациентов; блокаторы кальциевых каналов – 30%; диуретики – 60%; нитраты – 4%; антиагреганты – 64%; статины – 20%.

В начале второго этапа (2-я контрольная точка) проводили контроль эффективности и безопасности фармакотерапии, назначенной в условиях типичной амбулаторной практики. Учитывая отсутствие достижения у больных целевого уровня «офисного» артериального давления (АД), проводили изменение фармакотерапии, которое заключалось в назначении следующей схемы: валсартан 40-160 мг, бисопролол 2,5-10 мг, амлодипин 5-10 мг, гидрохлортиазид 12,5-25 мг, спиронолактон 25 мг, аторвастатин 20-40 мг, ацетилсалициловая кислота 75-100 мг. При необходимости осуществлялись дополнительные визиты к врачу для коррекции фармакотерапии с целью достижения целевых критериев эффективности лечения. Титрацию доз лекарственных препаратов проводили по общепринятым алгоритмам под контролем клинического состояния больных, уровня артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), лабораторных и инструментальных критериев эффективности и безопасности фармакотерапии. По завершении 24-й недели вмешательства с использованием изучаемой схемы (3-я контрольная точка) проводили окончательную оценку результатов исследования. В каждой из контрольных точек проводили следующее обследование: клиническая оценка состояния больных: ЧСС, АД, тест 6-минутной ходьбы, ФК ХСН, шкала оценки клинического состояния (ШОКС), определение биохимических показателей (общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП), триглицеридов (ТГ), креатинина и глюкозы сыворотки крови), суточное АД-мониторирование (СМАД), суточное ЭКГ-мониторирование (Холтер), эхокардиография (ЭХОКГ), оценка качества жизни (опросник SF-36) и опросник госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [11, 12].

СМАД и ЭКГ-мониторирование проводили в соответствии с действующими рекомендациями по данным методикам [16, 15, 17]. ЭХОКГ выполняли по традиционной методике на эхокардиографе «Vivid 7» (GE). Определяли основные показатели: конечно-диастолический (КДР)

и конечно-систолический размер (КСР), толщи- на межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки (ТЗСЛЖ), фракция вы- броса (ФВ) левого желудочка. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux с последующей оценкой индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) [19].

Статистическую обработку результатов ис- следования проводили с помощью программы STATISTICA 6.0, используя методы параметри- ческой и непараметрической статистики в зави- симости от типа распределения изучавшихся показателей, а именно критерии Стьюдента, Вилкоксона-Манна-Уитни [2, 3]. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$. Сравнительная динамика изучаемых па- раметров, в процессе каждого из двух этапов исследования, оценивалась по $\Delta\%$. Результаты (для абсолютных количественных параметров),

в зависимости от типа распределения, представ- лены в виде Me [25-75 квартили] или $M \pm SD$; от- носительные показатели выражены в процен- тах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке динамики основных клиниче- ских показателей в процессе осуществления ти- пичной амбулаторной практики и активного фармакотерапевтического вмешательства у па- циентов было выявлено статистически значи- мое улучшение основных изучаемых клиниче- ских показателей (таблица 1). Данные, получен- ные нами в исследовании, согласуются с резуль- татами ряда работ, представленных в литерату- ре [18].

Таблица 1

Table 1

Динамика клинических показателей у больных в процессе проведения типичной амбулаторной практики и активного наблюдения

Dynamics of clinical data in patients during standard outpatient practice and active observation

Показатель Indicator	1-я контрольная точка 1 st control point	2-я контрольная точка 2 nd control point	3-я контрольная точка 3 rd control point	p		
	1	2	3	1-2	2-3	$\Delta\%$
САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	167.34 $\pm$ 13.96	154.2 $\pm$ 9.17	136.36 $\pm$ 9.23	***	***	***
ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	98.2 $\pm$ 8.19	93.1 $\pm$ 6.14	82.34 $\pm$ 6.95	***	***	***
ЧСС, уд/мин HR, beats / min	81.54 $\pm$ 8.64	75.48 $\pm$ 6.31	66.42 $\pm$ 5.26	***	***	***
Число приступов стенокардии в неделю The number of angina attacks per week	1.15 $\pm$ 0.75	0.92 $\pm$ 0.51	0.49 $\pm$ 0.3	***	***	***
Тест 6-минутной ходьбы, м 6-minute walk test, m	361.72 $\pm$ 71.73	381.26 $\pm$ 65.26	422.66 $\pm$ 56.11	***	***	***
ШОКС, баллы Clinical assessment scale, points	5.06 $\pm$ 1.4	4.44 $\pm$ 1.34	3.24 $\pm$ 1.0	***	***	***

Примечание: здесь и в таблицах 2 и 3: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; p1-2, p2-3 – достоверность изменения показателей в различные сроки наблюдения; p $\Delta\%$ – достоверность различий динамики показателей при сравнении между собой амбулаторной практики и активного наблюдения. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, н/д – различия недо- стоверные.

Note: here and in tables 2 and 3: SBP - systolic blood pressure; DBP - diastolic blood pressure; p1-2, p2-3 – the reliability of changes in indicators at different periods of observation; p $\Delta\%$ – significance of differences in the dynamics of indicators when comparing outpatient practice and active observation. * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$, u/r – differences are unreliable.

При оценке динамики основных биохимических показателей как на этапе типичной амбулаторной практики, так и на этапе активного фармакотерапевтического вмешательства не были выявлены негативные тенденции в показателях биохимического анализа крови, что согласуется с результатами отдельных рандомизированных клинических исследований по изучаемым препаратам [20, 22]. По основным показателям липидного спектра крови выявлена статистически значимая положительная динамика (таблица 2).

Период активного вмешательства характеризовался достоверными положительными изменениями всех параметров СМАД (таблица 3), в то время как типичная амбулаторная практика приводила к значимому уменьшению только среднего ЧСС в дневной и ночной периоды ($p<0,05$). Степень изменения ($\Delta\%$) показателей СМАД в период активного ведения пациентов, включенных в исследование, была существенно больше аналогичных параметров, зарегистрированных в условиях типичной амбулаторной практики. Число больных, достигших целевого

уровня АД по критерия СМАД, к 3-й контрольной точке было статистически больше, чем число пациентов с тем же критерием на 2-й контрольной точке (91% и 20% соответственно, $p<0,01$).

Анализ показателей суточного ЭКГ-мониторирования показал более выраженную положительную динамику (оцениваемую по $\Delta\%$) в период активного наблюдения по сравнению с типичной амбулаторной практикой (таблица 4). Так, за период активного фармакотерапевтического вмешательства у 87 больных были устранены эпизоды ишемической депрессии ST, у 53 пациентов зарегистрировано исчезновение желудочковых экстрасистол (ЖЭС) и у 45 больных наджелудочковых (НЖЭС), в то время как в периоде типичной практики пациентов с аналогичными результатами лечения зарегистрировано не было ($p<0,001$). Наиболее вероятным представляется тот факт, что данное влияние обусловлено совокупностью антиишемического, антиаритмического и гипотензивного действия оптимизированной комбинированной фармакотерапии.

Таблица 2

Table 2

Динамика основных биохимических показателей у пациентов в исследуемой группе

Dynamics of basic biochemical parameters in patients in the study group

Показатели Indicators	1-я контрольная точка 1 st control point	2-я контрольная точка 2 nd control point	3-я контрольная точка 3 rd control point	p		
	1	2	3	1-2	2-3	$\Delta\%$
ОХС, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	5.86±0.81	5.34±0.82	4.56±0.6	Н/Д u/r	**	**
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	1.56±0.35	1.61±0.46	1.78±0.42	Н/Д u/r	*	**
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	3.52±0.82	3.04±0.83	2.35±0.66	*	**	**
Креатинин, ммоль/л Creatinine, mmol/l	89.62±10.1	89.30±9.9	87.60±9.28	Н/Д u/r	*	*
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	5.10±0.59	5.12±0.49	5.04±0.38	Н/Д u/r	*	**

Таблица 3

Table 3

Динамика основных показателей СМАД у пациентов в исследуемой группе

Dynamics of the main data of daily blood pressure monitoring in patients in the study group

Показатель Indicators	1-я контрольная точка 1 st control point	2-я контрольная точка 2 nd control point	3-я контрольная точка 3 rd control point	p		
	1	2	3	1-2	2-3	Δ%
САД день, мм рт. ст. SBP day, mmHg	147.58±6.41	148.12±6.54	126.36±6.89	Н/Д u/r	**	**
ДАД день, мм рт. ст. DBP day, mmHg	88.48±6.81	88.62±6.32	78.32±5.78	Н/Д u/r	**	**
ЧСС день, уд/мин HR day, beats/min	80.1±6.43	77.72±5.98	69.1±5.0	*	**	***
ИВСАД день, % SBP day time index %	44.432±13.46	45.182±13.06	23.48±9.93	Н/Д u/r	***	***
ИВДАД день, % DBP day time index %	40.9±11.94	41.878±10.81	23.288±9.94	Н/Д u/r	***	***
САД ночь, мм рт. ст. SBP night, mmHg	146.04±4.41	147.06±4.77	124.1±4.31	Н/Д u/r	***	***
ДАД ночь, мм рт. ст. DBP night, mmHg	88.76±7.31	88.82±6.51	74.48±4.99	Н/Д u/r	**	**
ЧСС ночь, мм рт. ст. HR night, beats/min	76.4±5.206	74.4±4.09	65.74±3.61	*	**	**
ИВСАД ночь, % SBP night time index %	45.248±14.67	46.072±14.25	25.252±6.79	Н/Д u/r	***	***
ИВДАД ночь, % DBP night time index %	43.034±12.92	43.298±11.49	23.172±9.01	Н/Д u/r	***	***

При анализе структурных показателей ЛЖ статистически значимые различия были зарегистрированы в отношении индекса массы миокарда левого желудочка (Δ%), который достоверно ($p<0,05$) уменьшался ($8,12\pm0,96$) к концу периода активной терапии по сравнению с периодом типичной практики ($1,54\pm0,47$). Изменение ФВ ЛЖ не носило статистически значимого характера.

При изучении динамики показателей качества жизни больных с использованием опросника SF-36, было выявлено достоверное улучшение показателей к 3-й контрольной точке по шкалам: ролевого физического функциониро-

вания – (RP); шкале жизнеспособности – (VT), что свидетельствует о снижении утомляемости исследуемых и повышении их жизненной активности; шкале психологического здоровья – (MH), отражающей настроение и оценивающей общий показатель положительных эмоций. Наряду с положительной динамикой КЖ у обследуемых больных выявлено статистически значимое снижение уровня тревоги и депрессии, оцениваемых с помощью шкалы HADS (таблица 5). В более ранних работах были получены данные, аналогичные результатам настоящего исследования [1, 7].

Таблица 4

Table 4

Динамика ($\Delta\%$) изучаемых показателей ЭКГ-мониторирования у больных в исследуемой группеDynamics ($\Delta\%$) of the ECG monitoring data in patients in the study group

Показатели Indicators	Период типичной амбулаторной практики Standard outpatient practice period	Период активного наблюдения Active observation period	p
Продолжительность депрессии ST Duration of ST depression	-10.62[2.46; 26.6] ^{##}	-100[9.9; 100] ^{###}	***
Количество НЖЭС The number of supraventricular extrasystoles	-25.37[0; 78.05] ^{##}	-57.58[28.57; 84.99] ^{###}	***
Количество ЖЭС The number of ventricular extrasystoles	0[23.96; 59.36] ^{н/д (u/r)}	-19.23[0; 58.33] ^{###}	***

Примечание: здесь и в таблице 5 статистическая значимость динамики показателей в процессе смены фармакотерапии между 1-м и 2-м этапами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; н/д – не достоверно. Статистическая значимость динамики показателей на каждом из двух этапов (между 1-й и 2-й контрольными точками и 2-й и 3-й контрольными точками соответственно): # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$; н/д – не достоверно.

Note: here and in table 5 the statistical significance of the dynamics of indicators in the process of changing pharmacotherapy between the 1st and 2nd stages: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$, u/r – differences are unreliable. The statistical significance of the dynamics of indicators at each of their two stages (between the 1st and 2nd control points and the 2nd and 3rd control points, respectively): # – $p < 0.05$, ## – $p < 0.01$, ### – $p < 0.001$, u/r – differences are unreliable.

Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют превосходство активного ведения больных с сочетанной кардиальной патологией в сравнении с типичной амбулаторной практикой, что выражается в достоверно более значимой положительной динамике критериальных гемодинамических параметров, частоты достижения целевых уровней АД, регрессии клинических показателей выраженности ХСН и ССН, показателей липидного спектра крови, структурных характеристик левого желудочка, параметров аритмической активности сердца, показателей качества жизни, а также уровня тревоги и депрессии пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Поветкин С.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Лунева Ю.В. – анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания. Сараев И.А. – анализ и интерпретация данных. Артюшкова Е.Б. – анализ и интерпретация данных.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета от 12.09.2011, протокол № 4.

Таблица 5

Table 5

Динамика ($\Delta\%$) показателей качества жизни пациентов (опросник SF-36) и показателей тревоги и депрессии (опросник HADS) в исследуемой группе

Dynamics ($\Delta\%$) of life quality data in patients (SF-36 questionnaire) and indicators of anxiety and depression (HADS questionnaire) in the study group

Шкалы Scales	Период типичной амбулаторной практики Standard outpatient practice period	Период активного наблюдения Active observation period	p
Общее состояние здоровья – GH General health	14.76 [5.46; 31.33] [#]	24.64 [4.84; 34.33] ^{##}	Н/Д (u/r)
Физическое функционирование – PF Physical functioning	16.33 [0; 42.86] ^{##}	35.3 [16.3; 42.4] ^{###}	Н/Д (u/r)
Рольное функционирование, обусловленное здоровьем – RP Health Role-Based Functioning	0 [0; 0] ^{(н/д) (u/r)}	62.23 [0; 100] ^{##}	*
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – RE Role-based functioning due to emotional state	0 [0; 0] ^{(н/д) (u/r)}	32.6 [0; 49.35] ^{##}	Н/Д (u/r)
Социальное функционирование – SF Social functioning	0 [0; 31.58] ^{(н/д) (u/r)}	11.23 [0; 26] [#]	Н/Д (u/r)
Интенсивность боли – BP Pain intensity	24.39 [0; 51.22] [#]	37.47 [19.36; 51.22] ^{##}	Н/Д (u/r)
Жизненная активность – VT Life activity	12.5 [0; 28.57] [#]	28.38 [9.09; 40] ^{##}	*
Психическое здоровье – MH Mental health	13.39 [0; 30] [#]	27.98 [11.8; 36.36] ^{##}	*
Тревога Anxiety	23.2 [0; 35.5] ^{##}	35.1 [22.2; 46.4] ^{###}	*
Депрессия Depression	19.5 [0; 35.4] ^{##}	34.3 [23.2; 51.0] ^{###}	**

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Безуглова Е.И., Лунева Ю.В., Корнилов А.А., Поветкин С.В. Оценка эффективности комбинированной фармакотерапии с использованием фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в условиях обычной амбулаторной практики. *Кардиология*. 2018; 58(3):37-42 [Bezuglova E.I., Luneva Yu.V., Kornilov A.A., Povetkin S.V. Assessment of Efficacy of Combined Pharmacotherapy With Fixed Perindopril/Amlodipine Combination in Patients With Combined Cardiovascular Pathology in Outpatient Practice. *Kardiologiya*. 2018; 58(3):37-42 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.3.10097.
2. Боровиков В.П., Боровиков И.П. *STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows*. Москва: Филинъ, 1998. 608 с. [Borovikov V.P., Borovikov I.P. *STATISTICA. Statistical analysis and data processing in Windows*. Moscow: Filin, 1998. 608 p. (in Russ.)].
3. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Москва: Практика. 1999. 429 с. [Glantz S. *Medico-biological statistics*. Moscow: Praktika, 1999. 429 p. (in Russ.)].
4. Глезер М.Г., Выгодин В.А., Авакян А.А., Прокофьева Е.Б. от лица участников исследования. Ре-

- зультаты российской Программы ЭКСПЕРТ (Постмаркетинговое наблюдение за эффективностью и влиянием препарата экватор на качество жизни у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике). *Кардиология*. 2014; 54(3):15-22 [Glezer M.G., Vygodin V.A., Avakjan A.A., Prokofeva E.B. ot litsa uchastnikov issledovaniya. Results of the Russian EXPERT Program (Post-marketing supervision over efficiency and influence of a preparation the equator on quality of life at patients with arterial hypertension in outpatient practice). *Kardiologiya*. 2014; 54(3):15-22 (in Russ.)].
5. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации, разработанные по поручению МЗ РФ*. Москва. 2013; 63 с. [Diagnosis and treatment of hypertension. Clinical recommendations developed on behalf of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2013; 63 p. (in Russ.)].
 6. *Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации, разработанные по поручению МЗ РФ*. Москва. 2013. 51 с. [Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. Clinical recommendations developed on behalf of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2013. 51 p. (in Russ.)].
 7. Добровольский А.В. Валсартан – что нового мы узнали об этом активном веществе за последние годы? *РМЖ*. 2013; 21(27):1319-1327 [Dobrovolsky A.V. Valsartan-what new have we learned about this active substance in recent years? *Russian medical journal*. 2013; 21(27):1319-1327 (in Russ.)]
 8. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; 58(6S):8-158. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G., et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018; 58(6S):8-158. (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2475.
 9. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., Лукина Ю.В., Концевая А.В., Лишута А.С., Иванова Л.П., Дроздова Л.Ю. и др. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011; 5(S):5-72 [Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Tolpygina S.N., Lukina Yu.V., Kontsevaya A.V., Lishuta A.S., Ivanova L.P., Drozdova L.Yu., et al. The efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Clinical recommendations. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011; 5(S):5-72 (in Russ.)].
 10. Нестерова М.В., Мамаев В.И., Остроумова О.А., Батутина А.М., Абакумов Ю.Е. Влияние гипотензивной терапии на качество жизни. *Кардиология*. 2003; 43(3):99-102 [Nesterova M.V., Mamaev V.I., Ostroumova O.A., Batutina A.M., Abakumov Yu.E. Influence of hypotensive therapy on quality of life. *Kardiologiya*. 2003; 43(3):99-102 (in Russ.)].
 11. Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. Москва: ОЛМА. Медиа Групп, 2007. 315 с. [Novik A.A., Ionova T.I. *The guide to research of quality of life in medicine*. Moscow: OLMA. Media Grupp 2007. 315 p. (in Russ.)].
 12. Парохонский А.П. Оценка качества жизни больных артериальной гипертензией. *Фундаментальные исследования*. 2006; 12:33-34 [Parakhonsky A.P. Assessment to the quality of life of patients with arterial hypertension. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2006; 12:33-34 (in Russ.)].
 13. Подзолков В.И., Булатов В.А., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Лечение артериальной гипертензии и ИБС: две болезни – единый подход. *РМЖ*. 2003; 28:1568-1572 [Podzolkov V.I., Bulatov V.A., Mozharova L.G., Khomitskaya Yu.V. Treatment of arterial hypertension and ischemic heart disease: two diseases – a single approach. *Russian medical journal*. 2003; 28:1568-1572 (in Russ.)].
 14. Попова Е.К., Архипова Н.С., Томский М.И. Частота артериальной гипертензии в группе больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста, проживающих в условиях Крайнего Севера. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015; 1:73-76 [Popova E.K., Arkhipova N.S., Tomsky M.I. Frequency of arterial hypertension in the group of patients with ischemic heart disease of elderly age living in the conditions of the extreme north. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015; 1:73-76 (in Russ.)].
 15. Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2001; 3(13):56-59 [Ratova L.G., Dmitriev V.V., Tolpygina S.N., Chazova I.E. Daily monitoring of blood pressure in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2001; 3(13):56-59 (in Russ.)].
 16. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В., Епифанова О.Н., Рунихина Н.К., Дмитриев В.В. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии. (Методические вопросы). *Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ*. 37 с. [Ragoza A.N., Nikolsky V.P., Oschepkova E.V., Epifanova O.N., Runikhina N.K., Dmitriev V.V. *Daily monitoring of blood pressure in hypertension. (Methodological issues)*. Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 37 p. (in Russ.)].

17. Тихоненко В.М. *Формирование клинического заключения по данным холтеровского мониторирования. Пособие для врачей.* Санкт-Петербург: медицинское издательство, 2000. 24 с. [Tikhonenko V.M. *Formation of the clinical conclusion according to holter monitoring. Manual for doctors.* St. Petersburg: Meditsinskoe izdatel'stvo, 2000. 24p. (in Russ.)].
18. Cohn J.N., Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 345(23):1667-1675. DOI: 10.1056/NEJMoa010713.
19. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M., Gottlieb G.J., Campo E., Sachs I., Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to nekropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986; 57(6):450-458. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90771-x.
20. Dihn D.T., Frauman A.G., Jonston C.I., Fabiani C.I. Angiotensin receptors: distribution, signaling and function. *Clin Sci (Lond).* 2001 May; 100(5):481-492.
21. Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A., 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.
22. Viberti G., Wheeldon N.M. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation.* 2002; 106(6):672-678. DOI: 10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a.

Поступила в редакцию 08.09.2019

Подписана в печать 20.12.2019

Для цитирования: Лунева Ю.В., Поветкин С.В., Сараев И.А., Артюшкова Е.Б. Возможности современной комбинированной фармакотерапии у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в условиях амбулаторной практики. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019; (4):21–30. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/03.

POSSIBILITIES OF MODERN COMBINED PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH COMBINED CARDIOVASCULAR PATHOLOGY UNDER CONDITIONS OF OUTPATIENT PRACTICE

© Luneva Yu.V., Povetkin S.V., Saraev I.A., Artyushkova E.B.

Kursk State Medical University (KSMU)

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

Objective: to conduct a comprehensive comparative assessment of the effectiveness of typical outpatient practice and active combined pharmacotherapy in patients with combined cardiovascular pathology.

Materials and methods. The study included 100 patients with combined cardiovascular pathology: arterial hypertension, stable angina, chronic heart failure (CHF).

The examination was carried out in 2 stages: 1) monitoring the effectiveness of pharmacotherapy carried out in a standard outpatient facility; 2) a change in the pharmacotherapy regimen in patients and, if needed, dose correction of the newly prescribed treatment regimen. Evaluation of the results was carried out on the basis of clinical, biochemical, and instrumental methods of examination, statistical analysis.

Results. During the period of active intervention, in comparison with standard outpatient practice, a statistically significant improvement in the main clinical indicators was found, a significant decrease in the level of blood pressure (BP) (systolic (SBP) – 136.36 ± 9.23 , diastolic (DBP) – 82.34 ± 6.95) and heart rate (66.42 ± 5.26). No negative changes in the biochemical analysis of blood were detected, and positive changes in the parameters of the daily BP and electrocardiography (ECG) monitoring were recorded. A more pronounced ($p < 0.05$) positive effect of active intervention on the structural parameters of the left ventricle was established (left ventricular myocardial mass index ($\Delta\%$) – 8.12 ± 0.96), parameters of life quality, level of anxiety and depression.

Conclusion. The results of the study demonstrate the superiority of active management of patients with combined cardiac pathology, which is expressed in considerably more significant positive dynamics of hemodynamic parameters, regression of clinical indicators of the severity of heart failure and stable angina, structural characteristics of the left ventricle, parameters of arrhythmic activity of the heart, indicators of life quality, level of anxiety and depression.

Keywords: arterial hypertension; stable angina pectoris; chronic heart failure; pharmacotherapy.

Luneva Yulia V. – PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of Department of Clinical Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1291-1819. E-mail: mocva@rambler.ru (correspondence author)

Povetkin Sergey V. – DM, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1302-9326. E-mail: clinfarm@kursknet.ru

Saraev Igor A. – DM, Professor of the Department of Internal Diseases N 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5856-4894. E-mail: igorsaraeyev@yandex.ru

Artyushkova Elena B. – DBSc, Associate Professor, Director of the Research Institute of Experimental Medicine, 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 associated with the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors claim an absence of funding.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study protocol was approved by the Regional Ethics Committee under Kursk State Medical University of 09/12/2011, protocol N 4.

AUTHORS CONTRIBUTION

Povetkin S.V. – verification of intellectual content, final approval for the publication of the manuscript. Luneva Yu.V. – data analysis and interpretation, verification of intellectual content. Saraev I.A. – data analysis and interpretation. Artyushkova E.B. – data analysis and interpretation.

Received 08.09.2019

Accepted 20.12.2019

For citation: Luneva Yu.V., Povetkin S.V., Saraev I.A., Artyushkova E.B. Possibilities of modern combined pharmacotherapy in patients with combined cardiovascular pathology under conditions of outpatient practice. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; (4):21–30. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/03.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕМ ЭНТЕРОКОЛИТЕ

© Черкасова С.В.¹, Чугунова О.Л.¹, Черкасов С.Н.^{2,3}, Коссова А.А.¹, Шумилов П.В.¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет

имени Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова)

Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова Российской академии наук (ИПУ РАН)

Россия, 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 65

³ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья

имени Н.А. Семашко (Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко)

Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12/1

В периоде новорожденности система гемостаза претерпевает ряд изменений, обуславливающих ее меньшую устойчивость при любых неблагоприятных воздействиях. Особенно это проявляется у недоношенных и детей с малой массой к сроку гестации. Одним из повреждающих факторов, действующих на систему гемостаза, является инфекционно-воспалительный процесс. Современные интегральные методы оценки гемостаза, такие как тромбоэластография и тромбодинамика, наиболее полно отражают состояние свертывающей системы.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей гемостаза при возникновении обратимых «нехирургических» стадий (I-ПА по классификации Walsh & Kliegman) некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы. Всего было обследовано 86 детей в неонатальном периоде. Основная группа включала 62 ребенка с некротизирующим энтероколитом (НЭК), контрольная – 24 новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы (ЦНС). Дети обеих групп были сопоставимы по сроку гестации и массовым показателям. Кроме общепринятых методов исследования гемостаза использовались интегральные – тромбодинамика и тромбоэластография.

Результаты. Глобальные методы оценки гемостаза у новорожденных с НЭК позволили выявить гиперкоагуляцию и склонность к тромбозам более чем у 70% детей основной группы и лишь у 10% детей контрольной группы. При анализе только показателей стандартной коагулограммы достоверных отличий в плане нарушения гемостаза в сравниваемых группах установлено не было.

Ключевые слова: гемостаз; новорожденные; некротизирующий энтероколит; тромбодинамика; тромбоэластография.

Черкасова Светлана Вячеславна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. ORCID iD: 0000-0003-3018-4392. E-mail: cherkasova@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Чугунова Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. ORCID iD: 0000-0003-1547-0016. E-mail: ol_chugunova@mail.ru

Черкасов Сергей Николаевич – д-р мед. наук, главный научный сотрудник, ИПУ РАН, г. Москва; зав. отделом исследований общественного здоровья, Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко, г. Москва. ORCID: 0000-0003-1664-6802. E-mail: cherkasovsn@mail.ru

Коссова Анастасия Андреевна – студентка, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. E-mail: siya12@yandex.ru

Шумилов Петр Валентинович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-9567-6761. E-mail: peter_shumilov@mail.ru

В настоящее время достаточно полно изучены особенности гемостаза новорожденных. Доказана уникальность гемостатического баланса между кровотоком и свертыванием. Особенностью развивающегося гемостаза у плода и новорожденного является парадоксальное усиление функции свертывания крови при дефиците индивидуальных компонентов системы гемостаза [2, 5].

Становление гемостаза у плода представлено в таблице 1.

Некоторые белки, участвующие в коагуляции, появляются у плода на ранних сроках ге-

стации. Даже у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) число тромбоцитов и средняя концентрация некоторых прокоагулянтных факторов, таких как VIII, V, фактор Вилленбранда, фибриноген, тромбомодулин, тканевой фактор достигают уровня, характерного для взрослых, или даже превышают его. Другие факторы, особенно зависимые от витамина К, протеины С и S, а также физиологические ингибиторы: ингибитор тканевого фактора и антитромбин присутствуют в меньших количествах и достигают уровня детей старшего возраста значительно позднее. Неодинаковая экспрессия

Особенности гемостаза новорожденных детей (Р. Олс, М. Едер, 2013)

Features of hemostasis of newborn children (R.K. Ohls, M.C. Yoder, 2013)

Повышенная концентрация в плазме и раннее развитие показателей Increased plasma concentration and early development of indicators	Недостаточная концентрация в плазме и замедленное развитие показателей Insufficient concentration in plasma and slow development of indicators	Фетальные молекулярные формы с приобретением функции свертывания Fetal molecular forms with the acquisition of clotting function	Фетальные молекулярные формы с утратой функции свертывания Fetal molecular forms with loss of clotting function
Прокоагулянтных факторов – V, VIII, XIII Procoagulant factors – V, VIII, XIII	Витамин-К-зависимых факторов II, VII, IX, X, протеина С, протеина S Vitamin K-dependent factors II, VII, IX, X, C protein, S protein	Фактор фон Виллебранда von Willebrand factor	Фибриноген, плазминоген/плазмин Fibrinogen, plasminogen/plasmin
Фактора фон Виллебранда, уровня тромбоцитов von Willebrand factor, platelet count level	Антитромбина, ингибитора тканевого фактора Antithrombin, tissue factor inhibitor.	–	–
Тканевого фактора Tissue factor	Активируемого тромбином фибринолитического ингибитора Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor	–	–

белков свертывания может активировать процессы свертывания и образования тромба. Однако концентрация альфа-2-микроглобулина в плазме новорожденного возрастает и частично компенсирует относительный дефицит других факторов, ингибирующих свертывание [1, 2, 3].

При ненарушенном балансе в системе гемостаза значительное кровотечение и свертывание встречаются редко. У детей с различными заболеваниями часто возникают нерегулируемая генерация тромбина, повышенная скорость образования тромба, коагулопатия потребления. Наличие сепсиса и применение катетеров – самая частая причина возникновения тромбоза [1, 2, 3, 6]. Следовательно, интерпретация результатов коагуляционных тестов требует не только знаний нормальных показателей для конкретного возраста, но и учета изменений гемостаза, возникающих у новорожденных при той или иной патологии. Доказано, что постнатальная утрата фибринолитической активности происходит у детей с синдромом дыхательных расстройств (СДР), а выраженность утраты коррелирует с тяжестью заболевания и неблагоприятным исходом [2, 5].

Литературные данные по нарушению гемостаза немногочисленны и касаются изменений гемостаза, связанных с тромбоцитопенией, возникающей уже со стадии подозреваемого некротизирующего энтероколита, а также воз-

никновения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), который как правило развивается при стадии перфорации, перитоните. Некротизирующий энтероколит (НЭК, код по МКБ-10 – P77) – тяжелое заболевание периода новорожденности, которое представляет собой воспаление кишечной стенки с последующим ее некрозом. Количество новорожденных с НЭК за последние годы имеет тенденцию к увеличению. Подавляющее большинство – недоношенные новорожденные с массой тела менее 1500 грамм [4]. Нерешенным в настоящее время является вопрос тромбоза мезентериальных сосудов, который некоторые исследователи рассматривают как самостоятельное заболевание, другие – как этиологический фактор некротизирующего энтероколита.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей гемостаза при возникновении обратимых "нехирургических" стадий (I-ПА по классификации Walsh & Kliegman) некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отделения патологии новорожденных и недоношен-

ных детей ДГКБ № 13 им Н.Ф. Филатова ДЗ г. Москвы в период 2017-2018 гг. В основную группу были включены 62 недоношенных ребенка с нехирургическими стадиями некротизирующего энтероколита (шифр P77 по МКБ-10). Контрольную группу составили 24 недоношенных с соматической патологией (церебральная ишемия, анемия, неонатальная желтуха) без воспалительных изменений. Исследуемые группы были идентичны по сроку гестации (от 28 недель до 34 недель) и массе тела (от 860 до 2400 граммов). Достоверных различий между группами по частоте осложнений беременности не было.

Детям обеих групп исследования выполнялись на тромбоэластографе ТЭГ 5000, а также на аппарате «Регистратор тромбодинамики Т-2». Метод тромбодинамики основан на непосредственном наблюдении роста фибринового сгустка в плазме крови после помещения в измерительную емкость с плазмой специальной вставки-активатора. Метод тромбоэластографии использовался для оценки фибринолиза, функции тромбоцитов. Также у всех детей определялась коагулограмма крови. Исследовались следующие показатели: международное нормализованное соотношение (МНО), протромбиновое время по Квику (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, Д-димер. Анализировались данные клинического анализа крови, биохимического анализа крови, кислотно-основного состояния (КОС). Также проводилась тромбоэластография, в основе ее оценка системы гемостаза путем изучения вязко-эластичных свойств тромба. Описание жизненного цикла тромба принимает вид характерной кривой. Кривую характеризуют порядка 20 показателей, оценивались основные. Для интерпретации графической информации, отображенной анализатором ТЭГ-5000, измеряли 6 основных параметров образования сгустка и его лизиса (время реакции образования тромбопластина (R), время образования сгустка (K), угол альфа, который отображает увеличение прочности сгустка; максимальную амплитуду тромбоэластограммы (ma), коагуляционный индекс (CI), указывающий на коагуляционный потенциал крови пациента в целом, показатель лизиса сгустка (Ly30)).

Критерии включения в исследования:

- Информированное согласие родителей на включение ребенка в исследование.
- Недоношенные дети с возрастом от 28 до 36 недель гестации, которым был выставлен диагноз некротизирующего энтероколита, стадии по классификации Walsh & Kliegman от Ia до Ib, имеющие воспалительные изменения в крови:

- Лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом
- Лейкопения
- Повышение С-реактивного белка (CRP)
- Повышение прокальцитонина

Критерии исключения из проводимого исследования:

- Отказ родителей от участия в исследовании.
- Хирургическая стадия некротизирующего энтероколита по классификации Walsh & Kliegman.

Рассчитывались средние величины и относительные показатели частоты, а также стандартные ошибки средней и относительной величины. Сравнение проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни с уровнем достоверности отрицания «нулевой гипотезы» 95%. Частота рассчитывалась как отношение числа явлений к общему числу наблюдений, умноженному на коэффициент 100.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дети с некротизирующим энтероколитом, нехирургической стадии, имели следующие воспалительные изменения по данным клинического анализа крови (таблица 2): у 34 детей отмечалась лейкопения в сочетании с палочко-ядерным сдвигом. В биохимическом анализе крови также были выявлены нарушения, характерные для воспалительных заболеваний. В контрольной группе в анализах данных за воспаление зафиксировано не было.

При использовании метода тромбодинамики в основной группе, преобладала гиперкоагуляция в 64%, что определяет высокий риск тромботических осложнений (таблица 3). Так, наблюдалось образование спонтанных сгустков, которые можно трактовать как несомненный признак повышенного тромбообразования. Спонтанные сгустки фиксировались у 47% детей основной группы и только у 8% детей контрольной группы ($p < 0,001$). Следует отметить, что в контрольной группе они появлялись значительно позже, чем у детей основной группы.

У 12% детей основной группы наблюдалась коагулопатия, снижение плотности сгустка на фоне гипокоагуляции, в 98% случаев она сочеталась со снижением фибриногена по данным коагулограммы. У детей контрольной группы преобладали такие показатели гиперкоагуляции, как повышение скорости образования сгустка (59%) с нормальной плотностью.

Таблица 2

Table 2

Показатели клинического и биохимического анализа крови у детей основной и контрольной групп

Indicators of clinical and biochemical blood analysis in children of the main and control groups

Показатели сыворотки крови Blood serum readings	Основная группа (62 ребенка) Main group (62 children)		Контрольная группа (24 ребенка) Control group (24 children)	
	абс. abs.	частота frequency	абс. abs.	частота frequency
Лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом (более $18 \times 10^9/\text{л}$) Leukocytosis with neutrophil shift (over $18 \times 10^9/\text{л}$)	28	45.2 ± 5.7	2	8.3 ± 2.9
Лейкопения (менее $4.7 \times 10^9/\text{л}$) Leukopenia (less than $4.7 \times 10^9/\text{л}$)	34	54.8 ± 6.0	0	0
Повышение СРБ CRP elevation	58	93.5 ± 6.3	0	0
Повышение прокальцитонина Procalcitonin elevation	60	96.8 ± 6.2	0	0
Тромбоцитопения (менее $150 \times 10^9/\text{л}$) Thrombocytopenia (less than $150 \times 10^9/\text{л}$)	51	82.3 ± 6.3	0	0

Примечание: СРБ – С-реактивный белок.

Note: CRP – C-reactive protein.

Таблица 3

Table 3

Показатели тромбодинамики у детей основной и контрольной групп

Children's thrombodynamics in the main and control groups

Показатели тромбодинамики Thrombodynamic readings	Основная группа ($M \pm m$) Main group ($M \pm m$)	Контрольная группа ($M \pm m$) Control group ($M \pm m$)	Достоверность различий (p) Significance level (p)
Скорость образования сгустка (мкм/мин) Clotting rate ($\mu\text{m}/\text{min}$)	58 ± 15.2	24.27 ± 2.58	<0.05
Задержка роста сгустка (мин) Clotting growth delay (min)	0.18 ± 0.06	0.8 ± 0.05	<0.05
Начальная скорость образования сгустка (мкм/мин) Initial clotting rate ($\mu\text{m}/\text{min}$)	64.28 ± 7.09	51.47 ± 5.19	<0.05
Размер сгустка через 30 минут (мкм) Clotting size in 30 minutes (μm)	1249.01 ± 120	1067.29 ± 102	<0.05
Плотность сгустка (усл.ед.) Density of the clot (с.у.)	165551 ± 1525	22254 ± 1415	<0.05
Время появления спонтанных сгустков (мин) Time of spontaneous clot formation (min)	6.52 ± 2.44	20.58 ± 2.21	<0.05

Спонтанные сгустки образовывались достоверно реже – у 6% детей ($p < 0.001$), то есть в 4,5 раза реже, чем у детей основной группы (рисунок 1).

Показатели коагулограммы у детей как основной, так и контрольной групп, гиперкоагуляцию не отражали (таблица 4). Достоверных различий между показателями основной и контрольной групп не наблюдалось ($p > 0.05$). При сопоставлении данных группы с предложенными

ми в инструкции по эксплуатации тромбоэластографа TEG5000 нормальными показателями (рисунок 2) обращало на себя внимание укорочение времени свертывания (R), времени образования сгустка (K), увеличение угла α и максимальной амплитуды (МА), что свидетельствовало в пользу гиперкоагуляционной направленности гемостаза, характерного для данного возрастного периода.

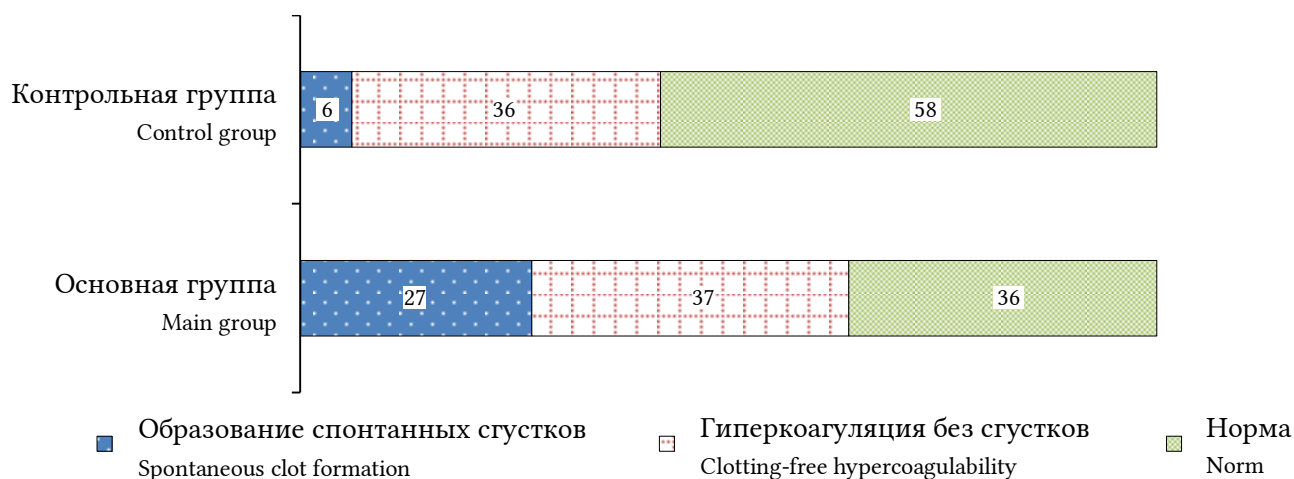


Рис. 1. Данные исследования гемостаза методом тромбодинамики в основной и контрольной группах (в % от общей численности каждой группы).

Fig. 1. Data on the study of hemostasis by thrombodynamics in the main and control groups (in % of the total number of each group).

Таблица 4
Table 4

Показатели коагулограммы у детей основной и контрольной групп
Coagulogram readings in children of the main and control groups

Показатели коагулограммы Coagulogram readings	Основная группа (M±m) Main group (M±m)	Контрольная группа (M±m) Control group (M±m)	Достоверность различий (p) Significance level (p)
АЧТВ (сек) aPTT (sec)	47.05±5.7	37.05±4.7	>0.05
МНО INR	1.45±0.09	1.05±0.09	>0.05
Тромбиновое время (сек) Thrombin time (sec)	20.33±1.09	22.33±1.04	>0.05
Протромбиновое время (%) Prothrombin time (%)	75.85±5.1	75.85±5.1	>0.05
Фибриноген (г/л) Fibrinogen (g/l)	1.9±0.17	1.75±0.23	>0.05

Note: aPTT – activated partial thromboplastin time; INR – international normalized ratio.

Данные тромбоэластографии у детей основной и контрольной групп представлены в таблице 5.

Показатели свертываемости по данным тромбоэластографии достоверно указывали на гиперкоагуляцию у детей основной группы по сравнению с группой сравнения.

Таким образом, проведенное исследование показало, что при развитии некротизирующего энтероколита «нехирургической стадии» у недоношенных новорожденных преобладают явления гиперкоагуляции, однако они могут быть выявлены только с использованием интегральных методов исследования гемостаза. Помимо своей функции по синтезу фосфатидилхолина, метилирование фосфатидилэтаноламина способствует обороту SAM для синтеза цистеина и глутатиона посредством транссульфурации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Черкасова С.В. – разработка концепции и дизайна исследования, подбор больных, сбор материала, подготовка текста; Чугунова О.Л. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация полученных данных; Черкасов С.Н. – анализ литературных данных по теме исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания; Косова А.А. – подбор больных, сбор материала; Шумилов П.В. – обоснование рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи.

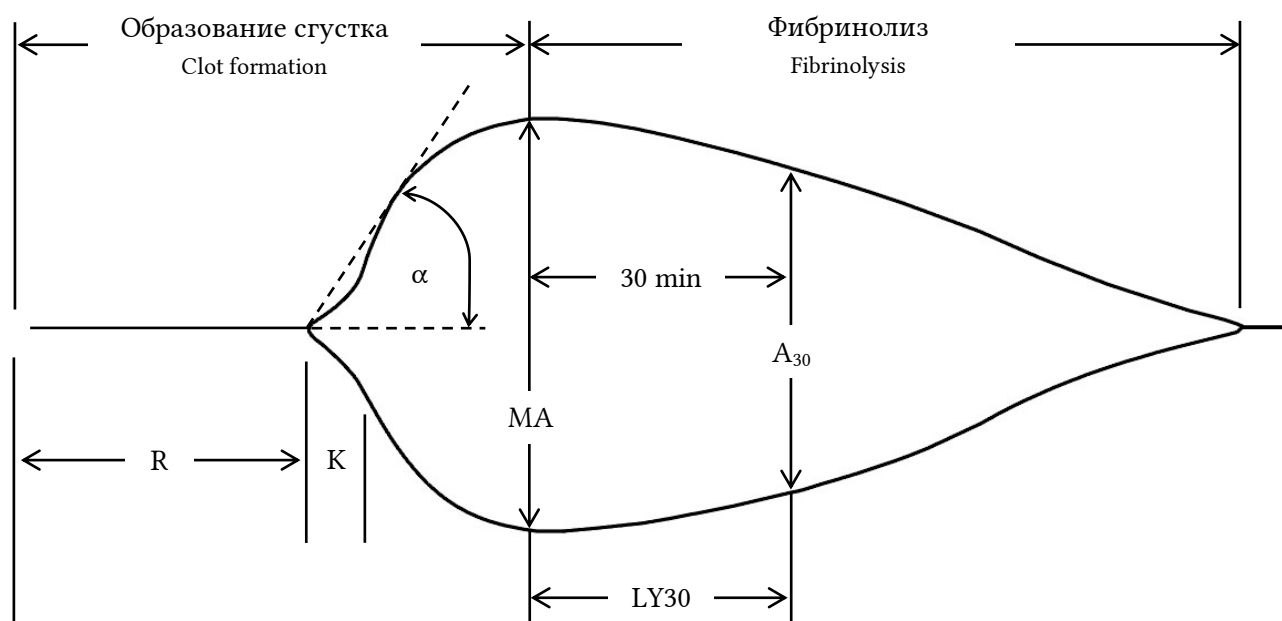


Рис. 2. Параметры тромбоэластограммы (схема).

Примечание. Здесь и далее в таблице 5: R – время реакции образования тромбопластина; K – время образования сгустка; α – угол альфа, который отображает увеличение прочности сгустка; MA – максимальная амплитуда тромбоэластограммы; CI – коагуляционный индекс, указывающий на коагуляционный потенциал крови пациента в целом; LY30 – показатель лизиса сгустка.

Fig. 2. Thromboelastogram parameters (scheme).

Note. Here and in Table 5: R – time of thromboplastin formation reaction; K – clot formation time; α – alpha angle, which indicates an increase in clot strength; MA – maximum thromboelastogram amplitude; CI – coagulation index, which indicates the coagulation potential of the patient's blood in general; LY30 – clotting lysis index.

Таблица 5
Table 5

Данные тромбоэластографии у детей основной и контрольной групп
Children's thromboelastography data from the main and control groups

Группы Groups	R	K	α	MA	CI	LY30
Основная Main	5.6±0.3	1.8±0.4	63.9±0.1	63.2±0.13	2.5±0.01	0.58±0.03
Контрольная Control	11.6±0.5	6.2±0.7	32±0.3	46±0.25	2.7±0.05	1.3±0.06
Достоверность различий (p) Significance level (p)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Норма Norm	9-27	2-9	22-58	44-64	0±3	0-8

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ГБУЗ «ДГКБ № 13 им Н.Ф. Филатова ДЗМ» (Протокол № 3 от 6 марта 2019 г.). Законными представителями пациентов были подписаны информированные согласия на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Долгов В.В., Свиринов П.В. *Лабораторная диагностика нарушений гемостаза*. Москва-Тверь: Издательство «Триада», 2005. – 227 с., 150 ил. [Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratory diagnosis of hemostatic disorders*. Moscow-Tver: «Published house «Triada»» 2005. 227 p. (in Russ.)].
2. Робин О., Мервин Е., под ред. Полина Р.А., пер. Певницкого Л.А. *Гематология, иммунология и инфекционные болезни: проблемы и противоречия в неонатологии*. Москва: Логосфера, 2013. 408 с. [Robin O., Mervin E., authors, Polin R.A., editor,

- Pevnitskiy L.A., translator. *Hematology, immunology and infectious diseases: problems and contradictions in neonatology*. Moscow: Logosphaera, 2013. 408 p. (in Russ.).
3. Свиринов П.В., Румянцев С.А., Ларина Л.Е., Суворова А.В., Жарков А.П. Лечение неонатальных тромбозов. Проект клинического протокола. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2013;1(1): 76-85 [Svirin P.V., Rummyantsev S.A., Larina L.E., Suvorova A.V., Djarkov A.P. Neonatal thrombosis: treatment regimen. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2013;1(1):76-85 (in Russ.)].
 4. Черкасова С.В., Камаев Ю.О., Черкасов С.Н. Факторы риска, определяющие состояние здоровья недоношенных новорожденных в течение первых трех лет жизни. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017;19(10):201-204 [Cherkasova S.V., Kamaev J.O., Cherkasov S.N. Risk factors determining the health of premature newborns for the first three years of life. *Journal of scientific articles «Health & education millennium»*. 2017;19(10):201-204 (in Russ.)].
 5. Hoffman M., Monroe D.M. 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(6):958-965.
 6. Larsen J.B., Hvas A.M. Predictive Value of Whole Blood and Plasma Coagulation Tests for Intra- and Postoperative Bleeding Risk: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(7):772-805. DOI: 10.1055/s-0037-1602665.

Поступила в редакцию 06.05.2019

Подписана в печать 20.12.2019

Для цитирования: Черкасова С.В., Чугунова О.Л., Черкасов С.Н., Коссова А.А., Шумилов П.В. Оценка состояния гемостаза у новорожденных детей при некротизирующем энтероколите. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(4):31–38. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/04.

ASSESSMENT OF HEMOSTASIS IN NEWBORNS WITH NECROTIZING ENTEROCOLITIS

© Cherkasova S.V.¹, Chugunova O.L.¹, Cherkasov S.N.^{2,3}, Kossova A.A.¹, Shumilov P.V.¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)

1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russian Federation

² V.A. Trapeznikov Institute of Control Sciences of Russian Academy of Sciences (ICS RAS)

65, Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russian Federation

³ N.A. Semashko National Research Institute of Public Health

12-1, Vorontsovo Pole St., Moscow, 105064, Russian Federation

During the newborn period, the hemostatic system undergoes a number of changes that cause it to be less stable under any adverse effects. This is especially evident in premature and low-weight children by the time of gestation. One of the damaging factors that affects the hemostatic system is the infectious-inflammatory process. Modern integral methods of hemostasis assessment, such as thromboelastography and thrombodynamics, most fully reflect the state of the coagulation system.

The purpose of this study was to study the features of hemostasis in non-surgical stages of necrotizing enterocolitis (NEC) in premature newborns.

Materials and methods. A total of 86 children were examined in the neonatal period. The main group included 62 children with NEC, the control group included 24 newborns with perinatal CNS lesions. Children of both groups were comparable in gestational age and mass-growth indicators. In addition to the generally accepted methods of the hemostasis research, integral methods were used - thrombodynamics and thromboelastography.

Results. Global methods for assessing hemostasis in newborns with NEC have revealed hypercoagulation and a tendency to thrombosis in more than 70% of children in the main group and only 10% of children in the control group. When analyzing only the indicators of the standard coagulogram, there were no significant differences in terms of hemostasis disorders in the compared groups.

Keywords: hemostasis; newborns; necrotizing enterocolitis; thrombodynamics; thromboelastography.

Cherkasova Svetlana V. – PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics named after academician V.A. Tabolin of Pediatric Faculty, RNRMU, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3018-4392. E-mail: cherkasovasv@mail.ru (correspondence author)

Chugunova Olga L. – DM, Professor of the Department of Hospital Pediatrics named after academician V.A. Tabolin of Pediatric Faculty, RNRMU, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1547-0016. E-mail: ol_chugunova@mail.ru

Cherkasov Sergey N. – DM, Chief Researcher, ICS RAS, Moscow, Russian Federation; Head of Department of Public Health Research, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1664-6802. E-mail: cherkasovsn@mail.ru

Kossova Anastasiya A. – student, RNRMU, Moscow, Russian Federation. E-mail: siya12@yandex.ru

Shumilov Petr V. – Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Hospital Pediatrics named after academician V.A. Tabolin of Pediatric Faculty, RNRMU, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9567-6761. E-mail: peter_shumilov@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 local ethical Committee of N. F. Filatov Children's City Clinical Hospital N 13 (Protocol N 3 of March 6, 2019). The legal representatives of the patients have signed an informed consent to research participation.

AUTHORS CONTRIBUTION

Cherkasova S.V. – development of the concept and design of the study, selection of patients, collection of material, text preparation; Chugunova O.L. – development of the concept and design of the study, data analysis and interpretation; Cherkasov S.N. – analyzing the investigated literature data, checking critically important intellectual content; Kossova A.A. – selection of patients, collection of material; Shumilov P.V. – justification of the article, final approval for manuscript publication.

Received 06.05.2019

Accepted 20.12.2019

For citation: Cherkasova S.V., Chugunova O.L., Cherkasov S.N., Kossova A.A., Shumilov P.V. Assessment of hemostasis in newborns with necrotizing enterocolitis. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(4):31–38. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/04.

ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

© Жабин С.Н., Дудченко С.С., Гавриков А.К., Гаврикова Д.И., Легостаева Т.Н.,
Иванов И.С., Обьедков Е.Г., Полоников А.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

Для своевременной диагностики и профилактики заболеваний периферических артерий (ЗПА) на ранних стадиях важно скрупулезное изучение их патогенеза. На сегодняшний день зарубежная литература предлагает углубленное изучение этой проблемы с поиском генетических биомаркеров для раннего скрининга пациентов, страдающих бессимптомными формами ЗПА, а также имеющих предрасположенность к данной патологии. С помощью генетических детерминант возможно выявлять ключевые механизмы, вовлеченные в патогенез ЗПА, тем самым определяя лечебную тактику для более эффективного лечения.

В статье обсуждаются успехи, достигнутые к настоящему времени в генетических исследованиях ЗПА. Проанализирована значимая роль генетических факторов в развитии и прогрессировании ЗПА; обсуждается роль генетических маркеров в раннем выявлении пациентов с риском возникновения ЗПА, новые подходы в использовании биомаркеров для прогнозирования риска и течения ЗПА. Рассмотрены достижения в генетических исследованиях наследования по анализу сцепления и ассоциаций кандидатных генов с развитием ЗПА, а также результаты эпигенетических исследований патологии. Представлены результаты полногеномных ассоциативных исследований ассоциаций (GWAS) заболеваний периферических артерий.

Ключевые слова: заболевания периферических артерий; кандидатные гены; генетические маркеры; ДНК-полиморфизм.

Жабин Сергей Николаевич – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-9324-0972. E-mail: 79038771993@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Дудченко Светлана Сергеевна – аспирант кафедры хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-4677-0129. E-mail: svetlana.svetlana-dudchenko@yandex.ru

Гавриков Александр Константинович – студент, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1417-869X. E-mail: alexgavrikov032@gmail.com

Гаврикова Дарья Игоревна – студентка, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-2639-4020. E-mail: darya.gawrikova@yandex.ru

Легостаева Татьяна Николаевна – студентка, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-8212-3623. E-mail: tatyana.legostaeva@mail.ru

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

Обьедков Евгений Геннадьевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургических болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-0566-1476. E-mail: evgenij-obedkov@yandex.ru

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

Заболевания периферических артерий (ЗПА) обусловлены снижением притока крови к нижним конечностям, чаще из-за атеросклеротического поражения артерий. Заболевание вызывает значительное снижение физической активности пациентов из-за прогрессирующих симптомов, таких как перемежающаяся хромота (ПХ), боль в покое и некроз ткани, требующих хирургического лечения [18]. Хроническая ишемия нижних конечностей часто наблюдается одновременно у пациентов с прогрессирующими коронарными и цереброваскулярными заболеваниями, что приводит к высокому риску возникновения инсульта, инфаркта миокарда и смерти у людей с ЗПА [2]. По сравнению с обычной популяцией риск инфаркта миокарда у пациентов с хронической артериальной недо-

статочностью (ХАН) повышен до 60%, а ОНМК – на 40%, при этом увеличивался риск смерти пациентов с ЗПА в 15 раз [2]. Хронические заболевания сосудов также приводят к низкому качеству жизни пациентов и большим материальным затратам, в том числе из-за высокой стоимости медицинской помощи [31].

Наиболее распространенным ЗПА является атеросклеротическое поражение сосудов, которые затрагивает более 200 миллионов человек во всем мире [15]. 10% лиц старше 55 лет могут страдать бессимптомными формами ЗПА [6]. ЗПА требует оперативного лечения при наличии ПХ определенной степени согласно классификациям и наличии критической ишемии нижних конечностей, при этом снижение пока-

зателей ЛПИ является значимым фактором [4, 31].

В структуре заболеваний периферических артерий на долю больных с хронической ишемией нижних конечностей приходится более 20% случаев [1]. В России от 15 до 30% населения старше 65 лет имеют признаки ЗПА. В 2013 г. в 44 регионах России зарегистрировано 173 883 новых случая ЗПА [1]. Более чем у 2/3 пациентов выявлена бессимптомная форма ЗПА, следовательно, можно предположить, что количество больных с данной патологией в России превышает 1,5 млн [1]. Распространенность ЗПА выше среди мужчин, особенно в возрасте старше 50 лет, а частота их осложнений, таких как перемежающаяся хромота и критическая ишемия нижних конечностей – в 1,5-2 раза больше именно у пациентов мужского пола [1].

ЗПА диагностируется на основании клинических симптомов и результатов инструментальных методов исследования. Показатель лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) является важным методом и измеряется, опираясь, например, на доплеровское исследование и рассчитывается как отношение систолического артериального давления на плечевой артерии и артерии на лодыжке. Нормальный диапазон показателя 0,9-1,3, при этом значение ЛПИ обратно пропорционально выраженности ишемии. Несмотря на важность ЛПИ в диагностике ЗПА, его измерение имеет определенные ограничения. Пациенты с кальцинированными сосудами (например, страдающие сахарным диабетом) часто имеют ложно повышенные показатели ЛПИ. Кроме того, степень снижения ЛПИ не коррелирует с клиническими симптомами, такими как перемежающаяся хромота или боль в покое [30].

Несмотря на легкость и функциональную эффективность измерения ЛПИ для скрининга ЗПА, некоторые пациенты страдают бессимптомными формами ЗПА и не обращаются вовремя за медицинской помощью, следовательно, практически не подвергаются адекватному лечению. Для своевременной диагностики и профилактики заболевания на ранних стадиях необходимо скрупулезное изучение его патогенеза. На сегодняшний день зарубежная литература предлагает углубленное изучение этой проблемы с поиском генетических биомаркеров для раннего скрининга пациентов, страдающих бессимптомными формами ЗПА, а также имеющих предрасположенность к данной патологии.

1. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Ценность генетических маркеров заболеваний периферических артерий (ЗПА) состоит в том, что их можно использовать в обнаружении как пациентов с повышенным риском к заболеванию, так и предрасположенных к его осложненному течению. Кроме того, с помощью генетических детерминант возможно выявлять ключевые механизмы, вовлеченные в патогенез ЗПА, тем самым определяя и корректируя лечебную тактику для эффективного лечения этой группы пациентов.

Доля пациентов с перемежающейся хромотой, имеющих в анамнезе ампутацию или умерших в течение первого года после постановки диагноза, составляет 4-5%, в то время как ежегодный риск ампутации или смерти пациентов с критической ишемией нижних конечностей составляет 25-45% [27]. ЗПА, сопровождающиеся перемежающейся хромотой, прогрессируют в критическую ишемию конечностей только у 10% пациентов в течение 5 лет, несмотря на то что критическая ишемия нижних конечностей является следствием прогрессирования ЗПА с перемежающейся хромотой [27]. Значимость генетической предрасположенности в развитии ишемических изменений в нижних конечностях при ЗПА подтверждается доклиническими исследованиями на животных. Степень же восстановления кровотока пораженных артерий после хирургически индуцированной ишемии нижних конечностей отличалась у животных с различными генетическими детерминантами [8]. Полиморфизм некоторых генов может влиять на клинический результат лечения при поражении артерий нижних конечностей [11].

1.1. Исследование генетических маркеров заболеваний периферических артерий.

ЗПА обусловлены различными факторами риска, такими как: возраст, курение, сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия и др. [41]. Некоторые более ранние исследования свидетельствуют о наличии генетических маркеров, которые могут предрасполагать к развитию или прогрессированию заболевания в хирургическую патологию. Так, в 1990-х годах Национальным институтом сердца, легких и крови (США) проводились исследования: Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) [26] и Framingham Offspring [36], в которых были выявлены наследственные признаки вариабельности ЛПИ среди индивидуумов. В 1995-1997 годах данным институтом проводилось исследование генетических и экологиче-

ских влияний на нормированные значения ЛПИ. Для этого было отобрано 94 пары монозиготных и 90 пар дизиготных близнецов мужского пола европеоидной расы пожилого возраста. В результате исследования было выявлено, что приблизительно в 48% случаев наблюдаемая изменчивость ЛПИ с аналогичными факторами экологического риска связана с аддитивными генетическими эффектами [7]. Для геномных исследований с целью идентификации специфических генов, ассоциированных с ЗПА и его исходом, используют различные подходы, включая анализ сцепления генов, полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) и исследования кандидатных генов.

В исследованиях сцепления генов геном сканируется с низким разрешением для определения маркеров, объединенных с интересующим фенотипом. После того, как установлена прочная связь между маркером и фенотипом, отображается исследуемая область генома для идентификации «причинного» гена, связанного с маркером и специфическим фенотипом. Одним из таких экспериментов было исследование 116 исландских семей, члены которых имели заболевания периферических артерий (884 субъекта); всем пациентам была проведена ангиография, 85% пациентов была проведена ангиопластика [19]. В результате исследования был выявлен локус «PAOD1» на хромосоме 1p31, который ассоциировался с ангиографически или хирургически подтвержденным ЗПА [19]. Воздействие факторов риска, характерных для ЗПА, таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и др., не влияло на данный локус, тем самым можно сделать вывод, что ген(ы) в вышеуказанном локусе, предрасполагают к заболеваниям периферических артерий независимо от наличия известных факторов. Еще одно исследование с участием 1310 представителей негроидной расы и 796 – европеоидной расы показало связь низких значений ЛПИ при атеросклерозе нижних конечностей с генами хромосом 1q, 6q, 7q, 10p и 16p у первых, и хромосом 3p и 3q у вторых соответственно [16]. Таким образом, количественный анализ сцепления признаков выявил несколько хромосомных областей, которые могут содержать гены, ответственные за данную хирургическую патологию, однако гены, ответственные за локус «PAOD1», не были идентифицированы, и поэтому биомаркер ЗПА не был разработан.

Преимущество анализа сцепления генов заключается в том, что он не требует конкретных кандидатных генов и является объективным, так как сканирует весь геном. Однако эффективный анализ требует больших семейных родословных, следовательно, исследования сцепления

при ЗПА часто ограничены, так как изучаемая популяция обычно состоит из пожилых пациентов, которые не могут предоставить необходимую информацию о своей родословной. Предполагают, что ЗПА являются полигенными заболеваниями со сложными взаимодействиями с факторами риска, в связи с чем маловероятно выявление одного доминирующего гена.

С помощью подхода GWAS (полногеномный анализ ассоциаций) можно исследовать полный геном больших групп пациентов для выявления вариантов однонуклеотидного полиморфизма (SNPs), которые имеют ассоциации с конкретным фенотипом заболевания. При обследовании 2630 пациентов с ЗПА была обнаружена связь между локусом 9p21 SNP (rs1333049), низким значением ЛПИ и распространенностью заболеваний периферических артерий [10]. Эта ассоциация не зависела от атеросклеротических факторов риска, таких как: сахарный диабет, курение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, что указывает на новый патогенетический путь развития сосудистых заболеваний [10]. Таким образом, полиморфизм аллели rs1333049 в локусе 9p21 может являться маркером для диагностики ЗПА. Исследования в данном направлении могут облегчить диагностику ЗПА на ранних стадиях и, следовательно, проведение адекватной терапии данной патологии до развития осложнений, требующих хирургического лечения. В исследовании Matsukura et al. GWAS в японской популяции, состоящей из 785 участников экспериментальной группы с патологией периферических артерий, и 3383 участников контрольной группы, обнаружили 3 новых локуса восприимчивости заболеваний периферических артерий: IPO5/RAS-родственный протеин 2A, рецептор эндотелина типа A (EDRNA) и гистондеацетилаза 9 (HDAC9) [32]. Тонкое картирование локусов IPO5/RAS-протеина 2A выявило, что SNP аллели rs9584669 приводит к снижению экспрессии IPO5, связанного с заболеваниями периферических артерий. IPO5 принадлежит к семейству белков importin- β , которые транспортируют сигналы ядерной локализации из цитоплазмы в ядро [9]. Важная роль IPO5 заключается в способности выведения аполипопротеина A1, основного белкового компонента ЛПВП [9]. Аполипопротеин A1 контролирует образование ЛПВП из свободного холестерина с помощью активации лецитин холестерол-ацилтрансферазы, а ЛПВП удаляют избыток холестерина из сосудистой стенки [9]. Так как при заболеваниях периферических артерий главным патогенетическим механизмом является атеросклеротическое поражение сосудистой стенки, SNP rs9584669 объясняет этот процесс. Другой значимый SNP rs68422241 был располо-

жен в 5'фланкирующей области гена рецептора эндотелина типа А (EDNRA), пептида, который играет роль в мощной и длительной вазоконстрикции и провоспалительных эффектах, способствуя патогенезу хронического воспаления, связанного с атеросклерозом [5]. Аналогичным образом, GWAS у курящих идентифицировал связь между SNP rs1051730 на хромосоме 15q24 вблизи никотиновых ацетилхолиновых рецепторов с числом выкуренных сигарет ($OR=1.4$, $p=7 \times 10^{-15}$), раком легких и степенью тяжести ЗПА ($OR=1.9$, $p=1.4 \times 10^{-7}$) [45]. Данный SNP установил связь сосудистой патологии с зависимостью от никотина. Однако в последующих исследованиях авторы доказали, что никотин оказывает прямое влияние на развитие атеросклероза через сосудистые никотиновые ацетилхолиновые рецепторы [7], что говорит об отсутствии влияния SNP rs1051730 на развитие необратимых изменений в сосудистой стенке.

Таким образом, выделено несколько аллелей (rs1333049, rs9584669, rs68422241), полиморфизм которых может быть генетическим маркером при диагностике заболеваний периферических артерий в хирургии.

Преимущество подхода GWAS заключается в том, что он позволяет идентифицировать новые маркеры заболевания и пути его развития. При сканировании всего генома этот подход способствует выявлению SNP в «некодирующих» участках генов, которые могут модифицировать их экспрессию. В отличие от анализа сцепления, данный метод исследования сканирует геном с более высоким разрешением и с большей точностью, без необходимости генерировать большие семейные родословные. Его недостатком является то, что он требует большого количества участников исследования.

Третий генетический подход заключается в поиске связи между известным конкретным вариантом кандидатного гена и клиническим фенотипом. Учитывая известную роль атеросклероза в заболеваниях периферических артерий, многие исследования связаны с поиском связи между кандидатными генами и липидным обменом [40], сосудистой реактивностью [13], функцией эндотелия [43], тромбозом и воспалением [14].

Данное исследование можно проводить при небольших размерах популяции, однако оно сильно зависит от предварительных знаний кандидатных генов и патогенетических путей, влияющих на развитие заболевания, следовательно, данный подход не является рациональным.

1.2. Эпигенетика

Эпигенетика – это изучение факторов, которые изменяют экспрессию генов, исключая изменения в последовательности ДНК [21]. Эпигенетические факторы включают структурные модификации ДНК и ее окружающих белков, которые изменяют доступность промоторов к транскрипционным механизмам; а также растворимые факторы, препятствующие транскрипции и трансляции мРНК. Классические эпигенетические изменения, такие как ремоделирование хроматина, деацетилирование гистонов и метилирование ДНК, представляют большой интерес, так как они могут быть как долговременными или наследуемыми, так и модифицируемыми [21]. Исследования метилома людей с ЗПА может поспособствовать пониманию механизмов воздействия факторов риска изучаемой сосудистой патологии на регуляцию генов, важных для ее прогрессирования в состоянии, требующие хирургического лечения. Например, курение в детском возрасте связано с повышенным риском развития ЗПА даже после коррекции воздействия никотина на организм, так как эпигенетические изменения генов, связанные с курением, могут влиять на риск развития осложнений сосудистых заболеваний спустя несколько десятилетий, как это было доказано для других заболеваний, ассоциированных с никотином [6]. Наличие методов секвенирования РНК, бисульфатного секвенирования и ДНК-микрочипирования позволило доказать роль эпигенома при атеросклерозе и ЗПА [21]. К примеру, с помощью технологии ДНК-микрочипирования возможно отображение модификации гистонов по всему геному, что позволяет определить репрессивные/активирующие изменения в генах, участвующих в атеросклеротическом сосудистом заболевании. Группа некодирующих РНК в настоящее время признана еще одним важным эпигенетическим регулятором экспрессии генов [12]. МикроРНК (miRs) представляют собой небольшие (~ 22 нуклеотида) одноцепочечные РНК, которые ингибируют трансляцию мРНК после связывания с 3'-нетранслируемой областью гена-мишени. Поскольку они не требуют идеального соединения базы для подавления трансляции, каждый miR может регулировать десятки или сотни генов [12]. Все больше данных связывает микроРНК с ключевыми процессами патогенеза хронической ишемии сосудистой стенки, включая функционирование митохондрий, эндотелиальных и гладкомышечных клеток, пластичность структурных белков хроматина (SMC), метаболизм липидов, активность макрофагов и ангиогенез у экспериментальных животных [20]. Исследование всего микроРНК плазмы, используя

профилирование транскриптома, выявило группу из 12 микроРНК, включая miR-130a, miR-210 и miR-27b, у пациентов с ЗПА, которая отсутствовала у пациентов контрольной группы, не имеющих заболевания. Следовательно, miRs могут служить новыми биомаркерами в диагностике ЗПА до развития хирургических осложнений. Длинные некодирующие РНК (lncRNAs) направляют модификаторы хроматина к транскрипционным промоторам и, как полагают, регулируют более двух третей генов, кодирующих белки [25]. В настоящее время роль lncRNAs в ЗПА мало изучена. Известно, что локус 9p21, ассоциированный с фенотипами нескольких сосудистых заболеваний, обладает полиморфизмом в пределах lncRNA, известный как ANRIL (антисмысловая некодирующая РНК в локусе INK4). Доказано, что ANRIL набирает репрессивные комплексы белков группы polycomb (PRCs) в промотор CDKN2B и непосредственно замораживает экспрессию этого атерозащитного и антианевризматического гена [25]. Таким образом, связь локуса 9p21 с атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями может быть опосредована данным эпигенетическим путем с участием ANRIL посредством трансрегулирования CDKN2B.

2. ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ БИОМАРКЕРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Согласно определению Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (USFDA), биомаркер является определенной характеристикой, которая измеряется в качестве показателя нормальных патофизиологических процессов, реакции на различные воздействия или вмешательства, включая лечебные. Для клинического использования биомаркер должен быть устойчивым к обработке, легко измеряться и предоставлять диагностическую и прогностическую информацию, которая является специфической и инкрементной к существующим клиническим и демографическим данным. Установлена фундаментальная роль воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза [29]. Поэтому неудивительно, что большинство циркулирующих биомаркеров, изученных у пациентов с ЗПА, играют определенную роль в воспалении.

2.1. Маркеры тромбоза

Тромбоз играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклеротических бляшек, и, в частности, в развитии острых тромботических явлений. Фибриноген является гликопротеином, необходимым для образования тромбов,

и независимым предиктором острой коронарной недостаточности [47]. Пациенты с ЗПА имеют более высокие концентрации фибриногена, а более высокие концентрации фибриногена ассоциированы с более низкими показателями ЛПНП и с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [47]. В других исследованиях низкие показатели ЛПНП были ассоциированы с увеличением D-димера фибрина, антигенов тканевого активатора плазминогена, антител к ингибитору активации плазминогена (тип 1) [34]. В исследовании пациентов с сахарным диабетом или нарушением толерантности к глюкозе, средние уровни фибриногена, фактора фон Виллебранда (VWF), тканевого активатора плазминогена и D-димера фибрина были выше у пациентов с ЗПА по сравнению с теми, у кого данного заболевания не было [28]. Также существует мнение, что дисбаланс между протеазой, расщепляющей VWF (ADAMTS13), и непосредственно VWF может способствовать тромбозу, однако доказать данное предположение статистически достоверным исследованием не удалось [45].

2.2. Маркеры отражающие процесс активации эндотелиальных клеток, лейкоцитов, и хемокины

Процессы адгезии и трансмиграции лейкоцитов, которые играют важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, частично опосредуются молекулами адгезии лейкоцитов: молекулой адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1), молекулой межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1) и селектинами [16]. Установлено, что высокие концентрации VCAM-1 ассоциируются с меньшей площадью и прочностью икроножной мышцы у пациентов с ЗПА, а также связаны с худшими показателями в тесте с 6-минутной ходьбой [33]. В исследовании 27935 женщин в возрасте старше 45 лет, в среднем за 12,3 года [39] и 14916 мужчин в течение 9-летнего наблюдения [38] базовая циркулирующая концентрация растворимых ICAM-1 была заметно связана с повышенным риском случаев ЗПА. В многонациональном исследовании атеросклероза (MESA) у 6814 мужчин и женщин, в возрасте от 45 до 84 лет, исходный уровень концентрации циркулирующего Р-селектина увеличивал риск возникновения ЗПА на 30% [48]. В исследовании атеросклеротического риска в обществе (ARIC) концентрации плазменных MCP-1 сравнивались между 209 пациентами с ЗПА и 733 пациентами без ЗПА [23]. Результаты наблюдений показали значительную связь MCP-1 с ангиографически подтвержденным ЗПА, независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Также было доказано, что высокие уровни миелопе-

роксидазы имеют связь с более низкими показателями ЛПИ, а также с острыми сердечно-сосудистыми расстройствами у пациентов с ЗПА [3].

2.3. Воспалительные цитокины и белки острой фазы

Причинно-следственная связь воспалительных биомаркеров с развитием и/или прогрессированием ЗПА не была установлена, но в нескольких исследованиях была показана связь циркулирующих воспалительных маркеров в патогенезе заболевания. С-реактивный белок (CRP) является маркером воспаления, который индуцирует прямой провоспалительный эффект на эндотелиальные клетки. Доказано, что у пациентов с симптоматическим ЗПА высокая циркулирующая концентрация CRP связана с возникновением острых сердечно-сосудистых осложнений [22]. Сывороточный амилоид А (SAA), еще один белок острой фазы, синтезируемый гепатоцитами, также связан с ЗПА. В группе из 377 пациентов с ЗПА концентрация SAA показала значительную обратную корреляцию с ЛПИ [44].

Некоторые цитокины также оценены как потенциальные биомаркеры в ЗПА. Интерлейкин-6 (IL-6) хорошо известен как медиатор воспалительного ответа острой фазы. В Эдинбургском артериальном исследовании среди 1592 лиц 55-74 лет концентрации IL-6 на исходном уровне были независимыми предикторами снижения ЛПИ в течение 5 лет [46]. В исследовании 255 пациентов с ЗПА более высокие концентрации IL-6 были связаны с прогрессирующим снижением функциональных возможностей (в тестировании с 6-минутной ходьбой), по сравнению с пациентами с неустойчивым или постоянно низким уровнем IL-6 [35].

β 2-микроглобулин является компонентом молекулы МНС I, присутствующей на всех эритроцитах. Он играет определенную роль в воспалении и связан с жесткостью артериальной стенки [42]. Используя объективное крупномасштабное протеомическое профилирование образцов плазмы у пациентов с ЗПА против контрольной группы с аналогичными факторами риска, но без ЗПА, Wilson et al. выяснили, что уровень β 2-микроглобулина увеличивается у пациентов с ЗПА и коррелирует с ЛПИ [49].

2.4. Липиды, аполипиды и фосфолипиды

ЛПНП является устоявшимся фактором риска развития атеросклероза и основной терапевтической мишенью при атеросклеротических сосудистых заболеваниях. К другим липидсодержащим биомаркерам ЗПА относят липопротеин-ассоциированную фосфолипазу A_2 (Lp-PLA₂) и липопротеин (a). В исследовании сердечно-сосудистого здоровья масса и активность Lp-PLA₂ были измерены у 4537 пациентов, не имеющих в анамнезе ЗПА. Более высокая масса и активность Lp-PLA₂ были ассоциированы с развитием характерных клинических проявлений ЗПА и низким уровнем ЛПИ. Уровень же липопротеина (a) у пациентов связан с преждевременными, более тяжелыми формами ЗПА и их прогрессированием [17].

2.5. Оксидативный стресс и другие биомаркеры

Более высокие концентрации гомоцистеина связаны с уменьшением ЛПИ и ангиографически выраженными ЗПА у пациентов с сахарным диабетом [24]. Уровни плазменного асимметричного диметиларгинина (ингибитора синтеза оксида азота), глутатионпероксидазы 1,8-изопростагландин F₂ α , и матриксных металлопротеиназ 2 и 9 увеличены у пациентов с ЗПА и ведут к развитию острых сердечно-сосудистых осложнений [37].

Таким образом, заболевания периферических артерий являются сложными заболеваниями с многофакторной этиологией. На сегодняшний день для ЗПА наборы генетических маркеров не определены. Патогенетическая роль исследованных генных полиморфизмов наиболее вероятна в конкретных случаях при взаимодействии с факторами окружающей среды.

Таким образом, ЗПА является распространенным расстройством, развитие которого модифицируется определенными генетическими детерминантами. А их изучение может повлиять на своевременную диагностику и адекватное лечение пациентов хирургического профиля.

На основе ограниченных исследований на сегодняшний день передача ЗПА по наследству представляется незначительной. Для определения роли генетических и негенетических маркеров в развитии ЗПА необходимо больше семейных исследований данной патологии.

Учитывая сложность природы заболевания, будущий прогресс в изучении его патогенеза зависит от тесного сотрудничества ученых генетиков и сосудистых хирургов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Жабин С.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование. Дудченко С.С. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, подготовка текста. Гаври-

ков А.К., Гаврикова Д.И., Легостаева Т.Н. – анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование. Иванов И.С. – анализ полученных данных, подготовка текста. Обьедков Е.Г. – сбор материала, анализ полученных данных. Полоников А.В. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19(2-S):1-67 [National guidelines for the management of patients with diseases of the arteries of the lower extremities. *Angiology and vascular surgery*. 2013;19(2-S):1-67 (in Russ.)].
2. Сапелкин С.В., Харазов А.Ф. Современные позиции в консервативной терапии пациентов с заболеваниями периферических артерий. *Хирургия. Журнал Им. Н.И. Пирогова*. 2013;4:68-73 [Sapelkin S.V., Kharazov A.F. Advanced position in the conservative treatment of patients with peripheral arterial disease. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2013;4:68-73 (in Russ.)].
3. Ali Z., Sarcia P., Mosley T.H. Jr, Kondragunta V., Kullo I.J. Association of serum myeloperoxidase with the ankle-brachial index and peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2009;14:215-220. DOI: 10.1177/1358863X08101999.
4. Allison M.A., Ho E., Denenberg J.O., Langer R.D., Newman A.B., Fabsitz R.R., Criqui M.H. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med*. 2007;32:328-333. DOI: 10.1016/j.amepre.2006.12.010.
5. Böhm F., Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2007;76:8-18. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.06.004.
6. Breitling L.P. Current genetics and epigenetics of smoking/tobacco-related cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:1468-1472. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300157.
7. Carmelli D., Fabsitz R.R., Swan G.E., Reed T., Miller B., Wolf P.A. Contribution of genetic and environmental influences to ankle-brachial blood pressure index in the NHLBI Twin Study. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Epidemiol*. 2000;151:452-458. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010230.
8. Chalothorn D., Faber J.E.. Strain-dependent variation in collateral circulatory function in mouse hindlimb. *Physiol Genomics*. 2010;42:469-479. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00070.2010.
9. Chung K.M., Cha S.S., Jang S.K. A novel function of karyopherin beta3 associated with apolipoprotein A-I secretion. *Mol Cells*. 2008;26:291-298.
10. Cluett C., McDermott M.M., Guralnik J., Ferrucci L., Bandinelli S., Miljkovic I., Zmuda J.M., et al. The 9p21 myocardial infarction risk allele increases risk of peripheral artery disease in older people. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(4):347-353. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.825935.
11. Dokun A.O., Chen L., Okutsu M., Farber C.R., Hazarika S., Jones W.S., Craig D., Marchuk D.A., et al. ADAM12: a genetic modifier of preclinical peripheral arterial disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309:790-803. DOI: 10.1152/ajpheart.00803.2014.
12. Fatica A., Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development. *Nat Rev Genet*. 2014;15:7-21. DOI: 10.1038/nrg3606.
13. Fatini C., Sticchi E., Sofi F., Said A.A., Pratesi G., Pulli R., Pratesi C., Abbate R. Multilocus analysis in candidate genes ACE, AGT, and AGTR1 and predisposition to peripheral arterial disease: role of ACE D/-240T haplotype. *J Vasc Surg*. 2009;50:1399-1404. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.07.075.
14. Flex A., Gaetani E., Angelini F., Sabusco A., Chilla C., Straface G., Biscetti F., Pola P., et al. Pro-inflammatory genetic profiles in subjects with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischemia. *J Intern Med*. 2007; 262:124-130. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01791.x.
15. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I., Aboyans V., Denenberg J.O., McDermott M.M., Norman P.E., Sampson U.K., et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013; 382:1329-1340. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
16. Galkina E., Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2292-2301. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.149179.
17. Garg P.K., Arnold A.M., Hinckley Stukovsky K.D., Koro C., Jenny N.S., Mukamal K.J., et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and incident peripheral arterial disease in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:750-756. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306647.
18. Golomb B.A., Dang T.T., Criqui M.H. Peripheral arterial disease. *Circulation*. 2006;114(7):688-699. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.593442.
19. Gudmundsson G., Matthiasson S.E., Arason H., Johannsson H., Runarsson F., Bjarnason H., Helgadóttir K., Thorisdóttir S., et al. Localization of a gene for peripheral arterial occlusive disease to chromosome 1p31. *Am J Hum Genet*. 2002; 70:586-592. DOI: 10.1086/339251.
20. Hamburg N.M., Leeper N.J. Therapeutic Potential of Modulating MicroRNA in Peripheral Artery Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(3):316-323. DOI: 10.2174/1570161113119990014.
21. Handy D.E., Castro R., Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123:2145-2156. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839.
22. Hogg A.L., Joensen J., Lindholt J.S., Jacobsen M.R., Ostergaard L. C-reactive protein predicts future arterial and cardiovascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Vasc Endovascular*

- Surg.* 2008;42:341-347. DOI: 10.1177/1538574408316138.
23. Hoogeveen R.C., Morrison A., Boerwinkle E., Miles J.S., Rhodes C.E., Sharrett A.R., Ballantyne C.M. Plasma MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis*. 2005;183:301-307. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.007.
 24. Khawaja F.J., Bailey K.R., Turner S.T., Kardina S.L., Mosley T.H. Jr, Kullo I.J. Association of novel risk factors with the ankle brachial index in African American and non-Hispanic white populations. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:709-716. DOI: 10.4065/82.6.709.
 25. Kotake Y., Nakagawa T., Kitagawa K., Suzuki S., Liu N., Kitagawa M., Xiong Y. Long non-coding RNA ANRIL is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15(INK4B) tumor suppressor gene. *Oncogene*. 2011;30:1956-1962. DOI: 10.1038/ncr.2010.568.
 26. Kullo I.J., Turner S.T., Kardina S.L., Mosley T.H. Jr, Boerwinkle E., de Andrade M. A genome-wide linkage scan for ankle-brachial index in African American and nonHispanic white subjects participating in the GENOA study. *Atherosclerosis*. 2006;187:433-438. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.10.003.
 27. Lane J.S., Vittinghoff E., Lane K.T., Hiramoto J.S., Messina L.M. Risk factors for premature peripheral vascular disease: results for the National Health and Nutritional Survey, 1999-2002. *J Vasc Surg*. 2006;44:319-324. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.04.015.
 28. Lee A.J., MacGregor A.S., Hau C.M., Price J.F., Rumley A., Lowe G.D., Fowkes F.G. The role of haematological factors in diabetic peripheral arterial disease: the Edinburgh artery study. *Br J Haematol*. 1999;105:648-654. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01382.x.
 29. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129-2138. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.009.
 30. Long J., Modrall J.G., Parker B.J., Swann A., Welborn M.B., Anthony T. Correlation between ankle-brachial index, symptoms, and health-related quality of life in patients with peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 2004;39(4):723-727. DOI: 10.1016/j.jvs.2003.12.006.
 31. Mahoney E.M., Wang K., Cohen D.J., Hirsch A.T., Alberts M.J., Eagle K., Mosse F., Jackson J.D., et al. One-year costs in patients with a history of or at risk for atherothrombosis in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1(1):38-45. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.775247.
 32. Matsukura M., Ozaki K., Takahashi A., Onouchi Y., Morizono T., Komai H., Shigematsu H., Kudo T., et al. Genome-wide association study of peripheral arterial disease in a Japanese population. *PLoS One*. 2015;10:e0139262. DOI: 10.1371/journal.pone.0139262.
 33. McDermott M.M., Ferrucci L., Guralnik J.M., Tian L., Green D., Liu K., et al. Elevated levels of inflammation, D-dimer, and homocysteine are associated with adverse calf muscle characteristics and reduced calf strength in peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:897-905. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.017.
 34. McDermott M.M., Green D., Greenland P., Liu K., Criqui M.H., Chan C., Tan J., Liao Y., et al. Relation of levels of hemostatic factors and inflammatory markers to the ankle brachial index. *Am J Cardiol*. 2003;92:194-199. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.017.
 35. McDermott M.M., Liu K., Ferrucci L., Tian L., Guralnik J.M., Tao H., Ridker P.M., Criqui M.H. Relation of interleukin-6 and vascular cellular adhesion molecule-1 levels to functional decline in patients with lower extremity peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2011;107:1392-1398. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.01.007.
 36. Murabito J.M., Guo C.Y., Fox C.S., D'Agostino R.B. Heritability of the ankle-brachial index: the Framingham Offspring study. *Am J Epidemiol*. 2006;164:963-968. DOI: 10.1093/aje/kwj295.
 37. Pipinos I.I., Judge A.R., Zhu Z., Selsby J.T., Swanson S.A., Johanning J.M., Baxter B.T., Lynch T.G., et al. Mitochondrial defects and oxidative damage in patients with peripheral arterial disease. *Free Radic Biol Med*. 2006;41:262-269. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.04.003.
 38. Pradhan A.D., Rifai N., Ridker P.M. Soluble intercellular adhesionmolecule-1, soluble vascular adhesionmolecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation*. 2002;106:820-825. DOI: 10.1161/01.cir.0000025636.03561.ee.
 39. Pradhan A.D., Shrivastava S., Cook N.R., Rifai N., Creager M.A., Ridker P.M. Symptomatic peripheral arterial disease in women: nontraditional biomarkers of elevated risk. *Circulation*. 2008;117:823-831. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719369.
 40. Resnick H.E., Rodriguez B., Havlik R., Ferrucci L., Foley D., Curb J.D., Harris T.B. Apo E genotype, diabetes, and peripheral arterial disease in older men: the Honolulu Asia-aging study. *Genet Epidemiol*. 2000;19:52-63. DOI: 10.1002/1098-2272(200007)19:1<52::AID-GEPI4>3.0.CO;2-M.
 41. Rooke T.W., Hirsch A.T., Misra S., Sidawy A.N., Beckman J.A., Findeiss L.K., Golzarian J., Gornik H.L. et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2020-2045.
 42. Saijo Y., Utsugi M., Yoshioka E., Horikawa N., Sato T., Gong Y., Kishi R. Relationship of beta2-microglobulin to arterial stiffness in Japanese subjects. *Hypertens Res*. 2005;28:505-511. DOI: 10.1291/hypres.28.505.
 43. Sticchi E., Sofi F., Romagnuolo I., Pratesi G., Pulli R., Pratesi C., Abbate R., Fatini C. eNOS and ACE genes influence peripheral arterial disease predisposition in smokers. *J Vasc Surg*. 2010;52:97-102. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.02.021.
 44. Thorgeirsson T.E., Geller F., Sulem P., Rafnar T., Wiste A., Magnusson K.P., Manolescu A., Thorleifsson G., et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature*. 2008;452:638-642.

45. Tsai H.M. ADAMTS13 and microvascular thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4:813-825. DOI: 10.1586/14779072.4.6.813.
46. Tzoulaki I., Murray G.D., Lee A.J., Rumley A., Lowe G.D., Fowkes F.G. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation.* 2005;112:976-983. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.513085.
47. Unlu Y., Karapolat S., Karaca Y., Kiziltunc A. Comparison of levels of inflammatory markers and hemostatic factors in the patients with and without peripheral arterial disease. *Thromb Res.* 2006;117:357-364. DOI: 10.1016/j.thromres.2005.03.019.
48. Wassel C.L., Berardi C., Pankow J.S., Larson N.B., Decker P.A., Hanson N.Q., Tsai M.Y., Criqui M.H., et al. Soluble P-selectin predicts lower extremity peripheral artery disease incidence and change in the ankle brachial index: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2015;239:405-411. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.022.
49. Wilson A.M., Kimura E., Harada R.K., Nair N., Narasimhan B., Meng X.Y., Zhang F., Beck K.R., et al. Beta2-microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease: proteomic profiling and clinical studies. *Circulation.* 2007;116:1396-1403. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683722.

Поступила в редакцию 03.10.2019

Подписана в печать 20.12.2019

Для цитирования: Жабин С.Н., Дудченко С.С., Гавриков А.К., Гаврикова Д.И., Легостаева Т.Н., Иванов И.С., Обедков Е.Г., Полоников А.В. Значимость генетических маркеров для диагностики и выбора хирургического лечения больных с хронической артериальной недостаточностью. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019;(4):39–48. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/05.

IMPORTANCE OF USING GENETIC MARKERS IN DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC ARTERIAL INSUFFICIENCY

© Zhabin S.N., Dudchenko S.S., Gavrikov A.K., Gavrikova D.I., Legostayeva T.N.,
Ivanov I.S., Ob'edkov E.G., Polonikov A.V.

Kursk State Medical University (KSMU)

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

For the timely diagnosis and prevention of peripheral arterial diseases (PAD) at the early stages, a further study of their pathogenesis is necessary. Today, foreign literature offers an in-depth study of this problem with the search for genetic biomarkers for early screening of patients suffering from asymptomatic forms of PAD, as well as those predisposed to this pathology. With the help of genetic determinants, it is possible to identify key mechanisms involved in the pathogenesis of PAD, thereby determining treatment tactics for more effective treatment.

In this article, we have reviewed the progress made in studies related to the genetics of peripheral artery disease (PAD). We have discussed the considerable role of genetic factors, the interaction of genes and the environment in developing and / or progressing PAD; the potential role of biomarkers in identifying patients at risk for PAD and for stratification of this risk, new approaches for identifying reliable biomarkers for PAD. The efforts made nowadays in the areas of inheritance, linkage analysis and candidate gene research have been described in detail. We have reviewed the current research on the genome association (GWAS) and epigenetic studies, the current problems and future directions of advanced research in the field of genetics of PAD.

Keywords: peripheral arterial disease; genome-wide association study; genetics; biomarkers; candidate gene; epigenetics.

Zhabin Sergey N. – PhD in Medicine, Associate Professor of Surgical Diseases N 1 Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9324-0972. E-mail: 79038771993@yandex.ru (correspondence author)

Dudchenko Svetlana S. – Post-Graduate Student of Surgical Diseases N 1 Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4677-0129. E-mail: svetlana.svetlana-dudchenko@yandex.ru

Gavrikov Alexandr K. – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1417-869X. E-mail: alexgavrikov032@gmail.com

Gavrikova Darya I. – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2639-4020. E-mail: darya.gavrikova@yandex.ru

Legostayeva Tat'yana N. – Student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8212-3623. E-mail: tatyana.legostaeva@mail.ru

Ivanov Ilya S. – DM, Associate Professor, Professor of Surgical Diseases N 1 Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4408-961X. E-mail: ivanov.is@mail.ru

Ob'edkov Evgeny G. – PhD in Medicine, Assistant of Surgical Diseases N 1 Department, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-0566-1476. E-mail: evgenij-obedkov@yandex.ru

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

CONFLICT OF INTEREST

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

SOURCE OF FINANCING

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

AUTHORS CONTRIBUTION

Zhabin S.N. – developing the concept and design of the research, editing. Dudchenko S.S. – developing the concept and design of the research, analysis of the obtained data, text preparation. Gavrikov A.K., Gavrikova D.I., Legostayeva T.N. – data analysis, text preparation, editing. Ivanov I.S. – data analysis, text preparation. Ob'edkov E.G. – collection of material, data analysis. Polonikov A.V. – editing.

Received 03.10.2019

Accepted 20.12.2019

For citation: Zhabin S.N., Dudchenko S.S., Gavrikov A.K., Gavrikova D.I., Legostayeva T.N., Ivanov I.S., Ob'edkov E.G., Polonikov A.V. Importance of using genetic markers in diagnostics and surgical treatment of patients with chronic arterial insufficiency. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(4):39–48. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/05.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ НА ОБРАЗОВАНИЕ СГУСТКА КРОВИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VITRO

© Липатов В.А.¹, Гаврилюк В.П.¹, Похожай В.В.², Лазаренко С.В.¹, Северинов Д.А.¹¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

² Гомельский государственный медицинский университет (ГГМУ)

Республика Беларусь, 246000, Гомельская область, г. Гомель, ул. Ланге, д. 5

Цель: изучение влияния различных аппликационных гемостатических материалов на образование сгустка крови в эксперименте in vitro.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования использовали следующие образцы гемостатических материалов: контрольная группа (группа № 1), Tachocomb (№ 2), Gelita-Spon Standard (№ 3), Surgicel Fibrillar (№ 4), образцы кровоостанавливающих губок, разработанные совместно с ООО «Линтекс» (г. Санкт-Петербург, Россия) на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) с различными модификациями: Na-КМЦ + Транексамовая кислота, прессованный (№ 5), Na-КМЦ + Транексамовая кислота, непрессованный (№ 6), Na-КМЦ прессованный (№ 7), Na-КМЦ непрессованный (№ 8). Оценку времени свертывания проводили согласно разработанной нами методике (Патент РФ № 2700165 от 13.09.2019 г. «Способ сравнительного изучения влияния хирургических материалов на процесс образования сгустка крови in vitro»). Статистическую обработку полученных данных проводили с применением методик описательной и вариационной статистики (Me [25; 75]). Достоверность отличия средних величин определяли с помощью критерия Манна-Уитни, при допустимом для медико-биологических исследований значении $p \leq 0,05$.

Результаты. В ходе исследования нами установлено, что все группы тестируемых образцов в разной степени ускоряют процесс образования сгустка крови, что подтверждается наличием статистически значимых отличий ($p \leq 0,05$). Наиболее эффективными оказались образцы группы № 6, которые ускорили время свертывания в 1,73 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Образцы группы № 8 на 14,1 секунды ускорили время образования сгустка крови, это указывает на то, что они обладают наименьшей эффективностью из числа тестируемых образцов.

Заключение. Разработанные авторами образцы не уступают по эффективности используемым в клинической практике зарубежным аналогам, таким как Tachocomb, Gelatina-Spon Standart, Surgicel Fibrillar. Наибольшую эффективность показали модифицированные импланты группы № 6 (Na-КМЦ + Транексамовая кислота непрессованная). Данное комбинированное средство достаточно быстро формирует кровяной сгусток, что указывает на необходимость дальнейшего всестороннего его изучения и, в перспективе, активного использования данного импланта в хирургической практике для остановки кровотечения.

Ключевые слова: гемостатические импланты; транексамовая кислота; гемостаз; кровоостанавливающие средства; кровотечение; экспериментальная хирургия.

Липатов Вячеслав Александрович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, зав. лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-6121-7412. E-mail: drli@yandex.ru

Гаврилюк Василий Петрович – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой детской хирургии и педиатрии факультета последипломного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-4792-1862. E-mail: wvas@mail.ru

Похожай Владимир Владимирович – канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии, ГГМУ, г. Гомель, Республика Беларусь. ORCID iD: 0000-0001-6866-547X. E-mail: universum1988@ya.ru

Лазаренко Сергей Викторович – канд. мед. наук, ассистент кафедры онкологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7200-4508. E-mail: dok.lazarenko@yandex.ru

Северинов Дмитрий Андреевич – ассистент кафедры детской хирургии и педиатрии факультета последипломного образования, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-4460-1353. E-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

В настоящее время для остановки кровотечения, возникшего во время оперативного вмешательства, используются различные фармакологические группы препаратов, обладающие разнонаправленными механизмами действия: средства системного (лекарственные средства для заместительной терапии, витамины группы К, ингибиторы фибринолиза, антидоты гепарина, ангиопротекторы) и локального действия (гемостатические губки и импланты, композиции) [6, 10]. Основными препаратами, ши-

роко используемыми в клинической практике, и одним из наиболее эффективных средств системного действия, позволяющих значительно снизить объем кровопотери, являются аналоги лизина, такие как ϵ -аминокапроновая кислота (ϵ -АКК) и транексамовая кислота (ТК) [14, 15, 16]. Транексамовая кислота (ТК) (ингибитор фибринолиза – сложный комплекс протеинов, обеспечивающих растворение фибриновых сгустков) [8, 10] – изомер-трансформа ϵ -АКК, превосходящая ее по активности в 10-20 раз, что дока-

зано в экспериментах *in vivo* и *in vitro* [9]. К одним из главных преимуществ использования транексамовой кислоты относят снижение периперационной кровопотери, а также уменьшение необходимости переливания крови [13]. Также значительной гемостатической активностью обладают локальные аппликационные средства, которые нашли широкое применение в хирургии паренхиматозных органов [4].

Для снижения степени риска и числа летальных исходов от осложнений, связанных с кровопотерей, современные хирургические стационары активно внедряют гемостатические материалы местного действия, способные эффективно останавливать кровотечение там и тогда, когда применение коагуляционных электрохирургических систем либо опасно для пациента, либо нежелательно (например, пациенты с острыми проявлениями сердечной недостаточности, пациенты с нарушениями сердечного ритма) [1, 5, 11]. При комплексировании

аппликационных гемостатических губок с транексамовой кислотой существует перспектива разработки новых эффективных образцов, способных быстро останавливать паренхиматозное кровотечение.

Цель исследования заключается в изучении влияния на образование сгустка крови различных аппликационных гемостатических материалов в эксперименте *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве материалов исследования использовали следующие образцы кровоостанавливающих материалов, характеристика которых представлена ниже (табл. 1).

Выделяли группы исследования согласно тестируемому образцам:

- контрольная группа (группа № 1) – внесение образцов в кровь не проводилось;

Таблица 1

Table 1

Характеристика исследуемых гемостатических материалов

Characteristics of the studied hemostatic implants

№ группы исследования Research group N	Название Name	Производитель Manufacturer	Состав Structure
2.	Tachocomb	Takeda Austria GmbH, 4020 Linz, Austria	коллаген из сухожилий лошади; рибофлавин; лиофилизированный фибриноген человека; тромбин; апротинин horse tendon collagen; Riboflavinum; lyophilized fibrinogen; thrombin; aprotininum
3.	Gelita-Spon Standard	Gelita Medical, GmbH, Uferstra, Eberbach, Germany	медицинский желатин medical gelatin
4.	Surgicel Fibrillar	Ethicon, Johnson & Johnson, USA	волокна окисленной и восстановленной целлюлозы fibers of oxidized and reduced cellulose
5.	Na-КМЦ + транексамовая кислота (прессованный) Na-CMC + Tranexamic acid (pressed)	ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург, Россия "Lintex LLC", St. Petersburg, Russia	4% гель карбоксиметилцеллюлозы, 3% транексамовой кислоты от массы полимера 4% carboxymethyl cellulose gel, 3% tranexamic acid by weight of polymer
6.	Na-КМЦ + транексамовая кислота (непрессованный) Na-CMC+Tranexamic acid (not pressed)	ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург, Россия "Lintex LLC", St. Petersburg, Russia	4% гель карбоксиметилцеллюлозы, 3% транексамовой кислоты от массы полимера 4% carboxymethyl cellulose gel, 3% tranexamic acid by weight of polymer

Примечание: Na-КМЦ – натрий-карбоксиметилцеллюлоза.

Note: Na-CMC – sodium carboxymethyl cellulose.

- образцы, внедренные в клиническую практику хирургических стационаров: пластина коллагеновая Tachocomb; Gelita-Spon Standard, Surgicel Fibrillar;

- образцы кровоостанавливающих средств, разработанные совместно с ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург, Россия, на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) с различными модификациями (добавлением фармацевтической субстанции транексамовой кислоты и дополнительной механической обработкой с помощью промышленного пресса): Na-КМЦ + транексамовая кислота, прессованный; Na-КМЦ + транексамовая кислота, непрессованный, Na-КМЦ прессованный, Na-КМЦ, непрессованный.

Оценку влияния на образование сгустка крови проводили, исследуя такой показатель, как «время свертывания», согласно разработанной нами методике (Патент РФ № 2700165 от 13.09.2019 г. «Способ сравнительного изучения влияния хирургических материалов на процесс образования сгустка крови *in vitro*») [2]. Исследование выполняли под наблюдением регионального этического комитета при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 12.11.2018 г.) в соответствии с действующими отечественными и международными этическими нормами.

В утренние часы в стерильных условиях натошак у 10 здоровых доноров-добровольцев (юноши 19-23 лет), не имеющих в анамнезе патологии системы гемостаза, забирали кровь из кубитальной вены. Для этого использовали вакутайнеры, содержащие 3,2% раствор цитрата натрия (производитель – Hebei Xinle SCI&TECH CO., LTD, Xinle, Shijiazhuang, China). С кровью каждого донора производили по семь опытов согласно числу экспериментальных групп.

Подготовку тестируемых материалов и стандартизацию их размеров производили с помощью инструмента для биопсии кожи Dermo-Punch диаметром 0,5 см и пластины трафарета толщиной 0,2 см. Из полотна хирургических материалов получали цилиндр диаметром 0,5 см (равный внутреннему сечению кюветы коагулометра) и толщиной 0,2 см.

Затем производили рекальцификацию стабилизированной цитратом цельной крови: в отдельную пробирку добавляли с помощью микропипетки 0,1 мл раствора тромбопластина, 0,1 мл 5% раствора кальция хлорида, затем вносили 0,5 мл цитратной крови. 200 мкл рекальцифицированной крови переносили в кювету коагулометра АПГ2-02-П (производитель ООО ЭМКО, г. Москва, Россия), в которую после этого помещали стальной шарик. Тестируемые образцы помещали в кювету таким образом, чтобы верхний край «цилиндра» соответствовал месту перехода узкой части кюветы в широкую и был полностью, на всю толщину, погружен в кровь, и плотно прилегал к стенкам кюветы, но не препятствовал вращению металлического шарика, расположенного на дне кюветы (рис. 1).

Запускали таймера коагулометра, также учитывали время от начала рекальцификации крови до помещения в пробу рекальцифицированной крови гемостатических материалов, оба значения суммировали.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением методик описательной и вариационной статистики. Рассчитывали средние величины: медиану, 25 и 75 перцентили (Me [25; 75]). Достоверность отличия средних величин определяли с помощью критерия Манна-Уитни, при допустимом для медико-биологических исследований значении $p \leq 0,05$.

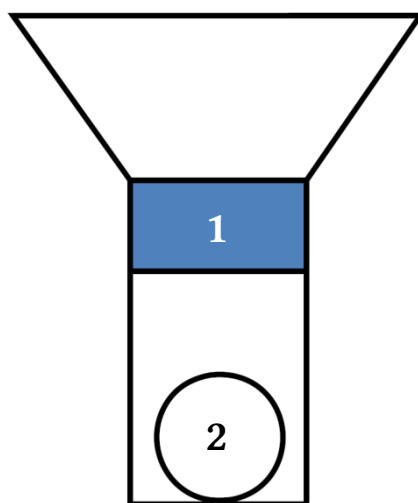


Рис. 1. Схема расположения тестируемого образца в кювете коагулометра: 1 – тестируемый образец; 2 – стальной шарик на дне кюветы.

Fig. 1. The layout of the tested sample in a coagulometer cuvette: 1 – test sample; 2 – steel ball at the bottom of the cuvette.

Таблица 2
Table 2Значения показателя «время свертывания» в экспериментальных группах, Ме [25; 75]
Blood coagulation time, Me [25; 75]

№	Название группы Name of group	Время свертывания крови (сек) Blood coagulation time (sec)
1.	Контроль Control	52.3 [35.1; 55.5]
2.	Tachocomb	36.3 [31.7; 52.9]
3.	Gelatina-Spon Standart	34.5 [28.7; 38.0]
4.	Surgicel Fibrillar	30.3 [28.8; 37.7]
5.	Na-КМЦ + транексамовая кислота, прессованный Na-CMC+ tranexamic acid, pressed	35.3 [23.9; 42.6]
6.	Na-КМЦ + транексамовая кислота, непрессованный Na-CMC+ tranexamic acid, not pressed	30.2 [26.5; 41.1]
7.	Na-КМЦ, прессованный Na-CMC, pressed	34.7 [28.3; 44.3]
8.	Na-КМЦ, непрессованный Na-CMC, not pressed	38.2 [28.5; 41.3]

В качестве программной среды использовали триал-версию (версия, предусматривающая бесплатное распространение в сети Интернет, а также неполный, ограниченный функционал программы, но достаточный для выполнения указанных расчетов) программы Statistica 10 (производитель Dell Software Company, Round Rock, Texas, United States of America).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным (табл. 2) значение показателя «время свертывания» в группе № 1 (контрольная группа) на 16 секунд больше, чем во 2 группе (Tachocomb), также на 17,8 секунды больше по сравнению с показателями группы № 3 (Gelita-Spon Standard) и на 20 секунд – группы № 4 (Surgicel Fibrillar). При оценке времени свертывания экспериментальных образцов, разработанных коллективом авторов совместно с ООО «Линтекс» (группы № 5-8), установлено, что образцы группы № 5 (Na-КМЦ + транексамовая кислота, прессованный) и группы № 7 (Na-КМЦ прессованный), ускоряют процесс образования сгустка крови на 17 и 17,6 секунды соответственно, по сравнению с контрольной группой, а образцы группы № 6 (Na-КМЦ + транексамовая кислота, непрессованный) – на 22,1 секунды дольше. Наименее выражено влияние на образование сгустка материалов группы № 8 (Na-КМЦ непрессованный), которое меньше значений контрольной группы на 14,1 сек. Иными словами, все группы тестируемых образцов в разной степени статистиче-

ски значимо ускоряют процесс образования сгустка крови *in vitro*.

Результаты сравнения достоверности отличия между исследуемыми группами указаны ниже (табл. 3). В ходе исследования нами установлено, что использование гемостатической губки Na-КМЦ + Транексамовая кислота, прессованный ускоряет процесс свертывания крови в 1,73 раза по сравнению с контрольной группой. Мы связываем данную эффективность с оригинальным составом губки, а также пространственной организацией ее внутренней структуры (соотношение объема паренхимы губки и количества ее пор, а также их размеры). При контакте с исследуемой цельной кровью доноров-добровольцев гелевая основа Na-КМЦ приводила к значительному уменьшению объема плазмы за счет сорбции молекулами карбоксиметилцеллюлозы жидкой части крови, формируя при этом матрицу-решетку, задерживающую форменные элементы, что в свою очередь создавало условия для формирования кровяного сгустка [7, 12]. Смачиваясь кровью, гемостатические материалы на основе Na-КМЦ приобретают новые свойства, поскольку начинают действовать физические законы поверхностного натяжения и вязкости жидкости. Белковые компоненты крови образуют с Na-КМЦ межмолекулярные водородные связи с участием аминных, амидных, карбоксильных, гидроксильных групп. Одновременно протекают процессы свертывания крови, в результате чего поры материала с наружной и внутренней сторон заполняются фибрином и клетками крови.

Таблица 3

Table 3

Результаты сравнения достоверности отличия времени свертывания крови в исследуемых группах

The results of comparing the significance of differences between the studied groups

№ группы N group	2	3	4	5	6	7	8
1	0.2122	0.0256*	0.0047*	0.0180*	0.0095*	0.0151*	0.0356*
2		0.5114	0.1486	0.3246	0.2372	0.4701	0.7427
3			0.3754	0.8438	0.7423	0.8438	0.4905
4				0.6458	0.9476	0.5545	0.3246
5					0.8955	0.5545	0.5327
6						0.3579	0.4701
7							0.9738

Примечание: * – статистически значимые значения ($p \leq 0,05$).Note: * – statistically significant values ($p \leq 0.05$).

Транексамовая кислота при этом поддерживает протекающий процесс свертывания в связи с контактом с лизин-связывающими участками плазминогена, блокируя его и снижая воздействие плазмина на рецепторы тромбоцитарной мембраны, что в конечном итоге способствует сохранению функциональной активности тромбоцитов и снижению уровня биodeградации фибрина [5, 6].

Таким образом, по итогам проведенного исследования можно сделать выводы о том, что все группы исследуемых имплантов в той или иной мере ускоряют процесс образования сгустка крови. Примечательно, что разработанные авторами образцы не уступают по эффективности используемым в клинической практике зарубежным аналогам, таким как Tachocomb, Gelatina-Spon Standart, Surgicel Fibrillar. Наибольшую эффективность показали модифицированные импланты группы № 6 (Na-КМЦ + Транексамовая кислота непрессованная). Данное комбинированное средство достаточно быстро формирует кровяной сгусток, что указывает на необходимость дальнейшего изучения и, в перспективе, активного использования этого импланта в хирургической практике для остановки кровотечения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Липатов В.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи. Гаврилюк В.П. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи. Похожай В.В. – статистическая обра-

ботка полученных данных, написание текста, редактирование. Лазаренко С.В. – экспериментальная часть исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование. Северинов Д.А. – экспериментальная часть исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

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 № 10 от 12.11.2018 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Лебединский К.М., Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;1:58-81 [Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Lebedinsky K.M., Bulanov A.Y., Roitman E.V. Perioperative management of patients with hemostasis system disorders. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018; 1-2:58-81 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology201801-02158.
2. Лазаренко В.А., Липатов В.А., Нетяга А.А., Лазаренко С.В., Северинов Д.А., Сотников К.А. Разработка способа сравнительного изучения влияния хирургических материалов на процесс образования сгустка крови in vitro. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;1:29 [Lazarenko V.A., Lipatov V.A., Netjaga A.A., Lazarenko S.V., Severinov D.A., Sotnikov K.A. Way of comparative studying of influence of surgical materials on process of formation of the clot of in vitro blood. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 1:29 (in

- Russ.]. DOI: 10.17513/spno.28511. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28511>.
3. Липатов В.А., Лазаренко С.В., Сотников К.А., Северинов Д.А., Ершов М.П. К вопросу о методологии сравнительного изучения степени гемостатической активности аппликационных кровоостанавливающих средств. *Новости хирургии*. 2018; 26(1):81-95 [Lipatov V.A., Lazarenko S.V., Sotnikov K.A., Severinov D.A., Ershov M.P. To the issue of methodology of comparative study of the degree of hemostatic activity of topical hemostatic agents. *Novosti Khirurgii*. 2018; 26(1):81-95 (in Russ.)]. DOI: 10.18484/2305-0047.2018.1.81.
4. Луцевич О.Э., Гринь А.А., Бичев А.А., Шепелев В.В. Особенности применения гемостатических материалов местного действия в хирургии. *Московский хирургический журнал*. 2016; 3(49):12-20 [Lutsevich O.E., Grin A.A., Bichev A.A., Shepelev V.V. Features of the application of hemostatic material topical surgery. *Moscow Surgical Journal*. 2016; 3(49):12-20 (in Russ.)].
5. Чарная М.А., Дементьева И.И. Аминокапроновая или транексамовая кислоты в кардиохирургии: что? где? когда? Обзор литературы. Часть 1. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016; 9(3):72-77 [Charnaya M.A., Dementieva I.I. Aminocaproic or tranexamic acid in cardiac surgery: what? where? when? Literature review. Part 1. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2016; 9(3):72-77 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/kardio20169372-77
6. Budge M. Topical and Intravenous Tranexamic Acid Are Equivalent in Decreasing Blood Loss in Total Shoulder Arthroplasty. *Journal of Shoulder and Elbow Arthroplasty*. 2019; 3:1-5. DOI: 10.1177/2471549218821181.
7. Hu Z., Zhang D.Y., Lu S.T., Li P.W., Li S.D. Chitosan-based composite materials for prospective hemostatic applications. *Mar Drugs*. 2018; 16(8):E273. DOI: 10.3390/md16080273.
8. Lecker I., Wang D.S., Whissell P.D., Avramescu S., Mazer C.D., Orser B.A. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. *Ann Neurol*. 2016; 79(1):18-26. DOI: 10.1002/ana.24558.
9. Myles P. S., Smith J. A., Forbes A., Silbert B., Jayarajah M., Painter T., Cooper D.J., Marasco S., et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med*. 2017; 376(2):136-148. DOI: 10.1056/NEJMoa1606424.
10. Ng W.C.K., Jerath A., Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015; 47(4):339-350. DOI: 10.5603/AIT.a2015.0011.
11. North W. T., Mehran N., Davis J. J., Silvertown C. D., Weir R. M., Laker M. W. Topical vs intravenous tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *J Arthroplasty*. 2016; 31(5): 1022-1026. DOI: 10.1016/j.arth.2015.11.003.
12. Ohta S., Nishiyama T., Sakoda M., Machioka K., Fuke M., Ichimura S., Kaneko M., Inagaki F., et al. Development of carboxymethyl cellulose nonwoven sheet as a novel hemostatic agent. *Journal of bioscience and bioengineering*. 2015; 119(6):718-723. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2014.10.026.
13. Shakur H., Roberts I., Fawole B., Chaudhri R., El-Sheikh M., Akintan A., Qureshi Z., Kidanto H., et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2017; 389(10084): 2105-2116. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4.
14. Simonazzi G., Bisulli M., Saccone G., Moro E., Marshall A., Berghella V. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016; 95(1):28-37. DOI: 10.1111/aogs.12798.
15. Takagi T., Tsujimoto H., Torii H., Ozamoto Y., Hagiwara A. Two-layer sheet of gelatin: A new topical hemostatic agent. *Asian J Surg*. 2016; 2(41):124-130. DOI: 10.1016/j.asjsur.2016.09.007.
16. Tollec S., Trossaert M., Duveau D., Grimandi G., Sellal K.O. A proposed model for evaluating surgical hemostatic agents. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2015; 50(1):1-13. DOI: 10.1016/j.phclin.2015.01.001.

Поступила в редакцию 30.08.2019

Подписана в печать 20.12.2019

Для цитирования: Липатов В.А., Гаврилюк В.П., Похожай В.В., Лазаренко С.В., Северинов Д.А. Оценка влияния гемостатических материалов на образование сгустка крови в эксперименте in vitro. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; (4):49–55. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/06.

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF HEMOSTATIC MATERIALS ON BLOOD CLOT FORMATION IN AN IN VITRO EXPERIMENT

© Lipatov V.A.¹, Gavrilyuk V.P.¹, Pokhozha V.V.², Lazarenko S.V.¹, Severinov D.A.¹

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

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

² **Gomel State Medical University (GSMU)**

5, Lange st., Gomel, Gomel region, 246000, Republic of Belarus

Objective: to evaluate the time change in blood clotting while using different application hemostatic materials in an in vitro experiment.

Materials and methods. As materials of the research we used the following samples of haemostatic materials: control group (group No. 1), Tachocomb (No. 2), Gelita-Spon Standard (No. 3), Surgicel Fibrillar (No. 4), the samples of hemostatic sponges developed together with "Linteks LLC" (St. Petersburg, Russia) on a basis of sodium- carboxymethyl cellulose (Na-CMC) with various modifications: Na-CMC+ Tranexamic acid, pressed (No. 5), Na-CMC+ Tranexamic acid, not pressed (No. 6), Na-CMC pressed (No. 7), Na-CMC not pressed (No. 8). The time assessment of coagulation was carried out according to the technique developed by us.

Results. During the research it was established that all groups of tested samples accelerated the process of blood clot formation to different degree that was confirmed by statistically significant differences ($p \leq 0.05$). The most effective samples were those of group N 6, which accelerated the clotting time 1.73 times as compared to the control group ($p \leq 0.05$). Group N 8 samples accelerated clot formation time by 14.1 seconds, indicating that they had the least efficacy of the test samples.

Conclusion. The samples developed by the authors are not inferior in efficiency to the foreign analogues used in clinical practice, such as Tachocomb, Gelatina-Spon Standart, Surgicel Fibrillar. The most effectiveness was shown by the modified implants of group No. 6 (Na-CMC Tranexamic acid, unpressed). This combined agent forms a blood clot quite rapidly, which indicates the need for further comprehensive examination and, in the long run, active use of this implant in surgical practice to stop bleeding.

Keywords: hemostatic implants; Tranexamic acid; hemostasis; hemostatic agents; bleeding; experimental surgery.

Lipatov Vyacheslav A. – DM, Professor, Professor of Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Head of Laboratory of Experimental Surgery and Oncology of Research Institute of Experimental Medicine, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9746-7146. E-mail: drli@yandex.ru

Gavrilyuk Vasily P. – DM, Associate Professor, Head of Department of Pediatric Surgery and Pediatrics of Postgraduate Education Faculty, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4792-1862. E-mail: vvvas@mail.ru

Pokhozha Vladimir V. – PhD in Medicine, Associate Professor of Department of Oncology, GSMU, Gomel, Republic of Belarus. ORCID iD: 0000-0001-6866-547X. E-mail: universum1988@ya.ru

Lazarenko Sergey V. – PhD in Medicine, Assistant of Department of Oncology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7200-4508. E-mail: dok.lazarenko@yandex.ru

Severinov Dmitry A. – Assistant of Department of Pediatric Surgery and Pediatrics of Postgraduate Education Faculty, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4460-1353. E-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru (correspondence author)

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

According to the Helsinki declaration the voluntary informed consent of patients to participate in the real research was received; the design is approved by regional ethical committee under the Kursk state medical university (protocol N 10 at 12.11.2018).

AUTHORS CONTRIBUTION

Lipatov V.A. – concept and design of the research, writing the text, editing, approval of a final version of the article, responsibility for integrity of all parts of the article. Gavriluk V.P. – concept and design of the research, writing the text, editing, responsibility for integrity of all parts of the article. Pokhozha V.V. – statistical processing the obtained data, writing the text, editing. Lazarenko S.V. – experimental part of the research, collecting and processing the material, writing of the text, editing. Severinov D.A. – experimental part of the research, collecting and processing the material, writing the text, editing.

Received 30.08.2019

Accepted 20.12.2019

For citation: Lipatov V.A., Gavriluk V.P., Pokhozha V.V., Lazarenko S.V., Severinov D.A. Assessment of the effect of hemostatic materials on blood clot formation in an in vitro experiment. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; (4):49–55. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/06.

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ СРК-ПОДОБНЫХ СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ДИВЕРТИКУЛАМИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ: ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

© Галимов Н.М.², Хидиятов И.И.¹, Гумерова Г.Т.¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет (БГМУ)

Россия, 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

² Городская клиническая больница № 13 г. Уфы (ГКБ № 13 г. Уфы)

Россия, 450112, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Нежинская, д. 28

Цель – изучить факторы развития синдрома раздраженного кишечника (СРК) у пациентов с дивертикулезом ободочной кишки (ДОК).

Материалы и методы. Проведено одноцентровое обсервационное проспективное исследование у 185 пациентов с бессимптомным дивертикулезом (1-я группа) и 178 пациентов без дивертикулов (2-я группа). Все пациенты прошли колоноскопию и тестирование по методике Хайма для выявления индивидуальных копинг-стратегий. В ходе 5-летнего наблюдения регистрировали симптомы СРК согласно Римским критериям IV.

Результаты. У пациентов 1-й группы достоверно больше ($p < 0,001$) выявлялись воспалительные изменения слизистой ободочной кишки по индексу гистологической активности 1 ст. в сигмовидной и нисходящей ободочной кишке (61% и 19%) по сравнению с пациентами 2-й группы (4% и 0%). Кумулятивная «выживаемость» по возникновению симптомов СРК у пациентов без дивертикулов была выше, чем у пациентов с ДОК. Симптомы СРК достоверно чаще наблюдались у пациентов с ДОК и зависели от локализации дивертикулеза.

Заключение. Воспаление слизистой ободочной кишки низкой активности является независимым предиктором развития СРК-подобных симптомов. Неадаптивные копинг-стратегии преобладают у пациентов с симптомами СРК независимо от наличия ДОК.

Ключевые слова: дивертикулез; синдром раздраженного кишечника; толстая кишка; воспаление слизистой; копинг-стратегии; факторы риска.

Галимов Нажип Мажитович – врач-эндоскопист, ГКБ № 13, г. Уфа. ORCID iD: 0000-0002-1352-1433. E-mail: nagip77@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Хидиятов Ильдар Ишмурадович – д-р мед. наук, профессор кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, БГМУ, г. Уфа. ORCID iD: 0000-0003-1749-795X. E-mail: hidiatoff.ildar@yandex.ru

Гумерова Гульнара Тагировна – канд. мед. наук, доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, БГМУ, г. Уфа. ORCID iD: 0000-0003-1905-6904. E-mail: gumerova.guzel@yandex.ru

В последние десятилетия среди населения западных стран наблюдается заметный рост распространенности дивертикулеза ободочной кишки (ДОК) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) [1, 2, 4]. СРК – это хроническое функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при котором пациенты испытывают боль в животе с непереносимой ассоциацией с изменением кишечной привычки, проявляющейся либо преобладанием диареи, либо запоров, либо их чередованием [2]. Внимание многих авторов привлекает перекрест симптомов СРК и симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни ободочной кишки (СНДБ), а также их факторов патогенеза [1, 3, 4]. В сложном патогенезе обоих заболеваний помимо нарушений моторной функции кишечника и висцеральной гиперчувствительности определенная роль отводится изменениям микробиоты и воспалению слизистой толстой кишки [3, 5, 8, 9, 10, 11]. Вопрос о возможности развития СРК у пациентов с ДОК является дискуссионным. В доступной литературе недостаточно исследований, посвященных изуче-

нию факторов развития СРК-подобных симптомов у больных с дивертикулами ободочной кишки. Роль психологических факторов в персистенции симптомов СРК привлекает внимание многих исследователей, однако изменения копинг-поведения (стратегии преодоления трудностей) у пациентов с ДОК и СРК не изучены.

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты возникновения и анализ предикторов развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одноцентровое обсервационное проспективное исследование «случай-контроль» в период с сентября 2013 г. по сентябрь 2018 г. В данном исследовании мы рассчитывали долгосрочный риск развития симптомов СРК у пациентов с дивертикулами ободочной кишки, случайно обнаруженных во время скрининговой колоноскопии. В группу наблюдения включены 185 пациентов с бессимптомным ди-

вертикулезом (1-я группа). Из них 58 мужчин и 127 женщин в возрасте от 45 до 70 лет (в среднем 60 ± 9 лет). Контрольная группа составлена из 178 «здоровых» пациентов без дивертикулов и функциональных расстройств ЖКТ (2-я группа), из них 75 мужчин и 103 женщины в возрасте от 42 до 70 лет (в среднем – 59 ± 9 лет). Критерии исключения: дивертикулит, ранее выявленные полипы и рак толстой кишки, СРК, воспалительные заболевания толстой кишки (язвенный колит, болезнь Крона), состояние после резекции участка толстой кишки. Критерии включения: возраст от 20 до 70 лет, отсутствие органических и функциональных симптомов заболеваний ЖКТ на момент начала исследования. При включении в исследование регистрировали следующие демографические и клинические показатели: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), курение, прием алкоголя, прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), сахарный диабет, длительность течения дивертикулеза, локализация дивертикулеза. В исследование включены пациенты только после проведенной тотальной колоноскопии, для гистологической оценки была взята биопсия со взятием по одному биоптату со слизистой каждого отдела толстой кишки, а также со всех выявленных новообразований. Выраженность воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки по эндоскопическому индексу (ЭИ) по шкале Мейо (Mayo Score, 1987 г.) и гистологическому индексу (ГИ) по шкале Рейли (Riley Score, 1991) [6, 7]. Степень воспаления для каждого биоптата была зарегистрирована следующим образом: 0 – неактивное/отсутствует, 1 – слабая; 2 – умеренная или 3 – тяжелая.

Симптомы СРК оценивали согласно Римским критериям IV. Основным критерием дифференциации болевого синдрома СРК от СНДБ была принята рецидивирующая абдоминальная боль, характеризующаяся более длительной продолжительностью (≥ 24 часа) с преимущественной локализацией в левой подвздошной области [10]. Боль в животе оценивалась с помощью 10-балльной визуальной шкалы, с присвоением числовых значений 0 при отсутствии боли, 1-4 при легкой боли, 5-7 при умеренной боли и 8-10 при сильной боли. СРК регистрировали при абдоминальной боли ≤ 5 баллов с продолжительностью < 24 часов подряд, а также при отсутствии «ночных» болей. Для психологической диагностики копинг-стратегий применялась методика Хайма, позволяющая исследовать 26 ситуационно-специфических вариантов копинга (тип поведения реагирования на сложную ситуацию или борьбы со стрессом), распределенных в соответствии с тремя основными сферами психической деятельности на когнитив-

ный, эмоциональный и поведенческий копинг-механизмы. В периоде наблюдения проводилось письменное анкетирование обследованных пациентов. Доля ответивших составила 90% (167 из 185) и 95% (169 из 178) в группе наблюдения и контроле соответственно. Медиана периода наблюдения составила 35 месяцев, 95% доверительный интервал 23-39 месяцев, максимум 5 лет, минимум 1 месяц.

Статистическая обработка данных. Для сравнения независимых выборок применяли t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 или тест Манна-Уитни в зависимости от характера распределения данных. Проведен анализ «выживания» по «времени до события» (кривая Каплана-Мейера), различия между кривыми «выживаемости» определены с помощью long-rank критерия. Для выявления независимых факторов, ассоциированных с риском развития симптомов СРК, использовали регрессионную модель Кокса с пошаговой селекцией независимых переменных. Случаи вновь выявленных случаев СРК включали в анализ как полные наблюдения. Цензурированные случаи отмечали, если: 1) у пациента не выявлены симптомы СРК; 2) у пациента с ДОК развивалась ДБОК; 3) острый дивертикулит; 4) потеря пациента для последующего исследования (отсутствие ответа на письменное анкетирование). Результаты представлены как среднее и стандартное отклонение, статистически значимыми считали межгрупповые различия и значения коэффициентов регрессии при показателе $p < 0,05$. Расчеты выполнены с применением пакета прикладных статистических программ «Exel» и «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлена клинико-демографическая характеристика пациентов обеих групп. Однофакторный анализ сравнения базового уровня распространенности впервые выявленных случаев СРК в зависимости от возраста, пола, ИМТ, вредных привычек и сопутствующей патологии показал, что при сравнении «здоровых» группы контроля и пациентов с дивертикулезом у последних значимо больше было выявлено случаев развития симптомов СРК, достоверно различались средние баллы ГИ активности воспалительных изменений слизистой оболочки ($p < 0,001$), в то время как достоверных различий по ЭИ ($p = 0,085$) выявлено не было.

При анализе зависимости микроскопических признаков воспаления слизистой от локализации в толстой кишке выявлены следующие значимые различия (рис. 1): у пациентов

Таблица 1
Table 1Общая характеристика пациентов двух групп
General characteristics of the patients of the two groups

	1-я группа Group 1 (n=185)	2-я группа Group 2 (n=178)	p-value
Мужчин, % Men, %	31.3	42.1	0.110
Средний возраст, годы (диапазон) Average age, years (range)	63±9.0 (45-70)	59±8.0 (42-82)	0.125
ИМТ (кг/м ²) Body mass index (kg / m ²)	29±4	25±4	0.117
Изолированный дивертикулёз сигмовидной кишки, % Isolated diverticulosis of the sigmoid colon, %	37	-	-
Левосторонний дивертикулёз, % Left-sided diverticulosis, %	45	-	-
Правосторонний дивертикулёз, % Right-sided diverticulosis, %	10	-	-
Тотальный дивертикулёз, % Total diverticulosis, %	8	-	-
Табакокурение, % Smoking, %	62	57	0.325
Прием алкоголя, % Alcohol consumption, %	53	42	0.175
Прием НПВС, % Nonsteroidal anti-inflammatory drugs administration, %	7	9	0.236
Сахарный диабет, % Diabetes mellitus, %	9	5	0.081
ЭИ Endoscopic index	0.07±0.125	0.05±0.074	0.085
ГИ Histological index	2.3±0.173	0.19±0.151	<0.001

Note: 1st group – patients with asymptomatic diverticulosis; 2nd group – control group of "healthy" patients without diverticula and gastrointestinal functional disorders.

1-й группы наиболее часто встречаемые воспалительные изменения соответствовали ГИ 1 ст. и наблюдались в сигмовидной и нисходящей ободочной кишке (61% и 19%) по сравнению с пациентами 2-й группы (4% и 0%) ($p<0,001$).

На рисунке 2 показаны кривые Каплана–Мейера в двух группах в зависимости от вновь выявленных симптомов СРК. Доля объектов исследования, у которых СРК-подобные симптомы не были выявлены на определенный момент времени («выживаемость») в группе пациентов без дивертикулов ободочной кишки (группа 2), оказалась выше, чем в группе пациентов с ДОК (группа 1).

По данным однофакторного тестирования, влияние таких клинических факторов, как пол, возраст, табакокурение, прием алкоголя, сахарный диабет, ИМТ, прием НПВС, оказалось незначимым ($p>0,05$). При регрессионном моделировании установлено, что гистологический индекс

активности воспаления слизистой оболочки ободочной кишки, а также локализация дивертикулёза ободочной кишки явились важными предикторами возникновения СРК с целесообразностью их включения в модель пропорциональных рисков Кокса (таблица 2). Каждый дополнительный возрастающий индекс гистологической активности соответствовал повышению риска возникновения СРК: при 1 ст. относительный риск (ОР)=2.14, 2 ст. ОР=3.21, 3 ст. ОР=4.35. Снижение ОР СРК без гистологических признаков воспаления слизистой составило 42%, 68% и 82% соответственно. Левосторонняя локализация ДОК явилась независимым фактором риска развития СРК с диареей и смешанной формы СРК (ОР=7.5, 95% ДИ = 2.8-12.2, $p=0,00078$ и ОР=2.9, 95% ДИ = 1.5-9.1, $p=0,001$ соответственно). Двусторонняя локализация дивертикулёза соответствовала повышению риска развития СРК с запорами (ОР=2.6, 95% ДИ = 1.3-5.2, $p=0.0070$).

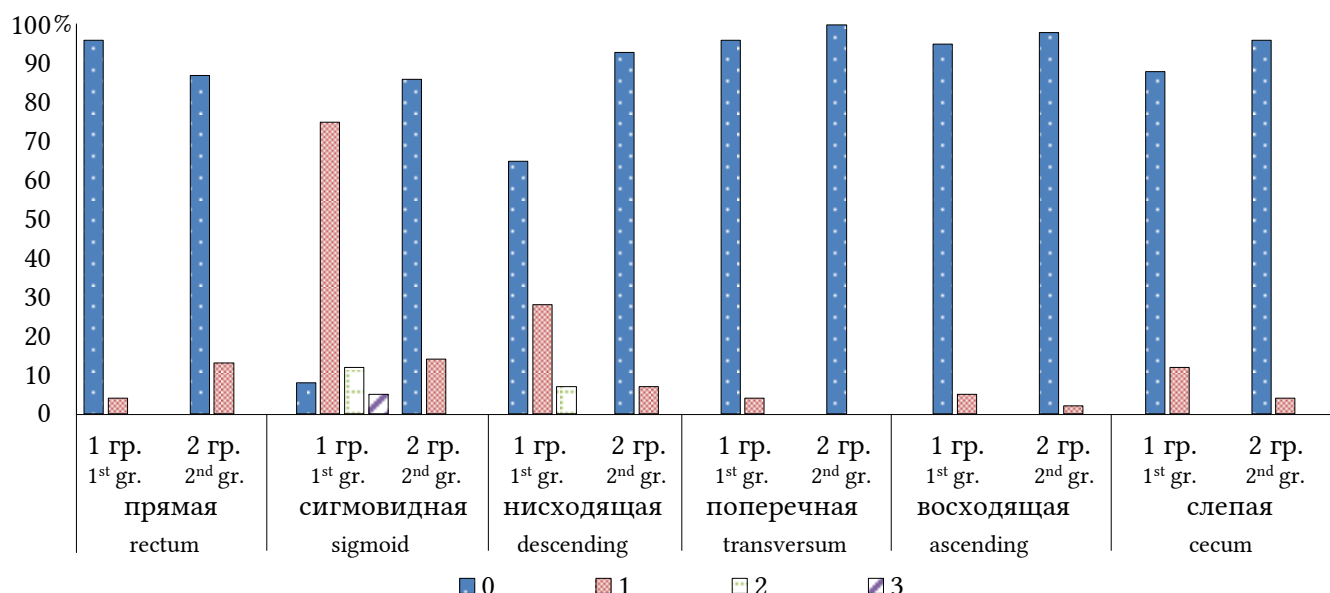


Рис. 1. Распределение гистологических индексов воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки в зависимости от локализации.

Примечание: % – доля гистологического индекса; 0 – отсутствие, 1 – слабой степени, 2 – средней степени, 3 – высокой степени (оценка по гистологической шкале Рейли).

Fig. 1. The distribution of histological indices of inflammatory changes in the colon mucosa depending on the location.

Note: % – the distribution of histological index; 0 – normal or inactive; 1 – mild; 2 – moderate; 3 – severe.

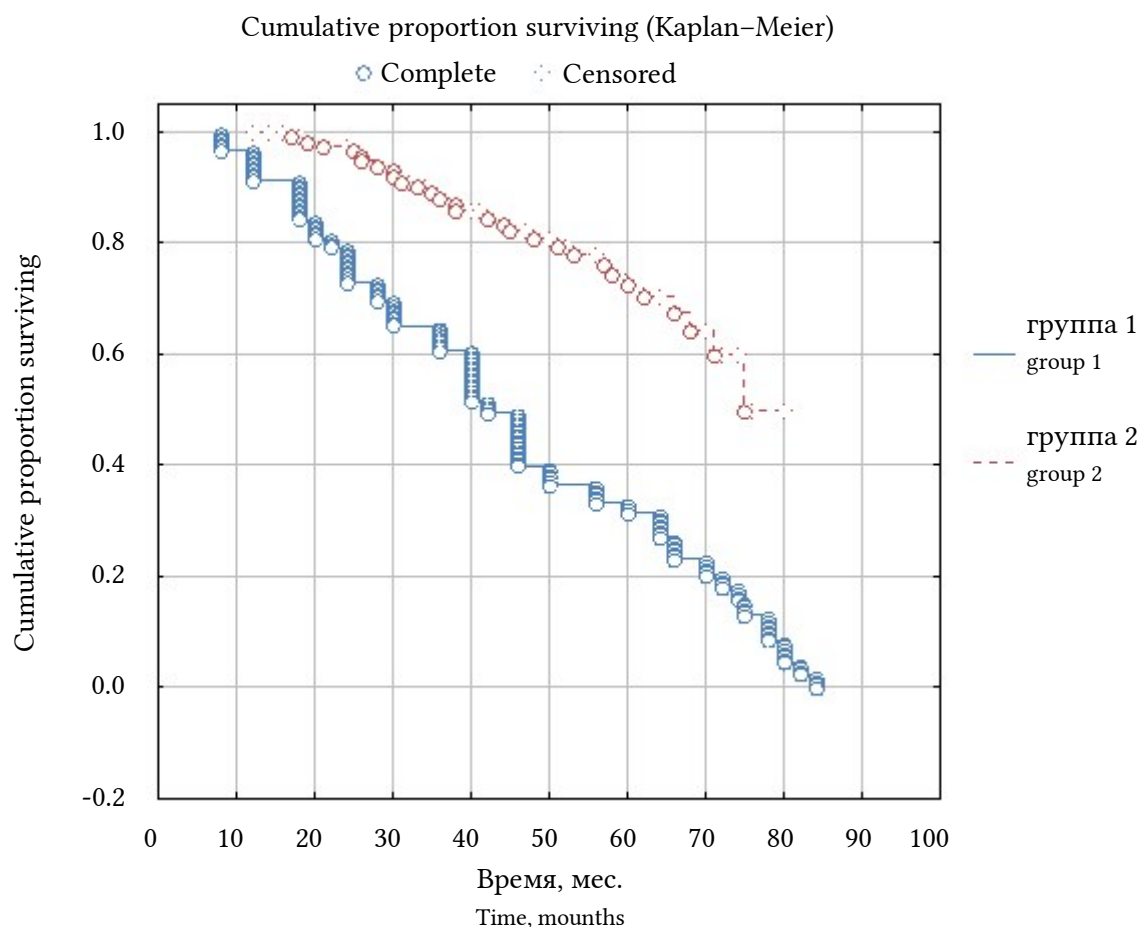


Рис. 2. Кумулятивная «выживаемость» по результатам выявления СРК-подобных симптомов в группе пациентов с дивертикулезом ободочной кишки (группа 1) и пациентов без дивертикулов (группа 2).

Fig. 2. Cumulative "survival" as a result of detection of IBS-like symptoms in the group of patients with diverticulosis of the colon (group 1) and patients without diverticula (group 2).

Регрессионный анализ Кокса у пациентов с дивертикулезом ободочной кишки (n=185)

Cox regression analysis in patients with diverticulosis of the colon (n=185)

Показатель Indication		P-value	Относительный риск Relative risk	95% ДИ 95% CI	
ГИ HI	0 ст. 0 deg.	<0.001	0.18	0.11	0,27
	1 ст. 1 st deg.	0.002	2.14	1.2	7,8
	2 ст. 2 nd deg.	<0.001	3.21	1.8	8,2
	3 ст. 3 rd deg.	<0.001	4.35	2.18	7,5
СРК-запоры IBS-constipation		<0,001	2.9	1.5	9.1
СРК-диарея IBS-diarrhea		<0,001	7.5	2.8	12.2
Смешанная форма СРК IBS mixed form		<0,001	2.6	1.3	5.2
Левосторонний ДОК Left-sided diverticulosis		<0,001	7.5	2.8	10.5
Правосторонний ДОК Right- sided diverticulosis		0,757	0.7	0.3	1.5
Двусторонний ДОК Bilateral diverticulosis		0,007	2.6	1.3	5.2

Примечание: независимые переменные, не включенные в регрессионную модель: пол, возраст, табакокурение, прием алкоголя, прием НПВС, сахарный диабет, ИМТ (индекс массы тела), ГИ (гистологический индекс).

Note: independent variables not included in the regression model: sex, age, smoking, alcohol intake, NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs), diabetes, BMI (body mass index), HI (histological index).

Правосторонняя локализация ДОК не повышала риска развития СРК (ОР=0.7, 95% ДИ = 0.3-1.5, p=0.757).

По результатам тестирования копинг-стратегий по методике Хайма проанализированы когнитивные, эмоциональные и поведенческие группы вариантов поведения. Не было выявлено достоверных различий копинг-стратегий между группами (p>0,05). Однако при анализе индивидуальных копинг-стратегий между пациентами с СРК-подобными симптомами и бессимптомными пациентами выявлены значимые различия. Так, например, в обеих группах пациенты с СРК достоверно чаще (p<0,05) выбирают неадаптивные копинг-стратегии (таблица 3), из которых в когнитивной группе преобладает «смирение» (83%), в эмоциональной «подавление эмоций» (76%) и в поведенческой «активное избегание» (72%).

Таким образом, результаты оценки эндоскопической и гистологической выраженности воспаления слизистой оболочки толстой кишки в данном исследовании показывают, что у пациентов с ДОК наиболее характерной находкой

явился «легкий» колит (ГИ 1 ст.), выявляемый при гистологическом исследовании и локализованный в сигмовидной и нисходящей ободочной кишке. В группе наблюдения (в которую вошли 185 пациентов с ДОК) мы обнаружили значительную взаимосвязь между выраженностью степени активности воспаления с последующим развитием симптомов СРК. Полученные результаты согласуются с опубликованными в литературе исследованиями по изучению возникновения СРК во взаимосвязи с воспалительными изменениями слизистой толстой кишки низкой степени активности (low-grade) в собственной пластинке слизистой оболочки ободочной кишки у 72% пациентов с СРК [3, 4, 5, 8]. Проведенное исследование свидетельствует о том, что у больных с ДОК достоверно чаще развиваются симптомы СРК, а распространенность поражения ободочной кишки дивертикулами явилась значимым фактором возникновения СРК. Последнее, возможно, может быть обусловлено «застойными» воспалительными явлениями вследствие образования фекалитов в дивертикулах и изменениями микробиоты [10, 11].

Таблица 3
Table 3Копинг-стратегии у пациентов с СРК-подобными симптомами
Coping strategies in patients with IBS-like symptoms

Копинг-стратегии Coping strategies		Пациенты с симптомами СРК Patients with IBS symptoms	Пациенты без симптомов СРК Patients without IBS symptoms	P-value
Когнитивные Cognitive	Адаптивные, % Adaptive, %	28.3	42.7	0.038
	Относительно адаптивные, % Relatively adaptive, %	33	30.3	0.712
	Неадаптивные, % Non-adaptive, %	38.7	27	0.033
Эмоциональные Emotional	Адаптивные, % Adaptive, %	24.5	36.2	0.086
	Относительно адаптивные, % Relatively adaptive, %	19.5	30.5	0.015
	Неадаптивные, % Non-adaptive, %	56	33.3	0.001
Поведенческие Behavioral	Адаптивные, % Adaptive, %	19.8	43.7	0.012
	Относительно адаптивные, % Relatively adaptive, %	28.2	31.2	0.065
	Неадаптивные, % Non-adaptive, %	52	25.1	0.001

Несмотря на то, что достоверных различий копинг-стратегий между группами не установлено, в исследовании выявлено значимое ($p < 0,001$) преобладание неадаптивных форм копинг-стратегий преодоления трудностей у пациентов с СРК-подобными симптомами, свидетельствующее об определенной роли нервно-психической дезадаптации в механизме их формирования. Полученные данные говорят в пользу теорий патогенеза СРК, предполагающих возникновение моторных расстройств кишечника при нарушениях взаимодействия физиологической оси «мозг–кишка» и возникающих при воздействии различных психосоциальных факторов. В последнем мета-анализе Zaman et al., включающем 73 источника литературы, опубликованных до 1 января 2019 года, продемонстрировано, что распространенность тревожных симптомов у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми лицами составила 3,11% (95% ДИ = 2,43-3,98) и 2,52% (95% ДИ = 1,99-3,20), депрессивных расстройств 28,8% (95% ДИ = 23,6-34) и 23,3% (95% ДИ = 17,2-29,4) соответственно. Авторы заключают, что у пациентов с СРК в три раза чаще выявляются симп-

томы тревоги или депрессии по сравнению со здоровыми испытуемыми [12].

По результатам исследования можно заключить, что:

1. СРК-подобные симптомы достоверно чаще развиваются у пациентов с ДОК, чем у пациентов без дивертикулов ($p = 0,0125$). Вялотекущее хроническое воспаление слизистой оболочки толстой кишки имеет прямое отношение к вероятности развития симптомов СРК.

2. У пациентов с ДОК двусторонняя и левосторонняя локализация дивертикулов ободочной кишки ассоциирована с высоким риском развития СРК ($p < 0,001$).

3. Пациенты с симптомами СРК больше прибегают к пассивным поведенческим стратегиям преодоления трудностей. Кроме того, необходимо отметить, что риск возникновения СРК симптомов явился многофакторным. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований, которые смогут объяснить патогенетическую связь возникновения симптомов СРК с воспалением слизистой оболочки, локализацией дивертикулеза ободочной

кишки, а также изменениями психосоциальной адаптации.

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 нашего исследования был рассмотрен и одобрен Комитетом по этике при ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 23 от 12.04.2016 г.). Информированное согласие было получено от всех обследованных пациентов. Все исследования проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и Руководством по Надлежащей клинической практике для исследований с участием людей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тимербулатов В.М., Тимербулатов М.В., Мехдиев Д.И., Тимербулатов Ш.В., Гайнуллина Э.Р. *Дивертикулярная болезнь ободочной кишки*. Москва: Медицинская книга, 2016. 240 с. [Timerbulatov V.M., Timerbulatov M.V., Mehdiiev D.I., Gainullina E.R. *Diverticular disease of the colon*. Moscow: Meditsinskay kniga, 2016. 240 p. (in Russ.)]ю
2. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(5):99-103 [Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. Review of Rome-IV criteria for the irritable bowel syndrome: are there any basic changes? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):99-103 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-99-103.
3. Engel M.A., Neurath M.F. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol*. 2010;45(6):571-583. DOI:10.1007/s00535-010-0219-3.
4. Jung S., Kim H., Park H. Chul J., Sung P., Shin K., et al. Incidence and predictive factors of irritable bowel syndrome after acute diverticulitis in Korea. *International Journal of Colorectal Disease*. 2014;29(11):1369-1376. DOI: 10.1007/s00384-014-2015-7.
5. Jung S., Kim H., Park H. Chul J., Sung P., Shin K., Kil S., et al. The clinical course of postinfectious irritable bowel syndrome: a five-year follow-up study. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(6):534-540. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c87d7.
6. Mark A., Samaan M., Mahmoud H., William J., Sandborn M., Brian G., Geert R., et al. Systematic Review of the Measurement of Endoscopic Healing in Ulcerative Colitis Clinical Trials: Recommendations and Implications for Future Research. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(8):1465-1471. DOI:10.1097/MIB.0000000000000046.
7. Mahmoud M., Brian G., Guangyong Z. Development and validation of histological index for UC. *Gut*. 2017;66(1):50-58. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310393.
8. Schwille-Kiuntke J., Enck P., Zendler C., Krieg M., Polster A., Klosterhalfen S., Autenrieth I., Zipfel S., Frick J. Postinfectious irritable bowel syndrome: Follow-up of a patient cohort of confirmed cases of bacterial infection with Salmonella or Campylobacter. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(11):479-488. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01779.
9. Spiller R., Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1979-1988. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.074.
10. Tursi A., Elisei W., Giorgetti G., Aiello F., Brandimarte G. Inflammatory manifestations at colonoscopy in patients with colonic diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(3):358-365. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04530.
11. Tursi A., Brandimarte G., Elisei W., Giorgetti G., Inchingolo C., Danese S., Aiello F. Assessment and grading of mucosal inflammation in colonic diverticular disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2008;42(6):699-703. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3180653ca2.
12. Zamani M., Zamani V., Alizadeh-Tabari S. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(2):132-143. DOI: 10.1111/apt.15325.

Поступила в редакцию 12.11.2018

Подписана в печать 20.12.2019

Для цитирования: Галимов Н.М., Хидиятов И.И., Гумерова Г.Т. Факторы, ассоциированные с развитием СРК-подобных симптомов у пациентов с дивертикулами ободочной кишки: исследование случай-контроль. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(4):56–63. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/07.

FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF IBS-LIKE SYMPTOMS IN PATIENTS WITH COLON DIVERTICULA: A CASE-CONTROL STUDY

© Galimov N.M.², Khidiatov I.I.¹, Gumerova G.T.¹

¹ **Bashkir State Medical University (BSMU)**

3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russian Federation

² **Ufa City Clinical Hospital N 13 (Ufa CCH N 13)**

28, Nezhinskaya St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450112, Russian Federation

Objective. The purpose of the research is to study the development factors of irritable bowel syndrome (IBS) in patients with colonic diverticulosis (CD).

Materials and methods. A one-center observational prospective study was conducted in 185 patients with asymptomatic diverticulosis (group 1) and 178 patients without diverticula of the colon (group 2). All patients underwent colonoscopy and Heim test to identify the individual coping strategies. During a 5-year follow-up, IBS symptoms were reported according to Roman criteria IV.

Results. Group 1 patients developed significantly more ($p < 0.001$) inflammatory changes in the colon mucosa according to the index of low-grade histological activity in sigmoid and descending colon (61% and 19%) as compared to group 2 patients (4% and 0%). The cumulative "survival" for IBS symptoms in patients without diverticula was higher than in patients with CD. IBS-symptoms were significantly more common in patients with CD and depended on the location of diverticulosis.

Conclusion. Low-grade inflammation of the colon mucosa is an independent predictor of IBS-like symptoms. Non-adaptive coping strategies predominate in patients with IBS symptoms, regardless of the presence of CD.

Keywords: diverticulosis; irritable bowel syndrome; colon; mucosal inflammation; coping-strategies; risk factors.

Galimov Nazhip M. – endoscopist, CCH N 13, Ufa, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1352-1433. E-mail: nagip77@mail.ru (correspondence author)

Khidiatov Ildar I. – DM, Professor of Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, BSMU, Ufa, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1749-795X. E-mail: hidiatoff.ildar@yandex.ru

Gumerova Gulnara T. – PhD in Medicine, Associate Professor of Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, BSMU, Ufa, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1905-6904. E-mail: gumerova.guzel@yandex.ru

CONFLICT OF INTEREST

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

SOURCE OF FINANCING

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

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The Protocol of our study was reviewed and approved by the Ethics Committee under Bashkir State Medical University (Protocol N 23 of 12th April, 2016). The informed consent was obtained from all the patients examined. All studies were conducted in accordance with the Helsinki Declaration of the World medical association as well as the guidelines of Good Clinical Practice for human research.

Received 12.11.2018

Accepted 20.12.2019

For citation: Galimov N.M., Khidiatov I.I., Gumerova G.T. Factors associated with the development of IBS-like symptoms in patients with colon diverticula: a case-control study. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(4):56–63. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/07.

**ФЕТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
(ВРОЖДЕННОЙ КИСТОЗНО-АДЕНОМАТОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ
ЛЕГКОГО И БРОНХОЛЕГОЧНОГО СЕКВЕСТРА,
ОСЛОЖНЕННЫХ МАССИВНЫМ ПЛЕВРАЛЬНЫМ ВЫПОТОМ):
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ**

© Бежин А.И., Литвиненко И.В., Шомротов Н.Н., Фисюк А.А.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

Врожденные аномалии развития дыхательной системы представляют собой довольно редкий вариант нехромосомной патологии (4,01-4,15% по различным данным). Но, несмотря на этот факт, вопросы фетальной хирургии таких аномалий сохраняют свою высокую актуальность, так как, во-первых, они часто сочетаются с другими аномалиями и пороками развития, во-вторых, при тяжелом течении возникает угроза гибели плода или новорожденного. Целью настоящей обзорной статьи является рассмотрение вопросов формирования, диагностики и внутриутробного хирургического лечения кистозно-аденоматозной мальформации легкого и бронхолегочной секвестрации, осложненных массивным фетальным гидротораксом. В качестве основных, наиболее распространенных в мировой практике методов хирургического лечения в сравнительном аспекте рассмотрены лазерная абляция питающей мальформированный участок артерии и торакоамниотическое шунтирование. Более целесообразным, на основе данных многочисленных исследований, проанализированных и приведенных в данной обзорной статье, признано применение лазерной абляции питающей артерии как современного, радикального и высокоэффективного метода фетальной хирургии, обеспечивающего больший процент живорождения, выживаемости (около 100% относительно 59-68% при торакоамниотическом шунтировании), позволяющего увеличить гестационный возраст при рождении (до 39,1 нед.), снизить процент опасных осложнений и оперативных вмешательств в постнатальном периоде (до 18,2-20%), необходимость интенсивной терапии и кислородной поддержки новорожденных. Лазерная абляция дает возможность в 91,7% случаев полностью прекратить кровоснабжение измененного участка легочной паренхимы и почти во всех описанных случаях приводит к его дальнейшему некрозу и лизису в постнатальном периоде жизни ребенка.

Ключевые слова: фетальная хирургия; врожденная кистозно-аденоматозная мальформация легкого; бронхо-пульмональный секвестр; фетальный гидроторакс; лазерная абляция; торакоамниотический шунт.

Бежин Александр Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии им. профессора А.Д. Мясникова, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-3776-9449. E-mail: abezin@yandex.ru

Литвиненко Ирина Владимировна – студентка, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-9305-8812. E-mail: irinavladimirovna@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Шомротов Нусратулло Нуруллоевич – студент, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7827-009X. E-mail: shomurodovnusrat96@gmail.com

Фисюк Анна Андреевна – студентка, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-6247-9518. E-mail: Annysyha.1997@yandex.ru

Согласно мировой статистике среди всех новорожденных ежегодно порядка 2,5% имеют врожденные пороки развития от незначительных дефектов вплоть до серьезных аномалий, угрожающих жизни матери и ребенка. По данным Европейской сети реестров населения для эпидемиологического надзора за врожденными аномалиями (англ. EUROCAT – European surveillance of congenital anomalies), охватывающей более 20 стран Европы, из 5,2 млн детей, которые рождаются в ЕС ежегодно, около 104000 имеют пороки развития [12]. При этом за период с 2003 г. по 2007 г. лидирующая позиция в структуре врожденных нехромосомных аномалий принадлежала нарушениям развития сердечно-сосудистой системы (6,5%) [8]. По данным за 2006-2015 гг., уровень врожденных пороков развития сердца остается высоким, а среди отдельных нозологий обнаруживается тенден-

ция к росту (атрезия/стеноз трикуспидального клапана – с 0,54% в 2006-2007 гг. до 0,84% в 2014-2015 гг., гипоплазия правых отделов сердца – с 0,44% до 0,63% соответственно) [12].

Несмотря на это, сохраняют свою актуальность вопросы врожденной патологии дыхательной системы. Так, например, в Уэссексе (Великобритания) за период с 1994-го по 2014 год было выявлено 133 случая врожденной легочной мальформации среди 524372 живо- и мертворожденных. При этом с 1994 г. по 1998 г. количество детей с такой врожденной аномалией составляло 1,27%, а с 2008 г. по 2014 г. возросло до 4,15%, с сохраняющейся тенденцией к дальнейшему росту [17]. Эти результаты согласуются с данными, полученными при проведении 5 независимых исследований, включавших 393496 плодов, информация о которых была зарегистрирована в 8 различных базах данных за вре-

мя до июля 2016 года – по полученным результатам частота врожденной кистозно-аденоматозной мальформации легкого (далее – ВКАМЛ) в Китае составляет в среднем 4,01‰ [9].

Бронхопульмональный секвестр – это образование, ограниченное от здоровой легочной ткани и не имеющее связи с трахеобронхиальным деревом. Принято различать интралобарный (75-86%) секвестр, находящийся среди нормальной легочной ткани и экстралобарный (14-25%), покрытый собственной висцеральной плеврой [6]. Данная аномалия составляет от 0,15% до 6,4% от всех врожденных патологий; порядка 2,5% внелегочных секвестров располагаются ниже диафрагмы (рис. 2) [1]. Врожденный бронхопульмональный секвестр часто сочетается с такими патологиями, как врожденная диафрагмальная грыжа, ВКАМЛ, врожденная лобарная эмфизема, бронхогенные кисты, пороки развития сердца [10]. Понятие «врожденная кистозно-аденоматозная мальформация легкого» (СПАМ – congenital pulmonary airway malformation) сходно с понятием «бронхопульмональный секвестр» по механизмам развития

и возможным последствиям для плода. Но следует принимать во внимание, что в одном случае кровоснабжение отделившегося участка легочной ткани осуществляется сосудом, берущим начало от легочной артерии, а в другом – из системного кровотока, т.е. из нисходящей аорты, реже из межреберной, селезеночной артерии или из чревного ствола (венозный отток осуществляется по непарной вене или нижней полой вене) (рис. 1, 2) [3, 18].

ВКАМЛ представляет собой поликистозное образование, возникающее в связи с гиперпролиферацией и дилатацией терминальных бронхиол и нарушением развития альвеол. Участок мальформации сообщается с трахеобронхиальным деревом и может быть рассмотрен как нефункционирующая, измененная, дополнительная доля легкого [13]. В более чем 85% случаев кистозные мальформации располагаются унилатерально в одной из долей легкого, чаще левого (в 60% случаев) [8]. Существует несколько классификаций ВКАМЛ; с хирургической точки зрения удобной представляется не гистологическая, а морфологическая классификация Адзека,

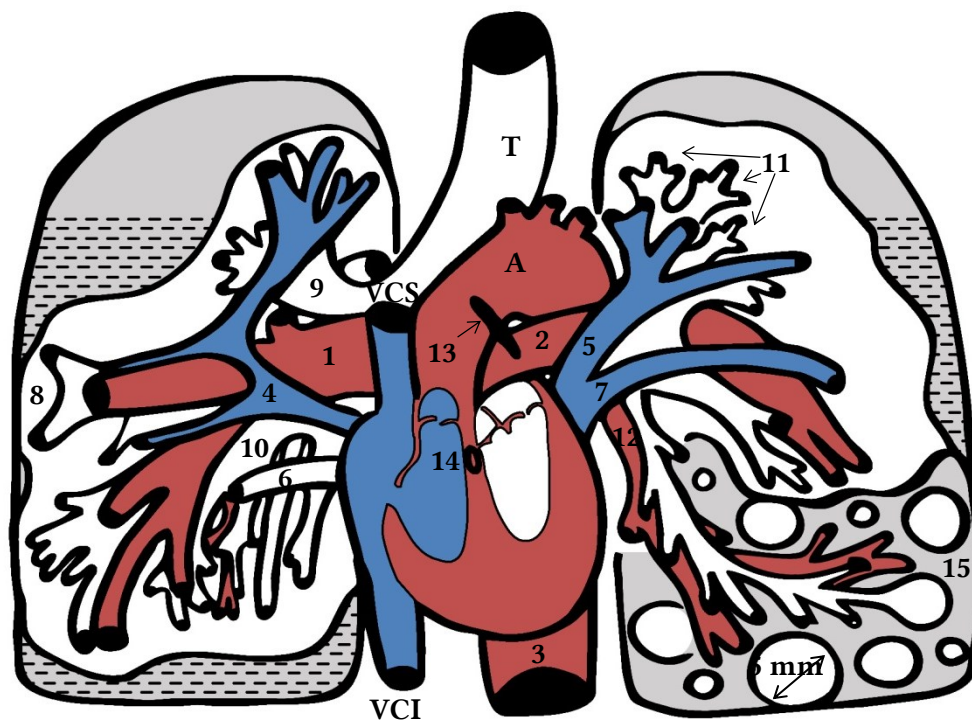


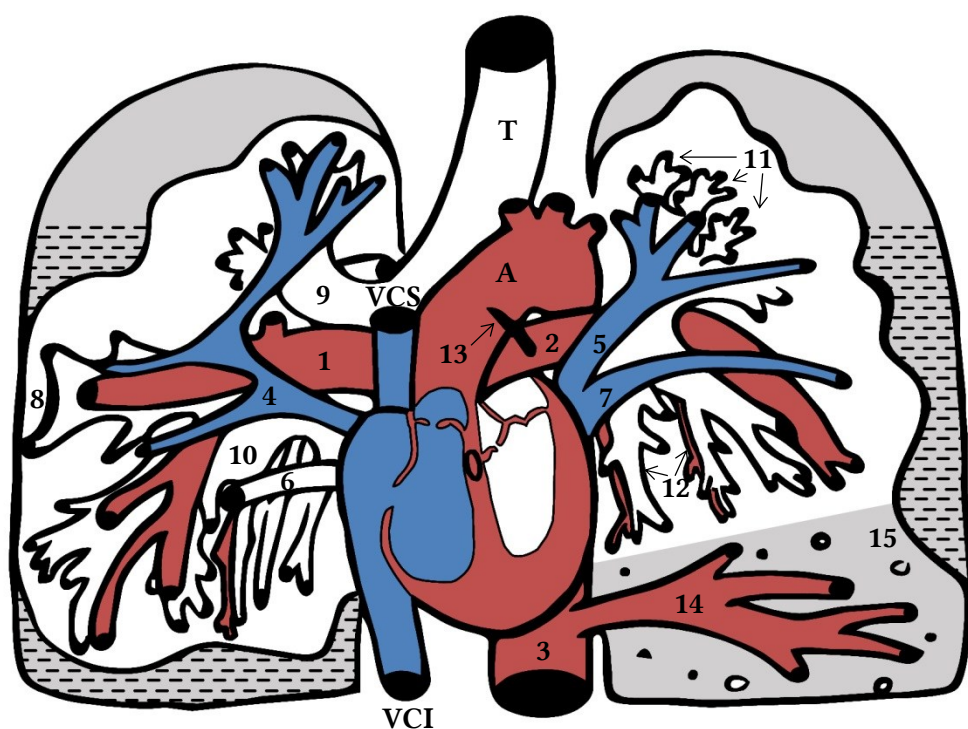
Рис. 1. Кистозно-аденоматозная мальформация легкого у плода.

Примечания: 1 – правая легочная артерия, 2 – левая легочная артерия, 3 – нисходящая аорта, 4 – правая верхняя легочная вена, 5 – левая верхняя легочная вена, 6 – правая нижняя легочная вена, 7 – левая нижняя легочная вена, 8 – среднедолевые бронхи (справа), 9 – верхнедолевые бронхи (справа), 10 – нижнедолевые бронхи (справа), 11 – верхнедолевые бронхи (слева), 12 – артерия и бронх, идущие к кистозно измененному участку, 13 – артериальный проток, 14 – овальное окно, 15 – участок мальформации, Т – трахея, А – аорта, VCS – верхняя полая вена, VCI – нижняя полая вена.

Fig. 1. Congenital pulmonary airway malformation

Note: 1 – right lung artery, 2 – left lung artery, 3 – descending aorta, 4 – right upper lung vein, 5 – left upper lung vein, 6 – right lower lung vein, 7 – left lower lung vein, 8 – right middle lobar bronchi, 9 – right upper lobar bronchi, 10 – right lower lobar bronchi, 11 – left upper lobar bronchi, 12 – artery and bronchus of changed lung tissue, 13 – ductus arteriosus, 14 – oval window, 15 – malformation area, T – trachea, A – aorta, VCS – vena cava superior, VCI – vena cava inferior.

A



B

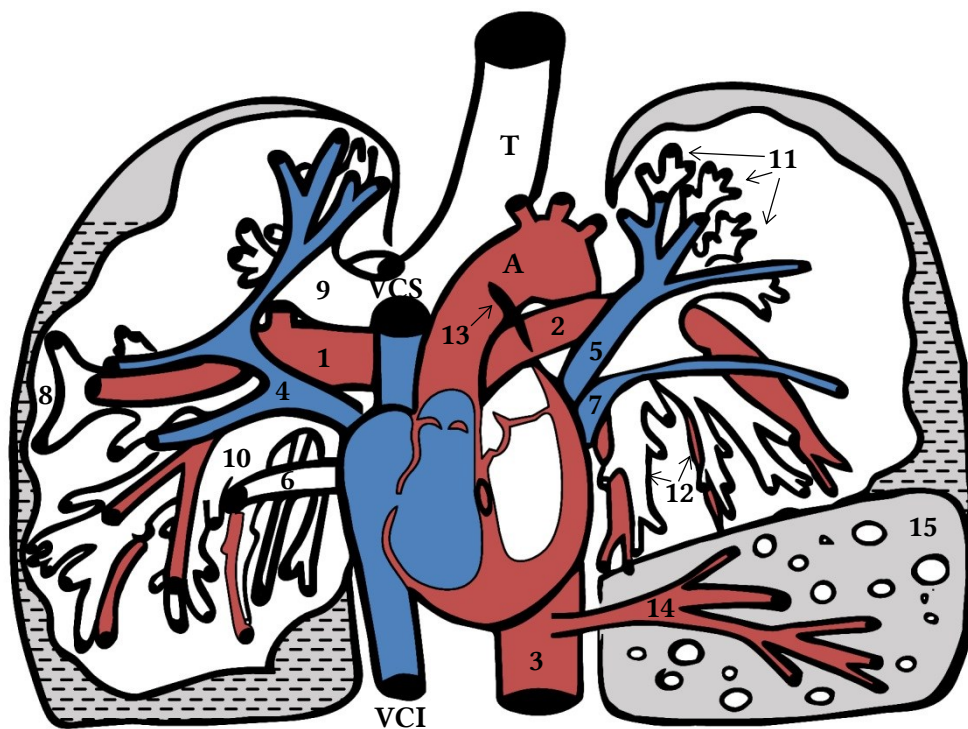


Рис. 2. Бронхопульмональный секвестр (А – интралобарный, В – экстралобарный).

Примечания: 1 – правая легочная артерия, 2 – левая легочная артерия, 3 – нисходящая аорта, 4 – правая верхняя легочная вена, 5 – левая верхняя легочная вена, 6 – правая нижняя легочная вена, 7 – левая нижняя легочная вена, 8 – среднедолевые бронхи (справа), 9 – верхнедолевые бронхи (справа), 10 – нижнедолевые бронхи (справа), 11 – верхнедолевые бронхи (слева), 12 – артерия и бронх, идущие к нижней доле левого легкого, 13 – артериальный проток, 14 – сосуд, питающий секвестр, 15 – секвестр, Т – трахея, А – аорта, VCS – верхняя полая вена, VCI – нижняя полая вена.

Fig. 2. Bronchopulmonary sequestration (A – intralobar, B – extralobar).

Note: 1 – right lung artery, 2 – left lung artery, 3 – descending aorta, 4 – right upper lung vein, 5 – left upper lung vein, 6 – right lower lung vein, 7 – left lower lung vein, 8 – right middle lobar bronchi, 9 – right upper lobar bronchi, 10 – right lower lobar bronchi, 11 – left upper lobar bronchi, 12 – artery and bronchus of the left lower lobe, 13 – ductus arteriosus, 14 – feeding artery of sequester, 15 – sequester, T (T) – trachea, A (A) – aorta, VCS – vena cava superior, VCI – vena cava inferior.

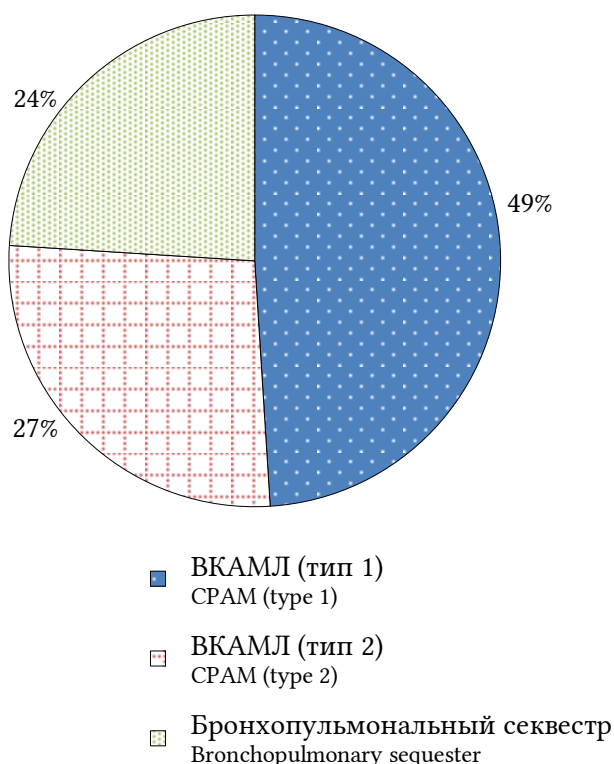
согласно которой принято выделять 2 типа ВКАМЛ: макрокистозный и микрокистозный. При первом типе участок мальформации представлен единичными или множественными кистами более 5 mm в диаметре, а при втором типе, соответственно, менее 5 mm. Установлено, что макрокистозный тип встречается несколько чаще микрокистозного [7, 13].

Заподозрить одну из аномалий развития дыхательной системы можно при помощи УЗИ, которое производится на 20-й неделе всем беременным женщинам. Однако данный метод не всегда позволяет различить бронхопульмональную секвестрацию, бронхоатрезию и ВКАМЛ. Так, согласно исследованию, проведенному в Национальном центре детского здоровья и развития в Токио (Япония) за период с 2002-го по 2016 год в 49 из 100 случаев, по данным, полученным в ходе антенатальной диагностики, был поставлен диагноз ВКАМЛ (тип 1), в 27 случаях – ВКАМЛ (тип 2), и в 24 случаях – бронхопульмональный секвестр. В постнатальном периоде из 49 случаев ВКАМЛ (тип 1) диагноз подтвердился лишь в 27 случаях (55%), в 15 случаях была установлена бронхоатрезия, в 4 случаях – брон-

хопульмональная секвестрация, в 3 случаях был поставлен другой диагноз. Из 27 случаев ВКАМЛ (тип 2) диагноз подтвердился в 4 случаях; в 70% случаев за ВКАМЛ была принята бронхоатрезия. Все 24 антенатальных диагноза «бронхопульмональный секвестр» подтвердились данными постнатального обследования [18]. Антенатальная диагностика ВКАМЛ при помощи УЗИ, таким образом, несовершенна, поэтому в трудных случаях, особенно в осложненных, прибегают к проведению КТ или КТ с контрастированием для обнаружения источника кровоснабжения участка мальформации, хотя такие рентгеновские методики являются ведущими в постнатальной диагностике (рис. 3.) [6, 2]. При тяжелом течении (тип 1) ВКАМЛ могут формироваться крупные кистозные полости, сдавливающие сердце и смещающие органы средостения; развивается риск легочной гипоплазии, сердечной дисфункции, полигидрамниона, фетального гидроторакса, водянки и гибели плода, а в постнатальном периоде такие полости (как и очаги секвестрации) выступают субстратом для присоединения вторичной инфекции [8].

По данным антенатальной диагностики

According to the antenatal diagnosing



По данным постнатальной диагностики

According to the postnatal diagnosing

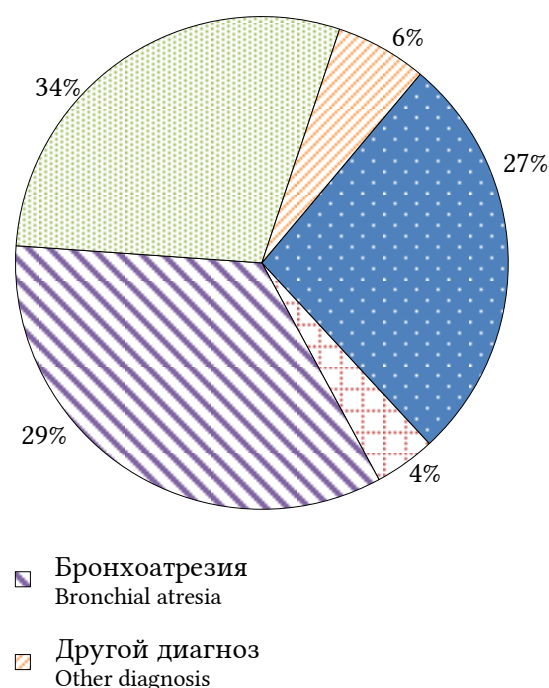


Рис. 3. Распределение пороков развития дыхательной системы, диагностированных на разных этапах по данным Национального центра детского здоровья и развития в Токио (Япония) за период с 2002 г. по 2016 год.

Fig. 3. Distribution of respiratory system malformations diagnosed at different stages according to the National Center for Child Health and Development in Tokyo (Japan) for the period from 2002 to 2016.

В осложненных случаях, при угрозе жизни плода, целесообразным представляется рассмотреть возможность осуществления внутриутробного оперативного пособия.

Основным методом хирургического лечения данной патологии, описанным в литературе, является мини-инвазивная лазерная абляция питающей артерии, что позволяет добиться самопроизвольного рассасывания нефункционирующего участка легочной ткани, улучшить состояние плода, предотвратить хирургические вмешательства в неонатальном периоде [3, 4, 14, 17]. Более часто подобная манипуляция осуществляется при ВКАМЛ, по сравнению с бронхоатрезией и бронхопульмональной секвестрацией (65% относительно 18% и 17% соответственно) [18]. Осуществляется полная лазерная абляция под местной анестезией и анестезией плода, введенной под УЗИ контролем. Игла 18G вводится в амниотическую полость через брюшную стенку матери. Под УЗИ контролем иглу направляют через грудную клетку плода к нефункционирующей доли и продвигают на 2 мм по направлению к питающей артерии. После этого 600-нм волоконный лазер продвигают через просвет иглы и коагулируют сосуд при мощности 25 Вт в течение 5-10 с. При помощи цветного доплеровского картирования оценивают эффективность манипуляции [15].

Целесообразность лазерной абляции подтверждается многочисленными исследованиями. Так, например, при изучении данного метода в Керетаро (Мексика) в 2016 году было выявлено, что во всех восьми случаях лечения бронхопульмональной секвестрации, осложненной водянкой плода и/или массивным фетальным гидротораксом, роды происходили в срок; у новорожденных, обследованных путем КТ-ангиографии после родов, на 6, 14 и 24-й месяц не было обнаружено никаких аномалий, кроме небольшого деваскуляризованного образования в грудной полости, спонтанно рассасывающегося в разные сроки постнатального периода [4]. Аналогичное исследование, проведенное в том же центре в 2015 году, также подтверждает эффективность данной методики. В 5 из 8 случаев (57,1%) однократного вмешательства оказалось достаточно для полного прекращения кровоснабжения нефункционирующей доли, ее уменьшения и дальнейшего лизиса, регресса фетального гидроторакса и водянки плода и предотвращения операций в постнатальном периоде. В 2 из 8 случаев (42,9%) потребовалась повторная абляция в связи с восстановлением кровотока в течение 72 часов после первой операции. Однако во всех 100% случаев роды произошли в срок, ни один из новорожденных не имел симптомов дыхательной недостаточности, не

нуждался в ИВЛ, кислородной поддержке или постнатальной секвестрэктомии [15].

Но, несмотря на полученные данные, не во всех случаях, описанных в литературе, удавалось избежать операции в неонатальном периоде. Так, при изучении 5 случаев гибридной аномалии (крупного кистозного образования (ВКАМЛ), кровоснабжающегося из системного кровотока) было установлено, что в 60% случаев после выполнения лазерной абляции наблюдался полный регресс нефункционирующей легочной ткани, а в 40% обнаруживалось уменьшение размеров дополнительной доли, однако кистозная ее часть сохранялась, в связи с чем требовалось дополнительное хирургическое вмешательство в постнатальном периоде. Не смотря на это, риск гибели плода удавалось значительно снизить [3].

Альтернативным, но менее эффективным способом лечения осложненной бронхолегочной секвестрации и ВКАМЛ является постановка плевроамниотического шунта, позволяющего дренировать плевральную полость плода и нивелировать или уменьшить проявления гидроторакса. Однако такой метод значительно уступает лечению посредством лазерной абляции, так как, по сути, не дает полноценной возможности радикально разрешить патологию, приводящую к формированию фетального гидроторакса. Так, при проведении ретроспективного исследования за 2002-2011 гг. в двух центрах фетальной хирургии города Бонн (Германия) было установлено, что из 78 случаев 9 (11,5%) погибли в утробе матери, 69 (88,5%) родились, а выжило из 69 родившихся лишь 46 (59%). Маркерами «невыживаемости» оказались полигидрамнион, отек плаценты, смещение средостения плода, преждевременные роды и др. [14].

В другом исследовании, проведенном в Филадельфии (США), было установлено, что за период с 1998 г. по 2013 г. в Центре фетальной диагностики и лечения детской больницы Филадельфии было установлено 97 торакоамниотических шунтов на 75 плодах. Постановка шунта в 55±21% приводила к уменьшению размеров кистозной мальформации и к полному или частичному дренированию плевральной полости в 29% и 71% соответственно. Процент выживаемости равнялся 68% [16]. Живорожденные нуждались в последующей интенсивной терапии и в хирургическом вмешательстве в то время, как при лазерной абляции по разным данным в 57,1–58,3% удается достичь полной коагуляции питающего сосуда после первой манипуляции, в 41,7% - 42,9% случаев после второй процедуры - в 91,7% случаев достигается полное прекращение кровоснабжения нефункционирующей доли (что в последующем влечет ее лизис),

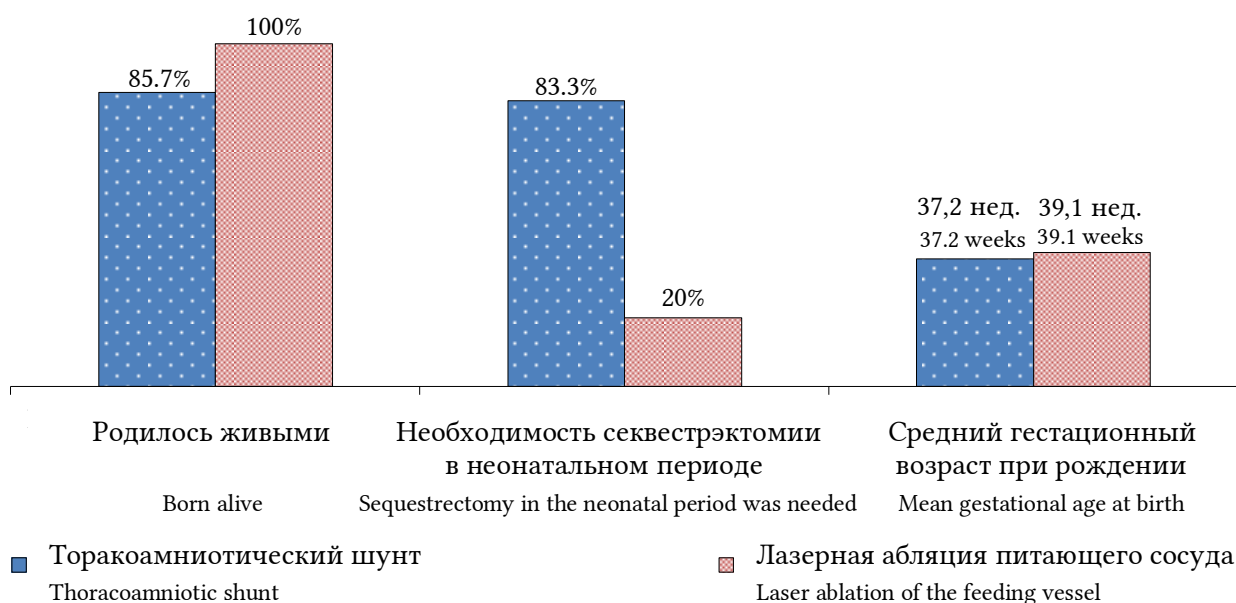


Рис. 4. Сравнительный анализ эффективности торакоамниотического шунтирования и лазерной абляции питающей артерии по данным университета г. Бонн (Германия) за 2002-2011 гг.

Fig. 4. Comparative analysis of the effectiveness of thoracoamniotic shunting and laser ablation of the feeding artery according to the University of Bonn (Germany) for 2002-2011.

а дальнейшая секвестрэктомия требуется менее чем 18,2% новорожденных [15, 11].

Вышеуказанные выводы согласуются с результатами сравнительного анализа двух основных методов хирургического лечения бронхопупмональной секвестрации, осложненной массивным плевральным выпотом, полученными в г. Бонне (Германия) за период с 2002 г. по 2011 год. В 29 случаях из 41 консервативная терапия оказалась достаточно эффективной, и оперативное вмешательство не проводилось; в 7 случаях была произведена постановка плевроамниотического шунта, а в 5 случаях осуществили лазерную абляцию питающей артерии. Было установлено, что из 7 плодов, которым устанавливали шунты, 1 плод погиб внутриутробно в связи с массивным гидротораксом; ни в одном из случаев этой группы не наблюдалось полной регрессии секвестра. 6 детей появились на свет живыми (средний гестационный возраст 37,2 нед.), 5 из которых (83,3%) требовалась секвестрэктомия. Из 5 плодов, которым произвели лазерную абляцию питающего сосуда, регресс секвестра наблюдался во всех случаях, роды происходили в срок (средний гестационный возраст 39,1 нед.). Только одному новорожденному (20%) из этой группы потребовалась постнатальная секвестрэктомия (рис. 4) [5].

Таким образом, все еще существуют определенные трудности в антенатальной диагностике пороков развития дыхательной системы. Затруднения связаны с дифференцировкой ВКАМЛ различных типов, бронхопупмональ-

ной секвестрации, бронхоатрезии и других патологий. При неэффективности консервативной терапии в условиях осложненного течения ВКАМЛ или бронхопупмональной секвестрации прибегают к мини-инвазивным вмешательствам, таким как торакоамниотическое шунтирование и лазерная абляция питающей артерии. При этом второй метод является более безопасным, современным, малотравматичным способом лечения вышеуказанных врожденных пороков развития в условиях формирования фетального гидроторакса, водянки плода, полигидрамниона и других тяжелых осложнений. Данная процедура обеспечивает в 91,7% случаев полное прекращение кровоснабжения нефункционирующего участка легкого и его лизис, позволяет продлить срок гестации плода, свести к минимуму явления легочной гипоплазии и необходимость дальнейших оперативных вмешательств (до 18,2-20%), кислородной поддержки и интенсивной терапии. Процедура обеспечивает почти 100% выживаемость, тогда как торакоамниотическое шунтирование, по разным данным, обеспечивает выживаемость лишь в 59-68% случаев (такая вариабельность может быть объяснена различиями в эффективности оказания помощи в нео- и постнатальном периодах).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ильина Н.А., Мягкова И.Е. Компьютерно-томографическая ангиография в дифференциальной диагностике экстралобарной секвестрации легких у новорожденных. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2015;14(1-53):26-31 [Irina N.A., Myagkova I.E. Computed tomography-assisted angiography in the differential diagnosis of extralobular pulmonary sequestration in newborns. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2015;14(1-53):26-31 (in Russ.)].
- Машков Л.Е., Щербина В.И., Сташук Г.А., Слесарев В.В., Гаганов Л.Е., Друзюк Е.З., Винокурова Е.Н. Диагностика и лечение кистозно-аденоматозной мальформации легких у детей. *Детская хирургия*. 2017;21(1):23-27 [Mashkov A.S., Shcherbina V.I., Stashuk G.A., Slesarev V.V., Gaganov L.E., Druzyk E.Z., Vinokurova E.N. Diagnostics and treatment of cystic adenomatous lung malformation in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2017;21(1):23-27 (in Russ.)]. DOI: 10.18821/1560-9510-2017-21-1-23-27.
- Cruz-Martinez R., Martinez-Rodriguez M., Bermúdez-Rojas M., Magana-Abarca C., Rojas-Macedo A., Alcocer-Alcocer M. Fetal surgery by full laser ablation of the feeding artery for cystic lung lesions with systemic arterial blood supply (hybrid lung lesions). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):744-750. DOI: 10.1002/uog.16011.
- Cruz-Martinez R., Nieto-Castro B., Martinez-Rodriguez M., Narváez-Domínguez V.E., Gámez-Varela A.K., Sniezhkin P., Rojas-Macedo A., Alcocer-Alcocer M. Pulmonary outcome of children with bronchopulmonary sequestration treated prenatally by laser ablation of the feeding artery: a prospective two-year follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(1):359. DOI:10.1002/uog.17092.
- David M., Lamas-Pinheiro R., Henriques-Coelho T. Prenatal and Postnatal Management of Congenital Pulmonary Airway Malformation. *Neonatology*. 2016;110(2):101-115. DOI: 10.1159/000440894.
- Durell J., Lakhoo K. Updates in: congenital lung lesions. *Journal of Pediatric Surgical Specialties*. 2016;10(3):20-25.
- Durell J., Lakhoo K. Congenital cystic lesions of the lung. *Early Hum Dev*. 2014;90(12):935-939. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2014.09.014.
- Edmonds K., Lees C., Bourne T. *Dewhurst's Textbook of Obstetrics & Gynaecology*. Oxford: John Wiley & Sons, 2018. 1088 p.
- Fan D., Xia Q., Wu S., Liu L., Yu Z., Wang W., Wu S., Guo X., Liu Z. Prevalence of prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformation among fetuses in China. *Oncotarget*. 2017;8(45):79587-79593. DOI: 10.18632/oncotarget.18579.
- Franko J., Bell K., Pezzi C.M. Intraabdominal pulmonary sequestration. *Curr Surg*. 2006;63(1):35-38. DOI: 10.1016/j.cursur.2005.04.004.
- Gottschalk I., Strizek B., Mallmann M.R., Müller A., Geipel A., Gembruch U., Klaritsch P., Csapo B., Berg C. Outcome of bronchopulmonary sequestration with massive pleural effusion after intrafetal vascular laser ablation. *Fetal Diagn Ther*. 2018;44(2):149-155. DOI: 10.1159/000479793.
- Lanzoni M., Morris J., Loane M., Garne E., Kinsner-Ovaskainen A. *JRC-EUROCAT Report on Statistical Monitoring of Congenital Anomalies (2006-2015)*. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2017. 88 p.
- Mallmann M.R., Geipel A., Bludau M., Matil K., Gottschalk I., Hoopmann M., Uller A.M., Bachour H., Heydweiller A., Gembruch U., Berg C. Bronchopulmonary sequestration with massive pleural effusion: pleuroamniotic shunting vs intrafetal vascular laser ablation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(4):441-446. DOI: 10.1002/uog.13304.
- Mallmann M.R., Graham V., Rösing B., Gottschalk I., Müller A., Gembruch U., Geipel A., Berg C. Thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax: predictors of intrauterine course and postnatal outcomes. *Fetal Diagn Ther*. 2017;41(1):58-65. DOI: 10.1159/000446110.
- Neito-Zermeno J., Malagon-Salszar P., Medina-Noyola C., Rebolledo-Fernandez C. Fetal laser surgery prevents fetal death and avoids the need for neonatal sequestrectomy in cases with bronchopulmonary sequestration. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(5):627-628. DOI: 10.1002/uog.14921.
- Peranteau W.H., Adzick N.S., Boelig M.M., Flake A.W., Hedrick H.L., Howell L.J., Moldenhauer J.S., Khalek N., Martinez-Poyer J., Johnson M.P. Thoracoamniotic shunt for the management of fetal lung lesions and pleural effusions: a single-institution review and predictors of survival in 75 cases. *J Pediatr Surg*. 2015;50(2):301-305. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.
- Stocker L.J., Wellesley D.G., Stanton M.P., Parasuraman R., Howe D.T. The increasing incidence of foetal echogenic congenital lung malformations: an observational study. *Prenat Diagn*. 2015;35(2):148-153. DOI: 10.1002/pd.4507.
- Sugibayashi R., Ozawa K., Wada S., Sago H. The prenatal diagnosis and outcomes of fetal lung cystic lesions: 100 cases at a single center. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(1):248. DOI: 10.1002/uog.18285.

Поступила в редакцию 13.08.2019

Подписана в печать 20.12.2019

Для цитирования: Бежин А.И., Литвиненко И.В., Шомротов Н.Н., Фисюк А.А. Фетальная хирургия пороков развития дыхательной системы (врожденной кистозно-аденоматозной мальформации легкого и бронхолегочного секвестра, осложненных массивным плевральным выпотом): обзорная статья. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;4(4):64-71. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/08

**FETAL SURGERY OF PULMONARY MALFORMATIONS
(CONGENITAL PULMONARY AIRWAY MALFORMATION AND BRONCHOPULMONARY
SEQUESTRATION COMPLICATED BY MASSIVE PLEURAL EFFUSION):
REVIEW ARTICLE**

© Bezhin A.I., Litvinenko I.V., Shomrotov N.N., Fisyuk A.A.

Kursk State Medical University (KSMU)

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

Congenital malformations of the respiratory system are rare non-chromosomal pathology (4.01-4.15%). But, despite it, the questions of fetal surgery of these anomalies remain relevant, because, firstly, they are often combined with other malformations, and secondly, in complicated cases, the death of fetus or newborn can occur. This article describes the structure of lesions, diagnostic problems and intrauterine surgical treatment of congenital pulmonary airway malformation and bronchopulmonary sequestration complicated by massive pleural effusion. Laser ablation of the feeding artery and thoracoamniotic shunting are described in a comparative aspect as the principle, the most common in the world, methods of surgical treatment. Based on different studies, which were described and analysed in this article, laser ablation is recognized as a modern, radical and highly effective method that provides a higher rate of live birth, surviving (about 100% versus to 59-68% during shunting), allows to increase the gestational age (up to 39.1 weeks), and reduces the rate of postnatal surgeries (up to 18.2-20%), as well as the need for intensive care or oxygen support of newborns. Laser ablation in 91.7% of cases completely stops the blood supply to the lung lesion and in almost all described cases leads to its further necrosis and lysis in postnatal period of newborn's life.

Keywords: fetal surgery; congenital lung malformation; bronchopulmonary sequestration; fetal hydrothorax; laser ablation; thoracoamniotic shunting.

Bezhin Alexandr I. – DM, Professor, Head of Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy named after Professor A.D. Myasnikov, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3776-9449. E-mail: abezin@yandex.ru

Litvinenko Irina V. – student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9305-8812. E-mail: irinavladimirovna@litvinenko@gmail.com (correspondence author)

Shomrotov Nusratullo N. – student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-7827-009X. E-mail: shomurodnusrat96@gmail.com

Fisyuk Anna A. – student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6247-9518. E-mail: Annyshka.1997@yandex.ru

CONFLICT OF INTEREST

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

SOURCE OF FINANCING

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

Received 13.08.2019

Accepted 20.12.2019

For citation: Bezhin A.I., Litvinenko I.V., Shomrotov N.N., Fisyuk A.A. Fetal surgery of pulmonary malformations (congenital pulmonary airway malformation and bronchopulmonary sequestration complicated by massive pleural effusion): review article. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(4):64–71. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/08.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БЕСПЛОДИИ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ГЕНЕЗА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

© По Омашарифа Бинти Жамал, Конопля А.А., Медведева И.Н.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

Цель – разработка способов фармакологической коррекции иммунометаболических нарушений при трубно-перитонеальном бесплодии на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса репродуктивной системы.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 96 женщин с 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. Всех женщин поровну разделили на 4 группы в зависимости от способов фармакологического лечения: 1-я группа получала базовую фармакотерапию (БФТ) после эндоскопического операционного вмешательства (антибактериальная, притивогрибковая, витаминотерапия). 2-4-я группы, кроме БФТ, соответственно получали в течение 30 дней гепон, циклоферон или лавомакс.

Результаты. Через 24 часа после лечебно-диагностической лапароскопии на системном и локальном уровне установлено наличие иммунного воспаления, эндотелиальной дисфункции, «окислительного стресса», активация процессов перекисного окисления липидов. БФТ оказалась недостаточно эффективной, после включения в нее гепона нарушенными остались 86,7% лабораторных показателей, а использование циклоферона снизило их число до 71,1%. Наиболее эффективным оказалось включение в БФТ лавомакса, так как измененными остались 60% лабораторных исследованных показателей.

Заключение. Использование гепона, циклоферона и, особенно лавомакса, в БФТ при трубно-перитонеальном бесплодии показало их высокую эффективность в коррекции нарушенных параметров иммунного и метаболического статуса на системном и местном уровне.

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

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

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)

Медведева Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПО, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-4763-5375. E-mail: medirina2011@mail.ru

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) остаются наиболее распространенной патологией, выявляемой у женщин, и являются причиной большого числа репродуктивных нарушений. В России данная патология составляет около 60-65% всех амбулаторных и 30% госпитализированных гинекологических больных. Быстрый старт патологического процесса в реальных условиях встречается достаточно редко. Чаще всего проходит это постепенно, без каких либо клинических проявлений болезни, что в дальнейшем ведет к затяжному воспалительному процессу и хронизации. Бессимптомное течение болезни встречается довольно часто, долгое время оставаясь не диагностированным, что в основном выявляется при эндоскопических диагностических вмешательствах по причине вторичного бесплодия [2, 17].

Перестройка этиологической системы инфекционно-воспалительных болезней женской

системы репродуктивного здоровья, выявленное в последнее десятилетие, говорит о необходимости изменения взглядов и положений на влияние условно-патогенной бактериальной флоры в генезе данной нозологии. Реализация свойств патологического потенциала микрофлоры, а также большинства вирусных агентов происходит при наличии дисбаланса, прежде всего, в звене локального иммунитета макроорганизма. Микробные ассоциации увеличивают патогенные особенности каждого отдельного представителя этой ассоциации, что в свою очередь ведет к повышенной сопротивляемости микроорганизмов внешним факторам, не исключением является и антибактериальная терапия [1, 12, 15].

Считается, что причиной развития трубного бесплодия в 55-85% случаев является несвоевременная терапия ВЗОМТ. Кроме этого, у пациенток данной категории в анамнезе риск развития

внематочной беременности повышается в 7-10 раз. Сейчас патология органов, находящихся в малом тазу у женщин, определяется длительностью и хронизацией данного воспалительного процесса. Это приводит к присоединению к данному воспалительному процессу компонентов иммунной и эндокринной систем. Неотъемлемой частью являет и проявление локальной и общесоматической патологической симптоматики. Чаще всего пусковым механизмом в развитии ВЗОМТ служит воздействие микробного факта, при этом развитие воспалительного процесса, а также его течение и исход определяются не только природой возбудителя, но и состоянием макроорганизма, условиями внешней среды, наличием соматической патологии, в том числе вирусной этиологии, приводящей к длительной персистенции вирусов и, как правило, возникающим на этом фоне иммунных изменений. В генезе всех воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы, особенно хронических заболеваний органов малого таза, имеет место нарушение локальных иммунных механизмов противoinфекционной защиты с протективным действием эндометрия и эндосальпинкса. Все это является триггерным фактором для вовлечения в этот процесс системных механизмов стабилизации иммунного и оксидантного гомеостаза организма [3, 9, 16].

При хроническом воспалительном процессе, протекающим в органах малого таза, наблюдается наибольшая частота образования спаек, вследствие, в том числе, нарушений иммунного статуса, что по своей сути и является причиной вторичного бесплодия. Решение такой проблемы требует чаще всего использования радикальных инвазивных хирургических методик коррекции. Полное восстановление репродуктивной функции женщины после такого лечения, при средней и тяжелой степени воспалительного спаечного процесса варьируется от 15 до 35%. Диагностическая лапароскопия является стандартом диагностики бесплодия трубно-перитонеального генеза, однако наличие в анамнезе хронического инфекционно-воспалительного процесса репродуктивной сферы, само оперативное вмешательство, наличие анестезиологического пособия, антибиотикопрофилактика неблагоприятно влияют на иммунный и метаболический статус, что приводит к недостаточной реабилитации пациенток и требует адекватной постоперационной фармакологической коррекции [4, 13, 14, 18].

Цель исследования – разработка способов фармакологической коррекции иммунометаболических нарушений при трубно-перитонеальном бесплодии на фоне хрониче-

ского инфекционно-воспалительного процесса репродуктивной системы.

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 других форм бесплодия всем пациенткам проводилось базовое клинико-лабораторное обследование, включающее сбор семейного и акушерско-гинекологического анамнеза, инфекционный скрининг (микроскопическое исследование мазков из влагалища, цервикального канала и уретры; ПЦР-диагностика хламидиоза и герпес-вирусной 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.

Критериями включения были определены следующие параметры:

- возраст пациенток 18-40 лет;
- верифицированный диагноз – вторичное бесплодие трубно-перитонеального генеза на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса бактериально-вирусной этиологии, обусловившего иммунные нарушения, требующие фармакологической коррекции;
- наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (хронические воспалительные заболевания органов малого таза, бесплодие в анамнезе, самопроизвольные выкидыши, невынашивание беременности, аборты);
- наличие показаний к использованию медицинских препаратов, используемых при данном исследовании;
- анамнез болезни до 10 лет;
- отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии;
- отрицательные результаты на инфекции, передаваемые половым путем;
- применение первый раз инвазивного метода лечения;
- подписанное согласие на участие.

Критерии исключения:

- общее состояние больного, не позволяющее участвовать в исследовании;
- лица, имеющие в анамнезе оперативное лечение;
- наличие верифицированной специфической инфекции, передаваемой половым путем;
- лица с некомпенсированной соматической патологией, требующей постоянной медикаментозной терапии;
- лица с отягощенным аллергоанамнезом;
- пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании.

Рандомизация строилась по возрасту, сопутствующей патологии, длительности анамнеза заболевания.

Всех женщин разделили на 4 группы по 24 пациентки в каждой в зависимости от способов фармакологического лечения: 1-я группа получала базовую фармакотерапию (БФТ) после эндоскопического операционного вмешательства (антибактериальная – цефотаксим, противогрибковую – метронидазол, витаминотерапия – В₁, В₆). Пациентки 2-4-й групп, кроме БФТ, соответственно получали гепон (в виде раствора для приема внутрь в объеме 10 мг 1 раз в сутки, в течение 30 дней), циклоферон (12,5% раствора для инъекций по 2 мл, внутримышечно, 1 раз в сутки по базовой схеме – на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29-е сутки; курсовая доза – 2,5 г) или лавомакс (в виде таблеток по 125 мг в первые двое суток по 125 мг, затем через 48 ч по 125 мг; курсовая доза – 2,5 г).

Контрольная группа была сформирована в такой же период времени из лиц гинекологически полностью здоровых женщин, приходивших на амбулаторный прием для прохождения ежегодной диспансеризации и составила 38 человек.

Лабораторное обследование осуществляли в течение 24 часов после операции и на 30-е сутки после БФТ. Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в вагинально-цервикальном смыве и в плазме крови малонового диальдегида и ацилгидроперекисей (МДА, АГП), состояние антиоксидантной системы – по общей антиоксидантной активности (ОАА), активности каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), концентрации церулоплазмينا (ЦП). Кроме этого, выявляли уровень стабильных метаболитов оксида азота (СМ_{NO}), неоптерина, С-реактивного белка (CRP). Все определения осуществляли с применением коммерческих наборов для твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

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 M, G, A (IgM, IgG, IgA), секреторного иммуноглобулина A (sIgA) выявляли методом ИФА с использованием наборов ЗАО «Вектор Бест» (Россия), компоненты системы комплемента (C₃, C₄, C₅, C_{5a}) – диагностическим набором ООО «Цитокин» (Россия). Активность C₁-ингибитора (C₁-инг.) определяли хромогенным методом по способности ингибировать C₁-эстеразу. Регистрация осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра «Sunrise», Tecan (Австрия).

Фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов крови после их выделения из крови на градиенте плотности фиколлюрографин (d=1,077) оценивали, определяя общепринятыми методами фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ) и индекс активности фагоцитоза (ИАФ). Активность кислородзависимых 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 клинические, инструментальные и лабораторные исследования, фармакологическую терапию проходили с добровольного 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

В течение суток после лечебно-диагностической лапароскопии у пациенток с вторичным бесплодием трубноперитонеального генеза на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса бактериально-вирусной этиологии в стадии ремиссии на системном уровне (плазма крови) установлено повышение уровня провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-8, IL-18), противовоспалительных (IL-4, IL-10), а также IFN γ и G-CSF цитокинов. Кроме этого, выявлен дисбаланс в содержании

иммуноглобулинов: повышение класса М (IgM) и снижение IgG и IgA. Применение в послеоперационном периоде БФТ позволило на 30-е сутки после ее проведения 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 G-CSF и IL-18) (табл. 1).

Использование гепона в БФТ дополнительно корректирует содержание провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-8, IL-18), IL-4 и IgM, не влияя на уровень остальных исследованных цитокинов и иммуноглобулинов. Применение циклоферона, по сравнению с гепоном, дополнительно нормализует концентрацию IL-1 β , IL-18, IFN γ , корректирует содержание G-CSF и повышает уровень IL-10. По сравнению с циклофероном лавомакс нормализует содержание G-CSF, IgA, в большей степени приближает к значениям контроля концентрацию IL-4 и повышает уровень IL-10 (табл. 1).

Через 24 часа после операции у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием в плазме

крови повышен уровень компонентов комплемента (C₃, C₄, C₅, C_{5a}) и ингибитора системы комплемента (C₁-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). Применение БФТ без и введением в него гепона позволило нормализовать НСТ-сп., в большей степени повысить содержание C₁-инг., приблизить к параметрам нормы, но не до их значений, концентрацию C₃, C₄, C_{5a}, исследованные параметры фагоцитарной активности нейтрофилов, НСТ-ст. и ФРН. Введение в БФТ циклоферона, в отличие от группы пациенток, получавших гепон, нормализует один из показателей фагоцитарной активности нейтрофилов – ФИ и приближает к параметрам контроля исследованные параметры системы комплемента (за исключением C_{5a}). Использование лавомакса по сравнению с предыдущей группой пациенток корректирует дополнительно концентрацию C_{5a} (табл. 2).

Таблица 1

Table 1

Цитокины и иммуноглобулины в плазме крови у пациенток с бесплодием трубно-перитонеального генеза до и после фармакотерапии (M $\pm$ m)

Plasma cytokines and immunoglobulins in patients with infertility of tubal peritoneal genesis before and after pharmacotherapy (M $\pm$ m)

Показатели Indicators	Единицы измерения Units of measuring	1	2	3	4	5	6
		Здоровые Healthy	Больные (бесплодие) Patients (infertility)				
			До БФТ Before BPT	БФТ BPT	БФТ + гепон BPT + Hepon	БФТ + циклоферон BPT + Cycloferon	БФТ + лавомакс BPT + Lavomax
TNF α	пг/мл pg/ml	0.5 $\pm$ 0.07	14.7 $\pm$ 0.4 ^{*1}	5.5 $\pm$ 0.44 ^{*1,2}	4.1 $\pm$ 0.36 ^{*1-3}	4.7 $\pm$ 0.33 ^{*1-3}	4.23 $\pm$ 0.28 ^{*1-3}
IL-1 β		1.9 $\pm$ 0.21	8.3 $\pm$ 0.24 ^{*1}	6.3 $\pm$ 0.53 ^{*1,2}	6.5 $\pm$ 0.4 ^{*1,2}	2.14 $\pm$ 0.11 ^{*2-4}	2.0 $\pm$ 0.12 ^{*2-4}
IL-8		2.0 $\pm$ 1.1	17.3 $\pm$ 0.5 ^{*1}	7.2 $\pm$ 0.4 ^{*1,2}	6.1 $\pm$ 0.3 ^{*1-3}	6.2 $\pm$ 0.5 ^{*1-3}	6.4 $\pm$ 0.5 ^{*1-3}
IL-18		291.4 $\pm$ 32.5	507.9 $\pm$ 23.9 ^{*1}	468.9 $\pm$ 28.4 ^{*1}	401.7 $\pm$ 33.1 ^{*1,2}	300.9 $\pm$ 21.8 ^{*2-4}	284.2 $\pm$ 17.2 ^{*2-4}
IL-4		0.3 $\pm$ 0.02	2.6 $\pm$ 0.13 ^{*1}	6.24 $\pm$ 0.3 ^{*1,2}	5.0 $\pm$ 0.2 ^{*1-3}	4.95 $\pm$ 0.08 ^{*1-3}	3.1 $\pm$ 0.23 ^{*1-5}
IL-10		2.5 $\pm$ 0.16	15.5 $\pm$ 0.36 ^{*1}	26.4 $\pm$ 1.3 ^{*1,2}	28.2 $\pm$ 0.7 ^{*1,2}	22.67 $\pm$ 0.94 ^{*1-4}	32.6 $\pm$ 1.2 ^{*1-5}
IFN γ		9.1 $\pm$ 0.35	20.4 $\pm$ 3.7 ^{*1}	15.9 $\pm$ 1.7 ^{*1,2}	14.9 $\pm$ 1.7 ^{*1,2}	8.37 $\pm$ 0.3 ^{*2,3}	8.5 $\pm$ 0.3 ^{*2,3}
G-CSF		73.6 $\pm$ 1.83	112.5 $\pm$ 11.1 ^{*1}	123.2 $\pm$ 5.9 ^{*1}	109.3 $\pm$ 10.8 ^{*1}	91.4 $\pm$ 2.9 ^{*1-4}	75.5 $\pm$ 4.9 ^{*2-5}
IgM	мг/дл mg/dl	80.8 $\pm$ 4.8	98.7 $\pm$ 3.15 ^{*1}	175.1 $\pm$ 10.2 ^{*1,2}	134.2 $\pm$ 3.9 ^{*1-3}	140.8 $\pm$ 7.4 ^{*1-3}	135.3 $\pm$ 3.9 ^{*1-3,5}
IgG		1284.6 $\pm$ 39.2	1141.8 $\pm$ 16.2 ^{*1}	1383.2 $\pm$ 47.5 ^{*2}	1348.1 $\pm$ 31.6 ^{*1,2}	1385.2 $\pm$ 36.9 ^{*1,2}	1311.2 $\pm$ 25.9 ^{*1,2}
IgA		4.9 $\pm$ 0.8	2.1 $\pm$ 0.12 ^{*1}	3.4 $\pm$ 0.2 ^{*1,2}	3.42 $\pm$ 0.17 ^{*1,2}	3.5 $\pm$ 0.2 ^{*1,2}	4.8 $\pm$ 0.3 ^{*2-5}

Примечание: на этой и последующих таблицах звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических (p<0,05); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

Note: in this and subsequent tables, an asterisk indicates significant differences in arithmetic mean values (p<0.05); the numbers next to the asterisk - in relation to the indicators of which group these differences are given; BPT – basic pharmacotherapy.

Таблица 2

Table 2

Система комплемента и функционально-метаболическая активность нейтрофилов крови у пациенток с бесплодием трубно-перитонеального генеза до и после фармакотерапии (M±m)

The complement system and functional and metabolic activity of blood neutrophils in patients with infertility of tubal peritoneal genesis before and after pharmacotherapy (M±m)

Показатели Indicators	Единицы измерения Units of measuring	1	2	3	4	5	6
		Здоровые Healthy	Больные (бесплодие) Patients (infertility)				
			До БФТ Before BPT	БФТ BPT	БФТ + гепон BPT + Hepon	БФТ + циклоферон BPT + Cycloferon	БФТ + лавомакс BPT + Lavomax
C ₃	мг/дл	90.3±3.4	198.45±3.8 ^{*1}	146.3±4.3 ^{*1,2}	135.0±7.0 ^{*1,2}	122.9±3.4 ^{*1-4}	115.9±7.1 ^{*1-4}
C ₄	mg/dl	25.1±4.7	71.3±5.5 ^{*1}	60.2±3.9 ^{*1,2}	58.1±4.4 ^{*1,2}	40.2±4.4 ^{*1-4}	34.5±3.9 ^{*1-4}
C ₅	нг/мл	8.3±0.9	17.12±1.9 ^{*1}	15.3±2.4 ^{*1}	14.4±3.3 ^{*1}	10.9±2.1 ^{*1-3}	9.8±1.2 ^{*1-3}
C _{5a}		4.0±0.6	11.6±1.1 ^{*1}	8.95±1.34 ^{*1,2}	9.1±2.2 ^{*1,2}	8.8±1.8 ^{*1,2}	5.9±1.0 ^{*1-5}
C ₁ -инг. C ₁ -inh.		220.1±12.3	345.3±17.9 ^{*1}	490.1±34.2 ^{*1,2}	500.4±48.9 ^{*1,2}	689.7±56.1 ^{*1-4}	709.3±66.1 ^{*1-4}
ФИ PI	абс. abs.	76.4±4.1	57.7±2.9 ^{*1}	64.1±3.0 ^{*1,2}	65.3±3.7 ^{*1,2}	71.8±2.5 ^{*2,3}	77.0±5.2 ^{*2-4}
ФЧ PN	%	5.9±0.4	4.1±0.3 ^{*1}	4.9±0.3 ^{*1,2}	4.8±0.23 ^{*1,2}	4.7±0.2 ^{*1,2}	4.62±0.23 ^{*1,2}
ИАФ PAI	–	4.5±0.3	2.45±0.2 ^{*1}	3.0±0.22 ^{*1,2}	3.13±0.14 ^{*1,2}	3.4±0.17 ^{*1,2}	3.56±0.12 ^{*1-3}
НСТ-сп. NBT-sp	%	7.8±0.6	10.2±0.5 ^{*1}	8.9±0.4 ^{*2}	8.1±0.62 ^{*2}	7.9±0.6 ^{*2}	7.6±0.6 ^{*2}
НСТ-ст. NBT-st		21.4±1.7	31.6±2.2 ^{*1}	26.0±1.2 ^{*1,2}	27.0±1.3 ^{*1,2}	25.9±1.3 ^{*1,2}	26.4±1.1 ^{*1,2}
ФРН FRN		13.6±1.1	21.4±1.6 ^{*1}	17.1±1.4 ^{*1,2}	18.9±1.0 ^{*1,2}	18.0±1.2 ^{*1,2}	18.8±1.3 ^{*1,2}

Примечания: C₃, C₄, C₅, C_{5a} – компоненты системы комплемента; C₁-инг. – C₁-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.

Notes: C₃, C₄, C₅, C_{5a} – components of the complement system; C₁-inh. – C₁-inhibitor of the complement system; PI – phagocytic index; PN – phagocytic number; PAI – phagocytosis activity index; NBT-test – is the reduction reaction of nitroblue tetrazolium: spontaneous (NBT-sp) and stimulated (NBT-st); FRN – functional reserve of neutrophils.

Через 24 часа после лечебно-диагностической лапароскопии у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на системном уровне в плазме крови повышены параметры ПОЛ (содержание МДА и АГП), маркеры воспаления (неоптерин и CRP), стабильные метаболиты оксида азота и снижены факторы антиоксидантной защиты (активность СОД, ОАА и концентрация ЦП) при повышении активности каталазы.

Применение БФТ позволило скорректировать (приблизить к значениям доноров, но не до их уровня) концентрацию продуктов ПОЛ, ЦП, CRP, CM_{NO}, активность СОД, ОАА, оставив без изменения уровень неоптерина и повысив еще в большей степени активность каталазы. Использование в БФТ гепона позволило нормализовать

содержание МДА, активность СОД, корректировать в большей мере уровень АГП, неоптерина, CM_{NO}. По сравнению с гепоном циклоферон нормализует концентрацию ЦП, в большей мере приближает к значениям доноров уровень АГП, неоптерина и повышает активность каталазы. Лавомакс в дополнение к циклоферону нормализует содержание АГП и CRP (табл. 3).

На местном уровне (вагинально-цервикальный смыв) у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием из параметров иммунного статуса повышен уровень провоспалительных цитокинов (TNFα и IL-8), sIgA, МДА, АГП и CM_{NO}, снижены маркеры антиоксидантной защиты (ОАА и активность каталазы), концентрация противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10), выявлена активация

Таблица 3
Table 3Метаболические нарушения на системном уровне у пациенток с бесплодием
трубно-перитонеального генеза до и после фармакотерапии (M±m)

Systemic metabolic disorders in patients with infertility of tubal peritoneal genesis before and after pharmacotherapy (M±m)

Показатели Indicators	Единицы измерения Units of measuring	1	2	3	4	5	6
		Здоровые Healthy	Больные (бесплодие) Patients (infertility)				
			До БФТ Before BPT	БФТ BPT	БФТ + гепон BPT + Hepon	БФТ + циклоферон BPT + Cycloferon	БФТ + лавомакс BPT + Lavomax
МДА MDA	мкмоль/л	2.41±0.12	4.8±0.1 ^{*1}	3.0±0.04 ^{*1,2}	2.3±0.07 ^{*2,3}	2.4±0.05 ^{*2,3}	2.3±0.1 ^{*2,3}
СМ _{NO} SM _{NO}	μmol/L	1.5±0.2	4.8±0.2 ^{*1}	3.9±0.1 ^{*1,2}	2.3±0.12 ^{*1-3}	2.4±0.14 ^{*1-3}	2.1±0.13 ^{*1-3}
АГП AHP	усл. ед. st. units	0.28±0.03	1.17±0.04 ^{*1}	0.72±0.03 ^{*1,2}	0.6±0.04 ^{*1-3}	0.51±0.03 ^{*1-4}	0.3±0.04 ^{*2-5}
ОАА TAA	%	48.2±4.2	36.2±0.22 ^{*1}	38.52±0.5 ^{*1,2}	39.1±0.5 ^{*1,2}	38.9±0.5 ^{*1,2}	38.2±0.4 ^{*1,2}
СОД SOD	усл. ед./мл st. units/ml	20.4±0.9	16.2±0.3 ^{*1}	18.2±0.4 ^{*1,2}	20.9±0.7 ^{*2,3}	21.3±0.6 ^{*2,3}	20.4±0.6 ^{*2,3}
Каталаза Catalase	кат/л cat/L	12.5±0.42	16.88±0.2 ^{*1}	19.59±0.6 ^{*1,2}	20.4±0.7 ^{*1,2}	23.4±0.9 ^{*1-4}	24.7±0.63 ^{*1-4}
ЦП CP	мг/дл	58.9±4.0	42.7±3.1 ^{*1}	49.0±2.5 ^{*1,2}	51.4±1.9 ^{*1,2}	55.2±2.7 ^{*2,3}	59.1±3.8 ^{*2,3}
СРБ CRP	мг/дл mg/dl	2.4±0.3	9.1±0.43 ^{*1}	3.9±0.4 ^{*1,2}	3.4±0.11 ^{*1,2}	3.2±0.3 ^{*1,2}	2.5±0.13 ^{*2-4}
Неоптерин Neopterin	пг/дл pg/dl	6.02±0.15	11.71±0.25 ^{*1}	10.13±0.3 ^{*1}	9.4±0.4 ^{*1-3}	7.04±0.12 ^{*1-4}	6.5±0.2 ^{*1-4}

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

Notes: MDA – malondialdehyde; AHP – acylhydroperoxides; TAA – total antioxidant activity; SOD – superoxide dismutase; CP – ceruloplasmin; CRP – C-reactive protein; SM_{NO} – stable metabolites of nitric oxide.

системы комплемента (повышено содержание С₃ и С₄ компонентов комплемента со снижением С₁-инг.). Применение БФТ позволило нормализовать ОАА и активность каталазы, корректировать содержание про- и противовоспалительных цитокинов, С₃-компонента комплемента, sIgA, показатели ПОЛ. Включение в БФТ гепона нормализовало уровень sIgA, приблизило к показателям доноров, но не до их значений, концентрацию IL-8, IL-10, С₄-компонента комплемента, МДА, СМ_{NO} и в большей степени повысило активность каталазы и содержание IL-4. В дополнение к гепону использование циклоферона нормализует концентрацию IL-10, С₃-компонента комплемента, АГП и корректирует уровень МДА и С₁-инг. системы комплемента. Лавомакс, по сравнению с циклофероном, дополнительно нормализует содержание МДА, приближает в большей мере к контролю уровень TNFα, IL-8, С₄-компонента, С₁-инг. системы

комплемента и в большей степени повышает концентрацию IL-4 (табл. 4).

При количественном сравнении нарушенных лабораторных иммунометаболических параметров установлено, что при бесплодии трубно-перитонеального генеза до начала оперативного вмешательства были измененными от значений нормы 97,8% исследованных иммунометаболических показателей на системном (плазма крови) и локальном (цервикально-влагалищный смыв) уровне, при этом выявлено, что I степень нарушений имели 22,2%, а II и III соответственно 24,4% и 51,1%. Следует отметить, что со II-III степенью нарушенных лабораторных параметров, требующих проведения обязательной профильной коррекции [5, 7, 11] оказалось 75,5%. После операции и БФТ измененными оказалось 93,3% параметров иммунометаболического статуса, по степеням

Иммунометаболические нарушения на локальном уровне у пациенток с бесплодием
трубно-перитонеального генеза до и после фармакотерапии (M±m)

Immunometabolic disorders at the local level in patients with infertility of tubal peritoneal genesis
before and after pharmacotherapy (M±m)

Показатели Indicators	Единицы измерения Units of measuring	1	2	3	4	5	6
		Здоровые Healthy	Больные (бесплодие) Patients (infertility)				
			До БФТ Before BPT	БФТ BPT	БФТ + гепон BPT + Hepon	БФТ + цик- лоферон BPT + Cycloferon	БФТ + ла- вомакс BPT + Lavomax
TNFα	пг/мл pg/ml	0.12±0.01	0.66±0.03 ^{*1}	0.35±0.03 ^{*1,2}	0.32±0.03 ^{*1,2}	0.33±0.02 ^{*1,2}	0.27±0.02 ^{*1-3}
IL-8		0.2±0.01	1.02±0.08 ^{*1}	0.51±0.04 ^{*1,2}	0.43±0.03 ^{*1-3}	0.41±0.04 ^{*1-3}	0.31±0.04 ^{*1-5}
IL-4		1.1±0.03	0.54±0.03 ^{*1}	0.68±0.04 ^{*1,2}	1.55±0.1 ^{*1-3}	1.43±0.07 ^{*1-3}	2.3±0.07 ^{*1-5}
IL-10		0.9±0.01	0.31±0.01 ^{*1}	0.55±0.05 ^{*1,2}	0.73±0.03 ^{*1-3}	0.85±0.06 ^{*2-4}	0.9±0.05 ^{*2-4}
Неоптерин Neopterin	мг/дл mg/dL	0.27±0.03	0.28±0.07	0.26±0.05	0.21±0.02	0.25±0.04	0.22±0.04
C ₃		4.1±0.42	11.6±0.7 ^{*1}	6.1±0.6 ^{*1,2}	5.7±0.45 ^{*1,2}	4.24±0.4 ^{*2-4}	4.18±0.45 ^{*2-4}
C ₄		2.2±0.1	8.8±0.4 ^{*1}	8.1±0.3 ^{*1}	6.1±0.31 ^{*1-3}	5.74±0.3 ^{*1-3}	3.84±0.17 ^{*1-4}
C ₁ -инг. C ₁ -inh.	нг/мл ng/ml	186.3±10.8	90.3±7.1 ^{*1}	84.5±8.5 ^{*1}	89.3±9.2 ^{*1}	100.5±11.9 ^{*1-4}	155.2±11.8 ^{*1-5}
sIgA	мг/л mg/L	46.9±1.1	39.8±1.4 ^{*1}	42.8±1.3 ^{*1,2}	47.7±2.5 ^{*2,3}	42.35±3.3 ^{*2,3}	44.6±3.8 ^{*2,3}
МДА MDA	мкмоль/л μmol/L	0.66±0.04	1.13±0.03 ^{*1}	1.04±0.04 ^{*1,2}	0.89±0.02 ^{*1-3}	0.77±0.03 ^{*1-4}	0.61±0.02 ^{*2-5}
СМ _{NO}		2.04±0.15	4.31±0.12 ^{*1}	4.08±0.17 ^{*1}	3.3±0.1 ^{*1-3}	3.2±0.08 ^{*1-3}	3.1±0.12 ^{*1-3}
АГП AHP	усл. ед. st. units	0.07±0.02	0.22±0.03 ^{*1}	0.14±0.03 ^{*1,2}	0.12±0.02 ^{*1,2}	0.09±0.01 ^{*2,3}	0.08±0.02 ^{*2,3}
ОАА GAA	%	21.8±0.85	18.3±0.46 ^{*1}	20.6±1.2 ^{*2}	20.9±1.3 ^{*2}	21.4±1.5 ^{*2}	22.7±1.8 ^{*2}
Каталаза Catalase	кат/л cat/L	7.2±0.35	6.4±0.4 ^{*1}	7.8±0.3 ^{*2}	9.8±0.81 ^{*1-3}	10.5±1.2 ^{*1-3}	12.7±1.8 ^{*1-3}

Примечание: МДА – малоновый диальдегид; АГП – ацилгидроперекиси; ОАА – общая антиокислительная активность; СОД – супероксиддисмутаза; ЦП – церулоплазмин; СРБ – С-реактивный белок; СМ_{NO} – стабильные метаболиты оксида азота, C₃, C₄ – компоненты системы комплемента; C₁-инг. – C₁-ингибитор системы комплемента.

Notes: MDA – malondialdehyde; AHP – acylhydroperoxides; TAA – total antioxidant activity; SOD – superoxide dismutase; CP – ceruloplasmin; CRP – C-reactive protein; SM_{NO} – stable metabolites of nitric oxide, C₃, C₄ – components of the complement system; C₁-inh. – C₁-inhibitor of the complement system.

а соответственно I, II и III степень нарушений имели 22,2%, 20% и 44,4%. После включения в БФТ гепона нарушенными осталось 86,7% показателей (соответственно I, II и III степень нарушений была у 17,8%, 33,3% и 33,3%). Использование циклоферона снизило число нарушенных лабораторных параметров до 71,1%, соответственно количество нарушений от I до III снизилось до 26,7, 15,6 и 26,7%. Наиболее эффективным оказалось включение в базовое лечение лавомакса, так как нарушенными были 60% лабораторных показателей, а I, II и III степень нарушений имели соответственно 17,8%, 13,3% и 24,4% параметров на системном и местном уровне (табл. 5). Полученные в результате ис-

следования данные говорят о том, что проводимая в послеоперационном периоде БФТ у пациенток с бесплодием трубно-перитонеального генеза на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса бактериально-вирусной этиологии в стадии ремиссии не оказывает соразмерного корректирующего действия на измененные параметры метаболического и иммунного статуса, что объясняет важность применения в послеоперационном периоде у данной группы пациентов средств с иммуномодулирующими, противовирусными и антибактериальными эффектами.

Использование гепона, циклоферона и, особенно, лавомакса в БФТ при трубно-

Таблица 5
Table 5

Сравнительная эффективность гепона, циклоферона и лавомакса
в коррекции иммунометаболических нарушений при бесплодии трубно-перитонеального генеза
Comparative effectiveness of Hepon, Cycloferon and Lavomax
in the correction of immunometabolic infertility disorders of tubal peritoneal genesis

Проведенное лечение Treatment	Измененные показатели от значений здоровых доноров Modified indicators from the healthy donors values		Измененные показатели по степени расстройств Modified indicators according to the degree of disorders					
			I		II		III	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
До лечения Before pharmacotherapy	44	97.8	10	22.2	11	24.4	23	51.1
БФТ BPT	42	93.3	10	22.2	9	20	20	44.4
БФТ и гепон BPT + Hepon	39	86.7	8	17.8	15	33.3	15	33.3
БФТ и циклоферон BPT + Cycloferon	32	71.1	12	26.7	7	15.6	12	26.7
БФТ и лавомакс BPT + Lavomax	27	60	8	17.8	6	13.3	11	24.4

перитонеальном бесплодии показало их высокую эффективность в коррекции нарушенных параметров иммунного и метаболического статуса на системном и местном уровне.

В основе действия гепона лежит способность вызывать продукцию α - и β -интерферонов, мобилизацию и активацию макрофагов, ограничение выработки провоспалительных цитокинов, стимуляцию выработки антител к различным антигенам инфекционной природы, повышение резистентности в отношении инфекций, вызванных вирусами, бактериями и грибами. Циклоферон индуцирует выход интерферона в тканях, а затем в органах, содержащих лимфоидные элементы (селезенка, печень, легкие) с широким спектром биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной), запускает Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, активирует стволовые клетки костного мозга, стимулируя образование гранулоцитов. Лавомаксу присуще иммуномодулирующее и противовирусное воздействие, а также эффект, активирующий стволовые клетки костного мозга, что в последующем усиливает антителообразование. Особенностью его также является индукция создания интерферона всех типов. Главными поставщиками интерферона в ответ на его введение являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты [6, 10].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено Региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете (протокол заседания № 4 от 8 апреля 2019 года).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.)].
2. 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: pathoge-

- netic aspects, diagnosis, clinic, treatment (review). *Gynecology*. 2018; 20(3):12-15 (in Russ.)). DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.12-15.
3. Волчегорский И.А., Правдин Е.В., Узлова Т.В. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на аффективные расстройства при обострении хронических воспалительных заболеваний матки и придатков. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012; 75(11):22-27 [Volchegorskiy I.A., Pravdin E.V., Uzlova T.V. Effect of derivatives of 3-oxypyridine and succinic acid on affective disorders in exacerbation of chronic inflammatory diseases of the uterus and appendages. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012; 75(11):22-27 (in Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2012-75-11-22-27.
 4. Жеребятёва 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., Makhalova 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.)].
 5. Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И., Земскова В.А., Кузнецов А.Н. *Неортодоксальная иммунология*. Москва: «Триада-Х», 2013. 223 с. [Zemskov A.M., Zemskov V.M., Zoloyedov V.I., Zemskova V.A., Kuznetsov A.N. *Unorthodox immunology*. Moscow: «Triada-X», 2013. 223 p. (in Russ.)].
 6. Земсков А.М., Земсков В.М., Черешнев В.А., Болотских В.И. *Справочник иммуотропных лекарственных средств и воздействий. Энциклопедия иммунологии в пяти томах*. Том 2. Под редакцией Земскова А.М., Земскова В.М., Черешнева В.А. Москва: «Триада-Х», 2013. 403 с. [Zemskov A.M., Zemskov V.M., Chereshev V.A., Bolotskikh V.I. *Handbook of immunotropic drugs and effects. Encyclopedia of immunology in five volumes*. Vol. 2. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Chereshev V.A., editors. Moscow: «Triada-X», 2013. 403 p. (in Russ.)].
 7. Земсков А.М., Земсков В.М., Черешнев В.А., Решетников С.С., Галимзянов Х.М., Земскова В.А. *Руководство по клинической иммунологии для практических врачей*. Москва: «Триада-Х», 2011. 288 с. [Zemskov A.M., Zemskov V.M., Chereshev V.A., Reshetnikov S.S., Galimzyanov Kh.M., Zemskova V.A. *Guide to clinical immunology for practitioners*. Moscow: «Triada-X», 2011. 288 p. (in Russ.)].
 8. Зинкин В.Ю., Годков В.Г. Способ оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; 2; 27-31 [Zinkin V.YU., Godkov B.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. *Meditsinskaya 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. Летяева О.И., Долгушин И.И. Клинико-микробиологическое обоснование комплексной терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта негемококковой этиологии у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2013; 6:60-64 [Letyaeva O.I., Dolgushin I.I. Clinical and microbiological rationale for combination therapy for nongonococcal inflammatory diseases of the urogenital tract in reproductive-aged women. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 6:60-64 (in Russ.)].
 13. 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.)].
 14. 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.)].

15. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Пути повышения терапии микст-инфекций гениталий у женщин репродуктивного возраста. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2012; 17(3-4):75-78 [Perlamutrov Yu.N., Chernova N.I. Approaches to Improving the Efficiency of Genital Mixed Infections Therapy in Women of Reproductive Age. *Mediko-sotsial'nyye problemy sem'i*. 2012; 17(3-4):75-78 (in Russ.)].
16. 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.)].
17. 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.)].
18. 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.)].

Поступила в редакцию 03.09.2019

Подписана в печать 20.12.2019

Для цитирования: По Омашарифа Бинти Жамал, Конопля А.А., Медведева И.Н. Фармакологическая коррекция иммуно-метаболических нарушений при бесплодии трубно-перитонеального генеза на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса репродуктивной сферы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; (4):72–82. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/09.

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF IMMUNOMETABOLIC DISORDERS IN INFERTILITY OF TUBAL PERITONEAL GENESIS AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC INFECTIONS AND INFLAMMATORY PROCESS OF THE REPRODUCTIVE SPHERE

© Poh Omasyarif Binti Jamal, Konoplya A.A., Medvedeva I.N.

Kursk State Medical University (KSMU)

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

Objective. To develop the methods for pharmacological correction of immunometabolic disorders in tubal peritoneal infertility against the background of chronic infections and inflammatory process of the reproductive system.

Materials and methods. 96 women were under observation with a confirmed diagnosis of secondary infertility of tubal peritoneal genesis against the background of chronic infections and inflammatory process of bacterial-viral etiology in remission. The parameters of the immune status, the intensity of lipid peroxidation processes and the state of the antioxidant system were revealed in the peripheral blood and cervical-vaginal washout. All women were equally divided into 4 groups depending on the pharmacological treatment methods: the 1st group received basic pharmacotherapy (BFT) after endoscopic surgery (antibacterial, antifungal, vitamin therapy). The 2nd-4th group, in addition to BFT, respectively received Hepon, Cycloferon or Lavomax within 30 days.

Results. Within 24 hours following the diagnostic and treatment laparoscopy the endothelial dysfunction, «oxidative stress», and activation of lipid peroxidation processes were established at the systemic and local levels. BFT was not effective enough, after Hepon was administered 86.7% of laboratory parameters remained impaired, and the use of Cycloferon reduced their number to 71.1%. The most effective was the inclusion of Lavomax in BFT, since 60% of the laboratory parameters studied remained unchanged.

Conclusion. Administration of Hepon, Cycloferon, and especially Lavomax while conducting BFT for tubal peritoneal infertility has shown their high efficiency in the correction of impaired parameters of the immune and metabolic status at the systemic and local levels.

Keywords: infertility of tubal peritoneal genesis; immunometabolic disorders; pharmacological correction.

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

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)

Medvedeva Irina N. – PhD in Medicine, Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology of Post-Graduate Faculty, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4763-5375. E-mail: medirina2011@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 under the Kursk State Medical University (the protocol of the meeting N 4 of April, 8, 2019).

Received 03.09.2019

Accepted 20.12.2019

For citation: Poh Omasyarifa Binti Jamal, Konoplya A.A., Medvedeva I.N. Pharmacological correction of immunometabolic disorders in infertility of tubal peritoneal genesis against the background of chronic infections and inflammatory process of the reproductive sphere. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; (4):72–82. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/09.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ N-КОНЦЕВЫХ АНАЛОГОВ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА У КРЫС

© Додонова С.А.¹, Бобынцев И.И.¹, Белых А.Е.¹, Анфилова М.Г.¹,
Андреева Л.А.², Мясоедов Н.Ф.²

¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

² Институт молекулярной генетики Российской академии наук (ИМГ РАН)

Россия, 123182, Москва, площадь академика И.В. Курчатова, д. 2

Цель исследования: изучение влияния АКТГ₆₋₉-PGR на уровень депрессивности у крыс в тесте принудительного плавания в сравнении с АКТГ₄₋₇-PGR.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 90 половозрелых крысах-самцах Вистар массой 250-300 г. Животные были разделены на 9 групп (8 опытных и 1 контрольная) по 10 особей в каждой. В работе применяли физиологический раствор 0,9% натрия хлорида, пептиды АКТГ₆₋₉-PGR и АКТГ₄₋₇-PGR, синтезированные в Институте молекулярной генетики РАН. Пептиды вводили однократно внутрибрюшинно за 15 мин до начала тестирования: АКТГ₆₋₉-PGR в дозах 0,5; 5; 50; 150 и 450 мкг/кг, АКТГ₄₋₇-PGR в дозах 50; 150 и 450 мкг/кг. Депрессивное поведение крыс оценивали с использованием теста принудительного плавания без отягощения.

Результаты. Внутрибрюшинное введение АКТГ₆₋₉-PGR в дозе 450 мкг/кг способствует уменьшению времени иммобилизации животных и пассивного плавания, а также увеличению длительности их активного плавания, что свидетельствует о наличии антидепрессивного действия пептида. При этом АКТГ₄₋₇-PGR во всех использованных дозах не оказывал существенного влияния на исследуемые показатели поведенческой активности, а его эффекты ограничивались лишь увеличением времени пассивного плавания.

Заключение. Таким образом, установлено, что АКТГ₆₋₉-PGR, в отличие от АКТГ₄₋₇-PGR, способен обладать антидепрессивным эффектом.

Ключевые слова: регуляторные пептиды; АКТГ; депрессия; принудительное плавание; крысы.

Додонова Светлана Александровна – ассистент кафедры патофизиологии, мл. науч. сотрудник НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8491-3082. E-mail: dodonovaveta@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Бобынцев Игорь Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии, директор НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru

Белых Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, ст. науч. сотрудник НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-9766-2104. E-mail: a.e.belykh@gmail.com

Анфилова Марина Геннадьевна – студентка, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-8499-1766. E-mail: anfilovamarina@yandex.ru

Андреева Людмила Александровна – канд. хим. наук, рук. сектора регуляторных пептидов отдела химии физиологически активных веществ, ИМГ РАН, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-3927-8590. E-mail: landr@img.ras.ru

Мясоедов Николай Федорович – д-р хим. наук, профессор, академик РАН, зав. отделом химии физиологически активных веществ, ИМГ РАН, г. Москва. ORCID iD: 0000-0003-1294-102X. E-mail: nfm@img.ras.ru

В настоящее время одними из наиболее интенсивно изучаемых регуляторных пептидов являются меланокортины, к которым относятся меланоцитстимулирующие гормоны (α -, β -, γ -МСГ), аденокортикотропный гормон (АКТГ), а также их фрагменты и синтетические аналоги [2, 3, 13]. Данные пептиды обладают широким спектром биологической активности: улучшают регенерацию в нервно-мышечной системе, влияют на иммунную, нервную, сердечно-сосудистую системы, оказывают противовоспалительное и жаропонижающее действие и т.д. [3, 8, 13]. Для N-концевых фрагментов АКТГ также характерна плейотропность физиологических и фармакологических эффектов, которая проявляется в их влиянии на процессы формирования боли, памяти, внимания, тревожности, восстановления нервной ткани при гипоксическом повреждении [2, 13]. При этом N-концевые

фрагменты АКТГ лишены гормональной активности [2, 13].

Известно, что последовательность His-Phe-Arg-Trp, соответствующая фрагменту АКТГ₆₋₉, является активным центром молекулы АКТГ, необходимым для связывания со всеми видами меланокортиновых рецепторов [10, 11, 17]. Модификация данного фрагмента путем присоединения к С-концу последовательности трипептида Pro-Gly-Pro (АКТГ₆₋₉-PGR) с целью повышения устойчивости к действию карбокси-пептидаз также оказывает нейротропное действие [2]. Также показано, что структурно близкий ему синтетический фрагмент АКТГ₄₋₇-PGR (активная субстанция фармакологического препарата семакс) обладает ноотропной, анксиолитической, нейротрофической и анальгетической активностями [13]. При этом необходимо отметить, что многие компоненты меланокортино-

вой системы вовлечены в регуляцию эмоционального состояния и реакции организма на стрессогенные воздействия [3, 14].

Учитывая наличие широкого спектра нейротропных эффектов у меланокортинов, их фрагментов и синтетических аналогов, а также перспективы их дальнейшего фармакологического применения для коррекции различных патологических состояний, представляется целесообразным изучение влияния АКТГ₆₋₉-PGP на депрессивное поведение животных.

Целью данной работы являлось изучение влияния АКТГ₆₋₉-PGP на уровень депрессивности у крыс в тесте принудительного плавания в сравнении с АКТГ₄₋₇-PGP.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 90 половозрелых крысах-самцах Вистар массой 250-300 г (возраст 5-6 мес.), полученных из питомника лабораторных животных Филиала Института биоорганической химии РАН (г. Пущино). Животные содержались в клетках по 10 особей в стандартных условиях вивария (в качестве подстилки использовали стерильные древесные опилки) и получали стандартный гранулированный корм и водопроводную очищенную воду в свободном доступе при 12-часовом световом режиме (12 часов – свет, 12 часов – темнота) и контролируемой температуре (22±2°C). Исследования проводили в промежуток времени с 9 до 15 часов. С целью предотвращения стрессорной реакции на взятие в руки экспериментатора животных ежедневно подвергали процедуре хэндлинга.

Депрессивное поведение крыс оценивали с использованием теста принудительного плавания без отягощения.

Животные были разделены на групп 9 групп (8 опытных и 1 контрольная) по 10 особей в каждой. В работе применяли физиологический раствор 0,9% натрия хлорида, пептиды АКТГ₆₋₉-PGP и АКТГ₄₋₇-PGP, синтезированные в Институте молекулярной генетики РАН. Пептиды растворяли в физиологическом растворе и вводили однократно внутривентрально за 15 мин до начала тестирования. АКТГ₆₋₉-PGP применяли в дозах 0,5; 5; 50; 150 и 450 мкг/кг, АКТГ₄₋₇-PGP – в дозах 50; 150 и 450 мкг/кг (по схеме: 1 доза на 1 группу опытных крыс однократно). Контрольным животным вводили эквивалентные объемы физиологического раствора из расчета 1 мл на 1 кг массы.

Тест принудительного плавания. Крыс помещали в прозрачные пластиковые цилиндры диаметром 20 см при высоте 40 см (PanLab

Harvard Apparatus; Испания), заполненные водой температурой 25°C ± 2°C. Высота водяного столба в среднем составляла 30 см, чтобы лишить крыс возможности касаться хвостом дна цилиндра. В первый день эксперимента животных помещали в цилиндр на 15 минут. Данная сессия необходима для акклиматизации крыс к экспериментальной ситуации, а также для обеспечения стабильно высокой степени неподвижности на следующий день, во время проведения тестового сеанса. По окончании первого дня животных возвращали в домашнюю клетку, где проводили их обогрев и сушку. На следующий день крыс повторно помещали в цилиндры с водой. За 15 минут до этого животным вводили внутривентрально исследуемые пептиды. Главным оцениваемым показателем являлась общая длительность неподвижности, состоящая из суммы отдельных интервалов, которые животное проводило без целенаправленной двигательной активности. К неподвижным периодам относили также незначительные движения, которые строго необходимы для поддержания головы животного над водой [5]. Критерием антидепрессивной активности считали статистически значимое снижение продолжительности иммобилизации [5]. Дополнительно производили оценку времени активного плавания в виде «Борьбы/Лазания» (клайминг); времени пассивного плавания, наблюдаемого при движениях передних или задних конечностей животных по типу «гребли» [6, 18]. Регистрацию и анализ параметров осуществляли с помощью системы видеотрекинга «SMART Video Tracking System» (PanLab Harvard Apparatus, Испания).

Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения «MS Excel 2016» (Microsoft, USA), программы «Stactica 13.3» (StatSoft, USA) и программной среды вычислений R. Характер распределения признаков в статистической выборке определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка, оценку равенства дисперсий – с помощью критерия Левене. Значимость полученных результатов оценивали с применением непараметрического однофакторного дисперсионного анализа с помощью критерия Краскела-Уоллиса, для выявления межгрупповых различий в качестве post-hoc анализа использовали критерий Манна-Уитни (U-test) с поправкой Бенджамини-Хохберга. В связи с неправильным распределением признаков полученные результаты выражали в виде медианы (Me), нижнего (25) и верхнего (75) перцентилей (Q1 и Q3). Результаты считали достоверными при p≤0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы 1, введение пептида АКТГ₆₋₉-PGR оказывало дозозависимое влияние на показатели депрессивного поведения у животных. Так, в дозе 450 мкг/кг пептид вызывал статистически значимое по сравнению с контрольной группой изменение исследованных параметров поведения крыс.

В частности, наблюдалось выраженное снижение времени иммобилизации (в 4 раза, $p=0,02$), уменьшение времени пассивного плавания (на 41%, $p=0,01$), а также увеличение продолжительности активного плавания (на 5%, $p=0,04$). Направленность данных сдвигов свидетельствует о проявлении антидепрессивного действия пептида. Использование АКТГ₆₋₉-PGR в меньших дозах (от 0,5 мкг/кг до 150 мкг/кг) не оказывало значимого влияния на вышеуказанные показатели поведения животных.

Введение АКТГ₄₋₇-PGR в дозах 50 мкг/кг и 150 мкг/кг также не приводило к существенным изменениям поведенческих реакций животных. Однако при этом обращает внимание тот факт, что при введении АКТГ₄₋₇-PGR в дозе 450 мкг/кг наблюдаемые эффекты по своей направленности имели противоположный характер в сравнении с таковыми у АКТГ₆₋₉-PGR в аналогичной дозе: отмечено статистически значимое увеличение продолжительности пассивного плавания (на 44%, $p=0,02$) на фоне тенденции к увеличению общего количества иммобилизаций ($p=0,1$) и снижения времени активного плавания ($p=0,07$).

Полученные при изучении влияния АКТГ₆₋₉-PGR на выраженность депрессивных компонентов поведения крыс в тесте принудительного плавания результаты показали, что при однократном введении пептид дозозависимо изменяет депрессивное поведение животных. Так, снижение времени иммобилизации (параметр поведения, в большей степени отражающий уровень депрессивности животных [5]) свидетельствует о наличии антидепрессивного эффекта у АКТГ₆₋₉-PGR в дозе 450 мкг/кг. Кроме того, использование пептида в данной дозе вызывало сокращение времени пассивного плавания и увеличение времени активного плавания.

В основе установленных изменений поведения животных могут находиться следующие механизмы. Известно, что депрессия является результатом подавления и искажения серотонинергической и катехоламинергической трансмиссии [14]. При этом структурой, обязательно вовлеченной в патогенез депрессивных расстройств, служит гиппокамп, который получает серотонинергическую иннервацию от ство-

ла мозга, а критические концентрации серотонина необходимы для регуляции настроения и когнитивной функции [15]. Также известно, что снижение времени иммобилизации и усиление активного плавания (клайминга) связано с увеличением активности норадренергической системы и серотонинергической нейротрансмиссии [14]. На основании вышеизложенных данных литературы можно предположить, что увеличение времени активного плавания после введения АКТГ₆₋₉-PGR может быть обусловлено воздействием пептида на норадренергическую и серотонинергическую системы. В пользу этого механизма могут также свидетельствовать данные о том, что N-концевые фрагменты АКТГ влияют на обмен катехоламинами и биогенными аминами [13]. В частности, пептиды вызывают значительное повышение содержания норадреналина в гипоталамусе крыс [14], оказывают модулирующее влияние на серотонинергическую систему мозга животных, что способствует ускорению оборота серотонина в мозге [13].

Также при анализе полученных результатов необходимо учитывать, что биологические эффекты меланокортинов осуществляются через различные типы меланокортиновых рецепторов (MCR) [3, 7, 8]. Поэтому реализация антидепрессивного эффекта АКТГ₆₋₉-PGR может осуществляться через активацию гиппокампа за счет взаимодействия пептида с MCR3, которые широко представлены в данной анатомической структуре [3].

Кроме того, следует отметить, что тест принудительного плавания может использоваться для оценки поведенческой адаптации к стрессорному воздействию, вызванному плаванием [16]. Таким образом, полученные в работе результаты могут отражать включение процесса адаптации организма животного к стрессорным условиям. Известно, что активная копинг-стратегия (совокупность поведенческих, когнитивных и эмоциональных действий, направленных на преодоление стресса) ассоциирована с увеличением подвижности животных в тесте принудительного плавания [12]. Таким образом, отмеченное нами увеличение продолжительности активного плавания может отражать усиление адаптации организма к стрессорным воздействиям после введения АКТГ₆₋₉-PGR.

Установленные в нашей работе эффекты АКТГ₄₋₇-PGR были менее выражены по сравнению с АКТГ₆₋₉-PGR и имели неоднозначный характер. Ранее другими авторами также описаны противоречивые влияния АКТГ₄₋₇-PGR на показатели депрессивного поведения животных после однократного введения пептида [2, 13, 14],

Показатели теста принудительного плавания после внутрибрюшинного введения

АКТГ₆₋₉-PGP и АКТГ₄₋₇-PGP (n=90, Me [Q1; Q3])Forced swimming test indicators after intraperitoneal administration of ACTH₆₋₉-PGP and ACTH₄₋₇-PGP (n = 90, Me [Q1; Q3])

Показатель Index		Время иммобилизации, с Immobilization time, sec	Время активного плавания, с Time of active swimming, sec	Время пассивного плавания, с Time of passive swimming, sec
Доза Dose				
Контроль Control	n = 10	11.97 [4.87; 14.37]	266.9 [245.3; 270.57]	27.57 [19.17; 38.00]
АКТГ ₆₋₉ -PGP ACTH ₆₋₉ -PGP				
0,5 мкг/кг 0.5 µg/kg	n = 10	15.87 [4.25; 28.37]	251.85 [219.30; 268.7]	30.82 [24.42; 46.30]
5 мкг/кг 5 µg/kg	n = 10	7.90 [3.37; 14.27]	267.8 [227.0; 279.07]	27.00 [18.07; 51.57]
50 мкг/кг 50 µg/kg	n = 10	4.73 [0.0; 10.27]	287.57 [263.67; 295.20]	8.80 [4.33; 23.20]
150 мкг/кг 150 µg/kg	n = 10	10.09 [2.55; 66.9]	248.40 [192.22; 283.02]	22.18 [14.60; 41.04]
450 мкг/кг 450 µg/kg	n = 10	2.14 [0;0; 3.33]*	281.03 [275.53; 286.9]*	16.35 [7.80; 22.7]*
АКТГ ₄₋₇ -PGP ACTH ₄₋₇ -PGP				
50 мкг/кг 50 µg/kg	n = 10	15.92 [9.29; 52.92]	252.7 [201.02; 264.97]	33.07 [29.27; 44.70]
150 мкг/кг 150 µg/kg	n = 10	13.27 [1.17; 54.4]	243.88 [192.74; 276.92]	39.35 [18.80; 46.55]
450 мкг/кг 450 µg/kg	n = 10	25.60 [10.57; 67.79]	222.24 [183.72; 253.65]	39.57 [33.20; 50.22]*

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контрольной группой (p≤0,05).

Note: * – statistically significant differences from the control group (p ≤ 0.05).

которые проявлялись как в увеличении времени активного плавания через 15 минут после однократного введения АКТГ₄₋₇-PGP [14], так и в отсутствие значимых изменений депрессивного поведения в аналогичных условиях эксперимента [15]. Полученные в ходе нашей работе данные об эффектах АКТГ₄₋₇-PGP также имеют достаточно неоднозначный характер. Так, в группах животных, получавших указанный пептид, статистически значимых изменений времени иммобилизации и активного плавания не наблюдалось, однако имело место увеличение продолжительности пассивного плавания. Одной из причин данных различий может являться способ введения пептида. В нашей работе использовалось внутрибрюшинное введение, тогда как в исследованиях других авторов – интраназальное. Известно, что способ введения определяет время доставки пептида, а также механизмы его распределения в тканях, пути метаболизма, уровень биодоступности, что в зна-

чительной мере влияет на конечную концентрацию пептида в структурах мозга [9, 19]. В частности, для АКТГ₄₋₇-PGP показана различная выраженность и направленность нейротропных эффектов в зависимости от способа введения [13]. Использование нами внутрибрюшинного введения было основано на возможности более точного дозирования, так как при интраназальном способе в результате рефлекторной активации акта глотания и чихания может происходить значительная потеря препарата [4]. Данное обстоятельство имеет особое значение при изучении биологических эффектов нейропептидов, которые часто имеют дозозависимый характер. При этом важно отметить, что концентрация АКТГ и его фрагментов определяет путь внутриклеточной передачи сигнала и обуславливает направленность и выраженность реализуемых эффектов [1].

Таким образом, сравнение поведенческих эффектов, возникающих при однократном вну-

трибрюшинном введении пептидов АКТГ₆₋₉-PGR и АКТГ₄₋₇-PGR, позволило установить существенные различия в направленности и выраженности их действия. АКТГ₆₋₉-PGR в дозе 450 мкг/кг способствовал снижению времени иммобилизации, а также увеличению длительности активного плавания, что свидетельствует о наличии у пептида антидепрессивных эффектов, тогда как АКТГ₄₋₇-PGR в данной дозе увеличивал продолжительность пассивного плавания. Результаты проведенных исследований расширяют данные о биологических эффектах N-концевых аналогов АКТГ и могут служить теоретическим обоснованием для создания на их основе фармакологических препаратов с нейротропным спектром активности.

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

Все процедуры проводили в соответствии с Директивой ЕС о защите животных, используемых в научных целях – EU Directive 2010/63/EU, принятой 22 сентября 2010 г., «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23.08.2010 г., и под контролем этического комитета ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол заседания № 3 от 27 октября 2015 г.).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Додонова С.А. – разработка концепции и дизайна исследования, выполнение эксперимента, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи статьи; Бобынцев И.И. – разработка концепции и дизайна исследования, подготовка рукописи статьи; Белых А.Е. – разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка данных, подготовка рукописи статьи; Анфилова М.Г. – выполнение эксперимента; Андреева Л.А. – синтез пептидов; Мясоедов Н.Ф. – синтез пептидов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ашмарин И.П., Стукалова П.В., Ещенко Н.Д. *Биохимия мозга*. Санкт-Петербург: Издательство Санкт-Петербургского государственного университета, 1999. 328 с. [Ashmarin I.P., Stukalova P.V., Eshchenko N.D. *Biochemistry of the brain*. St. Petersburg: Saint Petersburg state University Press, 1999. 328 p. (in Russ.)].
2. Левицкая Н.Г., Глазова Н.Ю., Себенцова Е.А., Манченко Д.М., Андреева Л.А., Каменский А.А. Мясоедов Н.Ф. Ноотропные и анксиолитические эффекты гептапептида АКТГ₆₋₉Pro-Gly-Pro. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2019;105(6):761-770 [Levitskaya N.G., Glazova N.Yu., Sebensova E.A., Manchenko D.M., Andreeva L.A., Kamensky A.A., Myasoedov N.F. Nootropic And Anxiolytic Effects Of Heptapeptide ACTH₆₋₉Pro-Gly-Pro. *Russian Journal of Physiology*. 2019;105(6):761-770 (in Russ.)]. DOI: 10.1134/S0869813919060049.
3. Левицкая Н.Г., Каменский А.А. Меланокортиновая система. *Успехи физиол. наук*. 2009;40(1):44-65 [Levitskaya N.G., Kamensky A.A. Melanocortin System. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2009;40(1):44-65 (in Russ.)].
4. Макаренко И.Е., Авдеева О.И., Ванатиев Г.В., Рыбакова А.В., Ходько С.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Возможные пути и объемы введения лекарственных средств лабораторным животным. *Международный вестник ветеринарии*. 2013;3:72-78 [Makarenko I.E., Avdeeva O.I., Vanati G.V., Rybakova A.V., Khodko S.V., Makarova M.N., Makarov V.G. Possible ways of administration and standard drugs in laboratory animals. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii*. 2013;3:78-84 (in Russ.)].
5. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть I. Под ред. А.Н. Миронова. Москва: Гриф и К, 2012. 944 с. [Guidelines for preclinical studies of drugs. Part I. A.N. Mironov, editor. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p. (in Russ.)].
6. Castagne V., Moser P., Roux S., Porsolt R.D. Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Current Protocols in Neuroscience*. 2011;55:8.10A.1-8.10A.14. DOI: 10.1002/0471142301.ns0810as55.
7. Catania A. Neuroprotective actions of melanocortins: a therapeutic opportunity. *Trends Neurosci*. 2008;31(7):353-360. DOI: 10.1016/j.tins.2008.04.002.
8. Catania A., Gatti S., Colombo G., Lipton J.M. Targeting melanocortin receptors as a novel strategy to control inflammation. *Pharmacol. Rev*. 2004;56(1):1-29. DOI: 10.1124/pr.56.1.1.
9. Chauhan M.B., Chauhan N.B. Brain Uptake of Neurotherapeutics after Intranasal versus Intraperitoneal Delivery in Mice. *J Neurol Neurosurg*. 2015;2(1):9.
10. Clark A.J., Forfar R., Hussain M., Jerman J., McIver E., Taylor D. et al. ACTH Antagonists. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:101. DOI: 10.3389/fendo.2016.00101.
11. Doros R.M., Liang L., Davis P., Thomas A.L., Petko B. 60 YEARS OF POMC: Melanocortin receptors: evolution of ligand selectivity for melanocortin peptides. *J Mol Endocrinol*. 2016;56(4):T119-T133. DOI: 10.1530/JME-15-0292.
12. Gilman T.L., Mitchell N.C., Daws L.C., Toney G.M. Neuroinflammation Contributes to High Salt Intake-Augmented Neuronal Activation and Active Coping Responses to Acute Stress. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2019;22(2):137-142. DOI: 10.1093/ijnp/pyy099.

13. Koroleva S.V., Myasoedov N.F. Semax as a Universal Drug for Therapy and Research. *Biol Bull Russ Acad Sci.* 2018;45(6):589-600. DOI: 10.1134/S1062359018060055.
14. Levitskaya N.G., Vilenskii D.A., Sebentsova E.A., Andreeva L.A., Kamensky A.A., Myasoedov N.F. Influence of semax on the emotional state of white rats in the norm and against the background of cholecystokinin-tetrapeptide action. *Biol. Bull.* 2010; 37(2):186-192.
15. Liu W., Ge T., Leng Y., Pan Z., Fan J., Yang W., et al. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plast.* 2017;2017:6871089. DOI: 10.1155/2017/6871089.
16. Molendijka M.L., de Kloet E.R. Immobility in the forced swim test is adaptive and does not reflect depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;(65): 389-391. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.028.
17. Todorovic A., Lensing C.J., Holder J.R., Scott J.W., Sorensen N.B., Haskell-Luevano C. Discovery of melanocortin ligands via a double simultaneous substitution strategy based on the Ac-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂ template. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(11): 2753-2766. DOI: 10.1021/acscchemneuro.8b00181.
18. Yankelevitch-Yahav R., Franko M., Huly A., Doron R. The Forced Swim Test as a Model of Depressive-like Behavior. *J Vis Exp.* 2015;97:e52587. DOI: 10.3791/52587.
19. Yia X., Manickam D.S., Brynskikh A., Kabanova A.V. Agile delivery of protein therapeutics to CNS. *Journal of Controlled Release.* 2014;190:637-663. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.06.017.

Поступила в редакцию 12.07.2019

Подписана в печать 20.12.2019

Для цитирования: Додонова С.А., Бобынцев И.И., Белых А.Е., Анфилова М.Г., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Сравнительное исследование антидепрессивной активности N-концевых аналогов аденокортикотропного гормона у крыс. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(4):83–89. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/10.

COMPARATIVE STUDY OF ANTIDEPRESSIVE ACTIVITY OF N-TERMINAL ANALOGS OF ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE IN RATS

© Dodonova S.A.¹, Bobyntsev I.I.¹, Belykh A.E.¹, Anfilova M.G.¹,
Andreeva L.A.², Myasoedov N.F.²

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

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

² Institute of Molecular Genetics of Russian Academy of Sciences (IMG RAS)

2, Academician I.V. Kurchatov sq., Moscow, 123182, Russian Federation

Objective. The aim was to study of the effect of ACTH₆₋₉-PGP on the level of depression in rats in the forced swimming test compared to ACTH₄₋₇-PGP.

Materials and methods. The experiments were performed on 90 mature Wistar male rats weighing 250-300 g. Animals were divided into 9 groups (8 experimental and 1 control) with 10 animals each. A physiological solution of 0.9% sodium chloride, ACTH₆₋₉-PGP and ACTH₄₋₇-PGP peptides synthesized in the Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, were used in the work. Peptides were administered once intraperitoneally 15 minutes before testing: ACTH₆₋₉-PGP at the doses of 0.5, 5, 50, 150 and 450 µg/kg, ACTH₄₋₇-PGP at the doses of 50, 150 and 450 µg/kg. The depressive behavior of rats was evaluated using a non-burdened forced swimming test.

Results. The intraperitoneal administration of ACTH₆₋₉-PGP at a dose of 450 µg/kg helps to reduce the time of animals' immobilization and passive swimming, as well as to increase the duration of their active swimming, which indicates the presence of the antidepressant effect of the peptide. At the same time, ACTH₄₋₇-PGP at all doses used did not significantly affect the studied indicators of behavioral activity, and its effects were limited only by an increase in the time of passive swimming.

Conclusion. Thus, it was found that ACTH₆₋₉-PGP, in contrast to ACTH₄₋₇-PGP, is able to have an antidepressant effect.

Keywords: regulatory peptides; ACTH; depression; forced swimming; rats.

Dodonova Svetlana A. – Assistant of Pathophysiology Department, Junior Researcher of Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8491-3082. E-mail: dodonovasveta@mail.ru

Bobyntsev Igor' I. – DM, Professor, Head of Pathophysiology Department, Head of Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru

Belykh Andrey E. – Associate Professor of Pathophysiology Department, Senior Researcher of Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9766-2104. E-mail: a.e.belykh@gmail.com

Anfilova Marina G. – student, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-8499-1766. E-mail: anfilovamarina@yandex.ru

Andreeva Lyudmila A. – PhD in Chemistry, Head of the Regulatory Peptides Sector of Department of Physiologically Active Substances Chemistry, IMG RAS, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3927-8590. E-mail: landr@img.ras.ru

Myasoedov Nikolai F. – Doctor in Chemistry, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Physiologically Active Substances Chemistry, IMG RAS, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1294-102X. E-mail: nfm@img.ras.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

All procedures were carried out in accordance with the EU Directive on the protection of animals used for scientific purposes – EU Directive 2010/63/EU, adopted on September 22, 2010, "Rules of laboratory practice in the Russian Federation", approved by the order of the Ministry of Health of the Russian Federation N 708n of 23.08.2010, and under the supervision

of the ethical committee of Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Protocol N 3 of October 27, 2015).

AUTHORS CONTRIBUTION

Dodonova S.A. – developing the study concept and design, the experiment conduction, data analysis and interpretation, the manuscript preparation; Bobyntsev I.I. – developing the study concept and design, the manuscript preparation; Belykh A.E. – developing the study concept and design, data analysis, the manuscript preparation; Anfilova M.G. – the experiment conduction, data analysis and interpretation; Andreeva L.A. – peptide synthesis; Myasoedov N.F. – peptide synthesis.

Received 12.07.2019

Accepted 20.12.2019

For citation: Dodonova S.A., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Anfilova M.G., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Comparative study of anti-depressive activity of N-terminal analogs of adrenocorticotrophic hormone in rats. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(4):83–89. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/10.

РОЛЬ СЫВОРОТОЧНОГО IgE И IL-17A В ПАТОГЕНЕЗЕ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЫ

© Кривонкина Е.А.^{1,2}, Юдина С.М.¹¹ Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

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

² Больница скорой медицинской помощи г. Петрозаводска (БСМП г. Петрозаводска)

Россия, 185031, Республика Карелия, г. Петрозаводск, ул. Кирова, д. 40

Цель: сопоставительный анализ уровня сыровоточного IgE, IL-17A у пациентов с острой спонтанной крапивницей, рассмотрение их в качестве предикторов прогрессирования к хроническим формам.

Материалы и методы. Исследуемую группу составили 48 пациентов с острой спонтанной крапивницей, группу контроля – 18 здоровых доноров. Исследование IL-17A, IgE в сыровотке проводили методом ИФА.

Результаты. Пациенты разделены на группы по уровню сыровоточного IgE: I – 24 пациента с нормальным уровнем (до 100 МЕ/мл), II – 13 с умеренно повышенным (100-500 МЕ/мл), III – 11 со значительно высоким (свыше 500 МЕ/мл), в группе контроля – 22,19±46,08 МЕ/мл. У пациентов группы I содержание IgE сопоставимо с контрольной (33,92±27,46 МЕ/мл), II – в 9,9 раза (220,75±135,1 МЕ/мл), III – в 85,4 раза (1894,28±1171,73 МЕ/мл) превышало показатели контроля. У пациентов I IL-17A в 2 раза выше показателей контрольной (45,16±6,49 пг/мл и 23,05±19,92 пг/мл соответственно), II – также в 2 раза выше (44,9±4,32 пг/мл), III – превышало в 2,2 раза (49,66±3,98 пг/мл). Выявлено достоверное повышение IL-17A как у пациентов с нормальным уровнем сыровоточного IgE ($p=0,0044$, $p<0,05$, Уэмп. Mann-Whitney=45,5), так и у пациентов с высоким ($p=0,0011$, $p<0,05$, Уэмп. Mann-Whitney=26,0) и значительно высоким его уровнем ($p=0,0004$, $p<0,05$, Уэмп. Mann-Whitney=76,5). Выявлена достоверная корреляция между повышенным уровнем сыровоточного IgE и IL-17A ($R=0,29$, $p=0,045$, $p<0,05$).

Заключение. Повышенная продукция IL-17A у пациентов с острой спонтанной крапивницей свидетельствует о его роли в патогенезе. Достоверная корреляционная связь между повышенным сыровоточным IgE и IL-17A позволяет предположить: высокий уровень сыровоточного IgE при острой крапивнице отражает не только IgE-обусловленный ответ, но и возможность развития Th2-ответа в условиях аутореактивности. Пациенты с высоким уровнем сыровоточного IgE, IL-17A могут быть отнесены к группе риска хронизации заболевания.

Ключевые слова: спонтанная крапивница; аутоиммунитет; сыровоточный IgE; IL-17A; предикторы.

Кривонкина Евгения Александровна – соискатель кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, КГМУ, г. Курск; врач аллерголог-иммунолог, БСМП г. Петрозаводска, г. Петрозаводск. ORCID iD: 0000-0002-9224-3776. E-mail: krivonkina@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Юдина Светлана Михайловна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5074-9595. E-mail: ksmu-immunology@mail.ru

В современном мире одну из лидирующих позиций в структуре аллергопатологии занимает крапивница. Как известно по данным многочисленных источников, распространенность острой крапивницы среди населения составляет до 20%, при этом у 0,5-1% отмечается хронизация заболевания, что, в свою очередь, существенно ухудшает качество жизни пациентов [8, 10, 18]. При этом у 30% людей, страдающих хронической спонтанной крапивницей, заболевание протекает в среднетяжелой и тяжелой форме с длительностью более 5 лет [13].

Диагностика заболевания до настоящего времени осуществляется преимущественно на основании клинических данных, с назначением терапии ex juvantibus, что зачастую оказывается малоэффективным, удлиняет период достижения эффекта лечения и контроля над симптомами заболевания [10, 13].

С учетом этого научные исследования последних десятилетий посвящены углубленному изучению патогенетических аспектов крапивницы, поиску биомаркеров, позволяющих осу-

ществлять мониторинг активности заболевания, прогнозировать его течение и эффективность терапии, а также определению предикторов перехода острых форм заболевания в хронические [11, 13, 17].

Среди патогенетических механизмов хронической спонтанной крапивницы у 40-50% пациентов ведущую роль отводят аутоиммунному [6, 7, 12, 13, 15, 16]. Аутоиммунные механизмы активации тучных клеток у пациентов с хронической спонтанной крапивницей подразделяют на два типа. Аутоиммунный механизм I типа заключается в активации аутоантигенами I типа («аутоаллергенами») тучных клеток и базофилов путем связывания IgE-антител. Аутоиммунный механизм типа II характеризуется активацией эффекторных клеток путем связывания IgG-антител с IgE или с FcRI, с участием C5a компонента комплемента и рецептора CD88/C5aR. IgG-антитела, связываясь с низкоаффинным IgE (FcεRII) рецептором, могут активировать эозинофилы и вызывать последующую дегрануляцию тучных клеток [14].

Описано также существование природных анти-FcεRIα антител, обнаруженных у здоровых субъектов, что подтверждается результатами кожных тестов с аутологичной сывороткой и может быть объяснено концепцией «условного аутоиммунитета». Предполагается, что эти антитела могут вызывать развитие хронической спонтанной крапивницы только при определенных условиях, становясь патогенными с течением времени, в зависимости от состояния занятости FcεRI его естественным лигандом IgE. С другой стороны, указанные антитела не приводят к клиническим проявлениям у пациентов со многими ревматологическими и аллергическими заболеваниями и могут быть нефункциональными [13, 14].

Показано также, что у ряда пациентов с хронической спонтанной крапивницей в сыворотке крови одновременно определяются IgE-антитела и IgG-анти-IgE/FcεRI, присутствие которых указывает на наличие в патогенезе аутоиммунных реакций I и II типа [14].

В настоящее время в патогенезе аутоиммунных реакций установлена существенная роль Т-хелперов 17 типа (Th17) и продуцируемых ими цитокинов, достоверное повышение уровня которых, и в первую очередь IL-17A, подтверждено положительным тестом с аутологичной сывороткой [1, 3, 4, 5, 13, 15]. На основании результатов многочисленных исследований, цитокины семейства IL-17 рассматриваются в качестве одного из потенциальных биомаркеров хронической спонтанной крапивницы [9], так же как и сывороточный IgE. По мнению ряда авторов, повышение циркулирующего IgE у пациентов с хронической спонтанной крапивницей может отражать развитие Th2-ответа в условиях аутореактивности [2].

С учетом изложенного, целью данного исследования явился сопоставительный анализ уровня сывороточного IgE и IL-17A у пациентов с острой формой спонтанной крапивницы для рассмотрения их в качестве предикторов прогрессирования к хроническим формам заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемую группу включено 48 пациентов с острой спонтанной крапивницей (средний возраст $41,8 \pm 13,2$ года), госпитализированных в больницу скорой медицинской помощи г. Петрозаводска. Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст пациентов до 55 лет, неотягощенный аллергоанамнез, спонтанно развившееся заболевание без указания на предполагаемый провоцирующий фак-

тор, отсутствие существенных сопутствующих заболеваний. Группу контроля составили 18 здоровых доноров. Определение уровня IL-17A, сывороточного IgE проводилось методом ИФА с использованием тест-системы «Вектор-Бест». Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерной программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Для сравнения полученных данных использован непараметрический метод – критерий знаковых рангов U-test Mann-Whitney (статистически значимый уровень при $p < 0,05$). Корреляционный анализ проведен с помощью ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных результатов пациенты были разделены на три группы: в I группу включено 24 пациента с нормальным уровнем сывороточного IgE (до 100 МЕ/мл), во II группу – 13 пациентов с умеренно повышенным IgE (от 100-500 МЕ/мл) и в III группу – 11 пациентов со значительно высоким уровнем сывороточного IgE (свыше 500 МЕ/мл). Средняя концентрация сывороточного IgE в группе контроля составила $22,19 \pm 46,08$ МЕ/мл.

Как показали результаты исследования, у пациентов первой группы средний уровень сывороточного IgE был в пределах нормы ($33,92 \pm 27,46$ МЕ/мл) и сопоставим с показателями контрольной группы. Среди пациентов второй группы отмечено повышение IgE в 9,9 раза по сравнению с контрольной группой ($220,75 \pm 135,1$ МЕ/мл) и у пациентов третьей группы выявлено значительное увеличение уровня IgE – в 85,4 раза ($1894,28 \pm 1171,73$ МЕ/мл) (рис. 1). При анализе цитокинового профиля у всех пациентов первой группы констатировано повышение содержания в сыворотке крови IL-17A в 2 раза в сравнении с контрольной группой ($45,16 \pm 6,49$ пг/мл и $23,05 \pm 19,92$ пг/мл соответственно). У пациентов второй группы с повышенным содержанием сывороточного IgE уровень IL-17A также был повышен в 2 раза ($44,9 \pm 4,32$ пг/мл). У пациентов третьей группы со значительно высоким уровнем сывороточного IgE содержание IL-17A в сыворотке крови в 2,2 раза превышало контрольные значения ($49,66 \pm 3,98$ пг/мл) (рис. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о достоверном повышении цитокина IL-17A как у пациентов с нормальным уровнем сывороточного IgE ($p = 0,0044$, $p < 0,05$, Uэмп. Mann-Whitney=45,5), так и у пациентов с высоким ($p = 0,0011$, $p < 0,05$, Uэмп. Mann-Whitney=26,0) и значительно высоким уровнем сывороточного

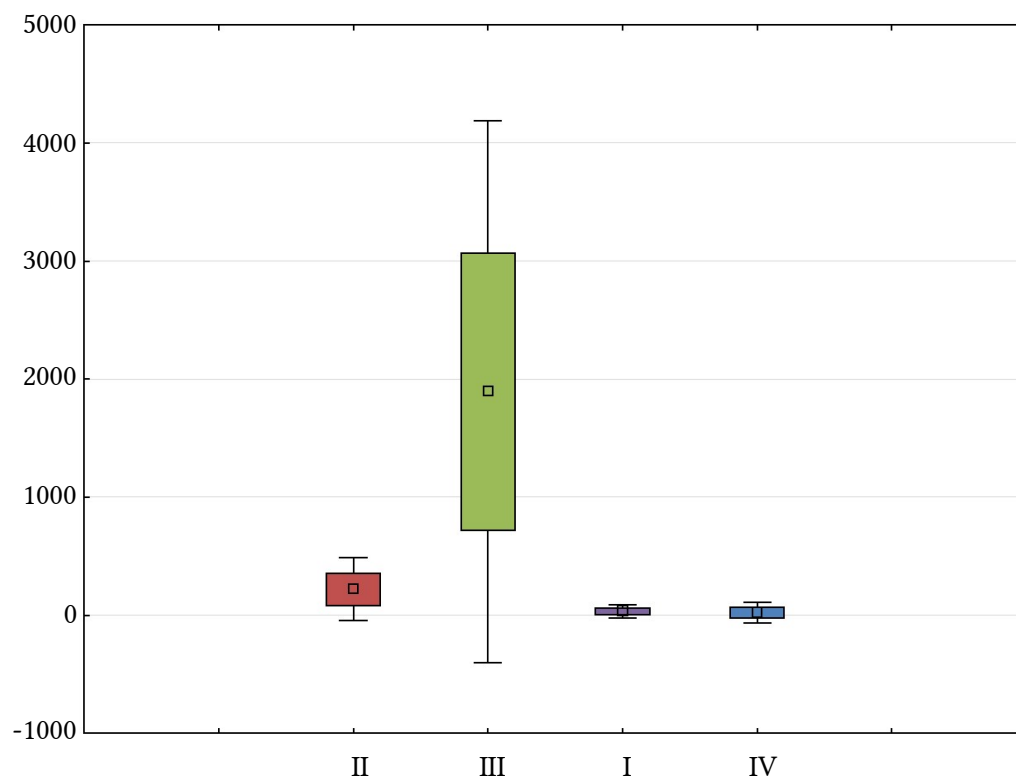


Рис. 1. Уровень сывороточного IgE.

Примечание: I – группа I (IgE нормальный), II – группа II (IgE высокий), III – группа III (IgE значительно повышенный), IV – контрольная группа.

Fig. 1. The level of serum IgE.

Note: I – group I (IgE normal), II – group II (IgE high), III – group III (IgE increase), IV – control group.

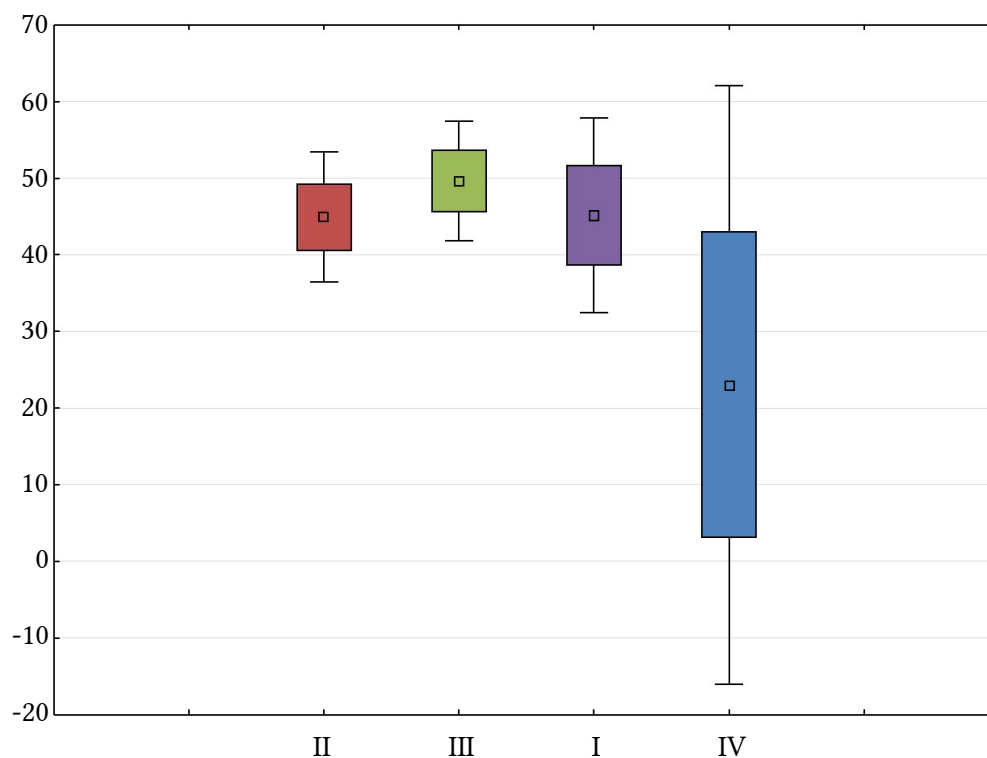


Рис. 2. Уровень IL-17A.

Примечание: I – группа I, II – группа II, III – группа III, IV – контрольная группа.

Fig. 2. Level of IL-17A.

Note: I – group I, II – group II, III – group III, IV – control group.

IgE ($p=0,0004$, $p<0,05$, Uэмп. Mann-Whitney=76,5). Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал достоверную корреляционную связь между повышенным уровнем сывороточного IgE и IL-17A ($R=0,29$, $p=0,045$, $p<0,05$).

Анализируя полученные данные, следует отметить, что острая спонтанная крапивница сопровождается гиперсекрецией сывороточного IgE и ИЛ-17А. Повышенная продукция ИЛ-17А у пациентов с острой спонтанной крапивницей свидетельствует о важной роли данного цитокина в патогенезе острых форм спонтанной крапивницы.

Достоверная корреляционная связь между повышенным уровнем сывороточного IgE и ИЛ-17А позволяет сделать предположение, что высокий уровень сывороточного IgE при острой крапивнице отражает не только IgE-обусловленный ответ, но и возможность развития Th2-ответа в условиях аутореактивности.

Пациенты с высоким уровнем сывороточного IgE и ИЛ-17А могут быть отнесены к группе риска хронизации заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Данное исследование было утверждено Комитетом по этике и проведению клинических исследований КГМУ (протокол № 6 от 15.10.2013 г.). От всех пациентов и/или их законных представителей было получено согласие на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. Семейство интерлейкинов-17. *Аллергология и иммунология*. 2010;11(3):213-223 [Berezhnaya N.M., Sepiashvili R.I. Family of interleukins-17. *Allergologiya i immunologiya*. 2010;11(3):213-223 (in Russ.)].
2. Синельникова Н.А., Калинина Н.М., Савенкова Н.Д. Представления об иммунопатогенезе хронической крапивницы у детей. *Российский аллергологический журнал*. 2017; 1:139-141 [Sinelnikova N.A., Kalinina N.M., Savenkova N.D. Immunopathogenesis of chronic urticaria in children. *Russian Journal of Allergy*. 2017; 1:139-141 (in Russ.)].
3. Atwa M.A., Emara A.S., Youssef N., Bayoumy N.M. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF- α among atients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28(4):469-474. DOI: 10.1111/jdv.12124.
4. Bettelli E., Korn T., Oukka M., Kuchroo V.K. Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature*. 2008; 453(7198):1051-1057. DOI: 10.1038/nature07036.
5. Chen Q., Zhong H., Chen W.C., Zhai Z., Zhou Z., Song Z., Hao F. Different expression patterns of plasma Th1-, Th2-, Th17- and Th22-related cytokines correlate with serum autoreactivity and allergen sensitivity in chronic spontaneous urticarial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(3):441-448. DOI: 10.1111/jdv.14541.
6. Confino-Cohen R., Chodick G., Shalev V., Leshno M., Kimhi O., Goldberg A. Chronic urticarial and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(5):1307-13. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.043.
7. Degirmenci P.B., Kirmaz C., Vatansever S., Onur E., Nal E., Erdin S., Ozyurt B. Analysis of the association of chronic spontaneous urticaria with interleukin-4, -10, transforming growth factor- β 1, interferon- γ , interleukin-17A and -23 by autologous serum skin test. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017; 34(1):70-76. DOI: 10.5114/pdia.2016.57679.
8. Deza G., Ricketti P.A., Giménez-Arnau A.M., Casale T.B. Emerging Biomarkers and Therapeutic Pipelines for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(4):1108-1117. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.02.024.
9. Dos Santos J.C., Azor M.H., Nojima V.Y., Lourenço F.D., Prearo E., Maruta C.W., Rivitti E.A., da Silva Duarte A.J., Sato M.N. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticarial. *Int Immunopharmacol*. 2008; 8(10):1433-1440. DOI: 10.1016/j.intimp.2008.05.016.
10. Folci M., Heffler E., Canonica G.W., Furlan R., Brunetta E. Cutting Edge: Biomarkers for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Immunol Res*. 2018; 2018:5615109. DOI: 10.1155/2018/5615109.
11. Gregoriou S., Rigopoulos D., Katsambas A., Katsarou A., Papaioannou D., Gkoukvi A., Kontochristopoulos G., Danopoulou I., Stavrianeas N., Kalogeromitros D. Etiologic aspects and prognostic factors of patients with chronic urticaria: nonrandomized, prospective, descriptive study. *J Cutan Med Surg*. 2009; 13(4):198-203.
12. Hatada Y., Kashiwakura J., Hayama K., Fujisawa D., Sasaki-Sakamoto T., Terui T., Ra C., Okayama Y. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 161(2):154-158. DOI: 10.1159/000350388.
13. Kolkhir P., André F., Church M.K., Maurer M., Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticarial. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47(1):19-36. DOI: 10.1111/cea.12870.
14. Kolkhir P., Church M.K., Weller K., Metz M., Schmetzer O., Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(6):1772-1781.

- DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.050.
15. Lin W., Zhou Q., Liu C., Ying M., Xu S. Increased plasma IL-17, IL-31, and IL-33 levels in chronic spontaneous urticaria. *Sci Rep.* 2017; 7(1):177-197. DOI: 10.1038/s41598-017-18187-z.
 16. Magen E., Zueva E., Mishal J., Schlesinger M. The clinical and laboratory characteristics of acute spontaneous urticaria and its progression to chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37(5):394-399. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3971.
 17. Rabelo-Filardi R., Daltro-Oliveira R., Campos R.A. Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013; 161(3):197-204. DOI: 10.1159/000346896.
 18. Ye Y.M., Park J.W., Kim S.H., Ban G.Y., Kim J.H., Shin Y.S., Lee H.Y., Park H.S.; PRANA Group. Prognostic Factors for Chronic Spontaneous Urticaria: A 6-Month Prospective Observational Study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016; 8(2):115-23. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.2.115.

Поступила в редакцию 13.10.2019

Подписана в печать 20.12.2019

Для цитирования: Кривонкина Е.А., Юдина С.М. Роль сывороточного IgE и IL-17A в патогенезе спонтанной крапивницы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; (4):90–95. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/11.

ROLE OF SERUM IgE AND IL-17A IN PATHOGENESIS OF SPONTANEOUS URTICARIA

© Krivonkina E.A., Yudina S.M.

¹ Kursk State Medical University (KSMU)

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

² Petrozavodsk Hospital of Emergency Medical Care (Petrozavodsk HEMC)

40, Kirova St., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185031, Russian Federation

Objective: a comparative analysis of the level of serum IgE, IL-17A in patients with acute spontaneous urticaria, and their consideration as predictors of progression to chronic forms.

Materials and methods. The study group consisted of 48 patients with acute spontaneous urticaria, the control group consisted of 18 healthy donors. The study of IL-17A, IgE in serum was performed by ELISA.

Results. Patients are divided into groups according to the level of serum IgE: I – 24 patients with a normal level (up to 100 IU/ml), II – 13 with a moderately elevated (100-500 IU/ml), III – 11 with a significantly high (over 500 IU/ml), in the control group – 22.19 ± 46.08 IU/ml. In patients I, the IgE content is comparable with the control (33.92 ± 27.46 IU/ml), II – 9.9 times (220.75 ± 135.1 IU/ml), III – 85.4 times ($1,894.28 \pm 1,171.73$ IU/ml) exceeded the control values. In patients I, IL-17A is 2 times higher than the control (45.16 ± 6.49 pg/ml, 23.05 ± 19.92 pg/ml, respectively), II is also 2 times higher (44.9 ± 4.32 pg/ml), III – exceeded 2.2 times (49.66 ± 3.98 pg/ml). A significant increase in IL-17A was revealed both in patients with normal serum IgE levels ($p = 0.0044$, $p < 0.05$, Mann-Whitney U test = 45.5), and in patients with high ($p = 0.0011$, $p < 0.05$, Uemp, Mann-Whitney U test = 26.0) and a significantly high level of this indicator ($p = 0.0004$, $p < 0.05$, Mann-Whitney U test = 76.5). A significant correlation was revealed between the elevated serum IgE and IL-17A ($R = 0.29$, $p = 0.045$, $p < 0.05$).

Conclusion. The increased production of IL-17A in patients with acute spontaneous urticaria indicates its role in pathogenesis. A reliable correlation between elevated serum IgE and IL-17A suggests: a high level of serum IgE in acute urticaria reflects not only an IgE-mediated response, but also the possibility of developing a Th2 response under conditions of autoreactivity. Patients with high levels of serum IgE, IL-17A may be at risk of having the chronic disease.

Keywords: spontaneous urticaria; autoimmunity; serum IgE; IL-17A; predictors.

Krivonkina Evgeniya A. – Seeker for PhD in Medical Sciences of Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology, KSMU, Kursk, Russian Federation; allergist-immunologist, Petrozavodsk HEMC, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9224-3776. E-mail: krivonkina@yandex.ru (correspondence author)

Yudina Svetlana M. – DM, Professor, Head of Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthisiopulmonology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5074-9595. E-mail: ksmu-immunology@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 Ethical Committee under KSMU (Protocol No. 6 of 15 October 2013). All pa-

tients and/or their legal representatives gave the consent to participate in the study.

Received 13.10.2019

Accepted 20.12.2019

For citation: Krivonkina E.A., Yudina S.M. Role of serum IgE and IL-17A in pathogenesis of spontaneous urticaria. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; (4):90–95. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/11.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИДОНОВ И ГЕКСАГИДРОХИНОЛИНОВ, ПРОИЗВОДНЫХ α -ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА

© Бибик И.В.¹, Корокин М.В.², Кривоколыско С.Г.^{1,3}, Бибик Е.Ю.¹, Фролов К.А.^{1,3}, Доценко В.В.^{3,4}

¹ Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки (ЛГМУ им. Св. Луки)

91045, г. Луганск, ул. 50 лет Оборона Луганска, 1г

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ)

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

³ Научно-исследовательская лаборатория «Химэкс» Луганского национального университета им. Владимира Даля (НИЛ «Химэкс» ЛНУ им. В. Даля)

91034, г. Луганск, кв. Молодежный, 20а, корп. 7

⁴ Кубанский государственный университет (КубГУ)

Россия, 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149

Актуальность данного исследования связана с большим количеством побочных эффектов, вызываемых применением нестероидных противовоспалительных средств. Ранее в наших работах освещалась противовоспалительная, жаропонижающая и анальгетическая биологическая активность тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных α -цианотиоацетамида.

Цель исследования – определение острой пероральной токсичности *in vivo* новых производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных α -цианотиоацетамида, с лабораторными шифрами TD0364, TD0353, TD0351, CV036, CV125 и OC05184.

Материалы и методы. Исследование проводилось в соответствии с Межгосударственным стандартом ГОСТ 32644-2014 (OECD, Test № 423:2001, IDT) на 63 белых лабораторных крысах-самках массой 180-220 г в осенний период в сертифицированной фармакологической лаборатории.

Результаты. Введение максимальной (2000 мг/кг) дозировки производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолина пяти опытных образцов под лабораторными шифрами TD0364, TD0353, TD0351, CV036, CV125 характеризовалось нулевой летальностью. Видимых признаков нейротоксичности, ulcerогенности, гепатотоксичности нами не было обнаружено. Соединение с лабораторным шифром OC05184 после внутрижелудочного введения в дозе 2000 мг/кг привело к гибели всех крыс в группе в течение первых 12 часов, однако введение образца OC05184 в дозировке 300 мг/кг не привело к гибели животных на протяжении 2 недель. Более того, никаких признаков токсичности с первых минут внутрижелудочного введения в этой дозировке нами не было зарегистрировано.

Заключение. Пять исследуемых производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов с шифрами TD0364, TD0353, TD0351, CV036 и CV125 относятся к малотоксичным соединениям (5 класс токсичности). Соединение с лабораторным шифром OC 05184 относится к 4 классу токсичности.

Ключевые слова: тетрагидропиридоны; гексагидрохинолины; производные α -цианотиоацетамида; острая пероральная токсичность.

Бибик Игорь Валерьевич – врач-стоматолог-интерн, старший лаборант кафедры терапевтической и детской стоматологии, ЛГМУ им. Св. Луки, г. Луганск. ORCID iD: 0000-0003-4053-1431. E-mail: igor1bybyk@gmail.com (автор, ответственный за переписку)

Корокин Михаил Викторович – д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, НИУ БелГУ, г. Белгород. ORCID iD: 0000-0001-5402-0697. E-mail: MKorokin@mail.ru

Кривоколыско Сергей Геннадиевич – д-р хим. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, ЛГМУ им. Св. Луки, г. Луганск; науч. руководитель, НИЛ «Химэкс» ЛНУ им. В. Даля, г. Луганск. ORCID iD: 0000-0001-9879-9217. E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Бибик Елена Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, ЛГМУ им. Св. Луки, г. Луганск. ORCID iD: 0000-0002-2622-186X. E-mail: helen_bibik@mail.ru

Фролов Константин Александрович – канд. хим. наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, ЛГМУ им. Св. Луки, г. Луганск; гл. инженер, НИЛ «Химэкс» ЛНУ им. В. Даля, г. Луганск. ORCID iD: 0000-0002-8045-7582. E-mail: ka.frolov@inbox.ru

Доценко Виктор Викторович – д-р хим. наук, профессор кафедры органической химии и технологий, КубГУ, г. Краснодар; вед. науч. сотрудник, НИЛ «Химэкс» ЛНУ им. В. Даля, г. Луганск. ORCID iD: 0000-0002-6757-0919. E-mail: vic-tor.dotsenko@bigmir.net

В настоящее время НПВС широко применяются при различных патологических состояниях, причем нередко бесконтрольно, в качестве

жаропонижающих и обезболивающих средств. В литературе представлено достаточное количество данных о побочных эффектах терапии

НПВС, основным из которых является токсическое влияние на ЖКТ [2, 7, 14, 21]. Данная группа лекарственных средств характеризуется многообразием и многочисленностью побочных эффектов. Среди последних чаще всего определяются явления эрозивно-язвенного поражения пищеварительного тракта, они обнаруживаются у 60-70% лиц, принимающих НПВС при проведении эндоскопического исследования [6, 8, 20]. Также, у 30-40% пациентов, получающих в качестве лечения НПВС, отмечаются диспептические расстройства, у 10-20% больных – эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а кровотечения и перфорации встречаются в 2-5% случаев. Явление НПВС-индуцированной гастродуоденопатии лишь отчасти связано с локальным влиянием НПВС (по своей химической структуре большинство из данных препаратов являются органическими кислотами) на слизистую оболочку пищеварительного тракта. А основным причинным фактором возникновения данного явления является ингибирование изофермента ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов. В этой связи возникновение такого побочного эффекта, как гастротоксичность, может иметь место при любом пути введения НПВС и локализоваться в желудке, преимущественно в антральном или препилорическом отделе [23, 21].

В клинической практике у пациентов, принимающих НПВС, отмечается поражение не только верхних отделов ЖКТ, но и кишечника в целом. Так, НПВС-индуцированная энтеропатия проявляется нарушением проницаемости кишечной стенки с экссудацией белка и диapedезом эритроцитов (которые приводят к гипоальбуминемии и железодефицитной анемии), нарушением основополагающих процессов переваривания и всасывания пищи, а также повреждениями с развитием эрозий, язв и жизнеугрожающих осложнений: кровотечений, перфораций, нарушений кишечной проходимости, появлений циркулярных структур [6, 7]. В 47% случаев у пациентов с диагнозом ревматоидный артрит, принимающих в качестве лечения НПВС, определяются изъязвления в процессе проведения исследований тощей и подвздошной кишок. Данные иностранных исследований (США), основанные на ретроспективном анализе, связывают до 4% всех резекций тонкой кишки с осложнениями в результате НПВС-терапии. В 16-88% случаев при исследовании методами капсульной и двухбаллонной энтероскопии у пациентов, принимавших НПВС, выявляются поражения слизистой кишечника [20, 22, 23].

Нельзя не обратить внимания на побочный эффект, масштабы которого стали очевидными в

обозримо недавний временной промежуток – это НПВС-индуцированная нефротоксичность [2, 11]. Существуют данные о том, что в 24% случаев у пациентов с суставным синдромом, систематически принимающих в качестве фармакотерапии НПВС, наблюдается повышенный уровень креатинина, а рентгенологические признаки папиллярного некроза почек встречаются у 12% больных [7, 13]. В процессе проведения посмертного исследования страдающих ревматоидным артритом пациентов, которые получали НПВС-терапию, признаки папиллярного некроза почек обнаруживаются в 18-57% случаев. Безусловно, необходимо принять во внимание тот факт, что при ревматоидном артрите увеличивается уязвимость почек для НПВС во многом за счет аутоиммунного поражения, а также повышается риск возникновения НПВС-индуцированной нефропатии у лиц старческой возрастной группы [14, 17]. Также есть данные о существовании вероятности возрастания, при регулярном приеме НПВС, хронической почечной недостаточности в два раза, в то время как отмена НПВС предрасполагает к процессам восстановления функциональных способностей почек [12, 20].

Применение селективных НПВС может повлечь за собой осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. На современном этапе развития медицинской науки бытует несколько теорий, объясняющих возникновение осложнений со стороны данной системы. Основная – теория Фиджеральда, она связана с физиологическим равновесием антитромботического агента (простациклина) и протромботического агента (тромбоксана). Синтез тромбоксана осуществляется тромбоцитами, которые содержат только ЦОГ-1. Синтез же простациклина, как антитромботического агента, происходит в эндотелии. При применении ЦОГ-2-селективных НПВС синтез простациклина снижается, а тромбоксана – нет (ввиду того что ЦОГ-1 тромбоцитов остается интактной пропорционально степени селективности препарата). В конечном счете нарушается данное динамическое равновесие в сторону преобладания свертывающей системы крови. Следующая рассматриваемая теория посвящена нестабильности атеросклеротической бляшки. Она объясняет риски развития эмболических осложнений при применении НПВС. Таким НПВС, как эторикоксиб и рофекоксиб, присуща способность стимулировать окисление липидов, что способно дестабилизировать атеросклеротическую бляшку. Данные явления проявляются омылением ее наполняющего холестерина и, как следствие, увеличением размеров, вплоть до разрыва крышки, с последующим тромбозом самой бляшки и вторичной эмболией [13, 14, 22].

В своем обзоре от 2005 г. Европейский комитет по лекарственным средствам для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMEA) пришел к выводу, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 как целого класса препаратов сопряжено с повышенным риском развития тромботических сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт и инсульт) [12, 24].

Кроме этого, существуют данные о возникновении, в результате фармакотерапии НПВС поражений центральной нервной системы, токсических гепатитов, аллергических реакций [21-23].

Учитывая обширную группу разноплановых побочных эффектов, оказывающих свое влияние на многие системы организма человека и во многом влияющих на полноценность человеческой жизни, в настоящее время диктуется острая необходимость поиска новых потенциальных НПВС с достаточным уровнем эффективности и высоким профилем безопасности.

В ранее проведенных исследованиях нами были обнаружены выраженные антипиретиче-

ские, противовоспалительные и анальгетические свойства отдельных производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных α -цианотиоацетамида [1], ввиду чего определение острой пероральной токсичности соединений представляется необходимым.

Целью нашего исследования является определение острой пероральной токсичности *in vivo* производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных α -цианотиоацетамида, с лабораторными шифрами TD0364, TD0353, TD0351, CV036, CV125 и OC05184.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были отобраны ранее не исследованные тетрагидропиридоны под лабораторными шифрами TD0364, TD0353, TD0351, CV036, а также гексагидрохинолины CV125 и OC05184, синтезированные на базе НИЛ «Химэкс» Луганского национального университета им. Владимира Даля по описанным методикам [4, 5], химические формулы которых приведены ниже на рис. 1.

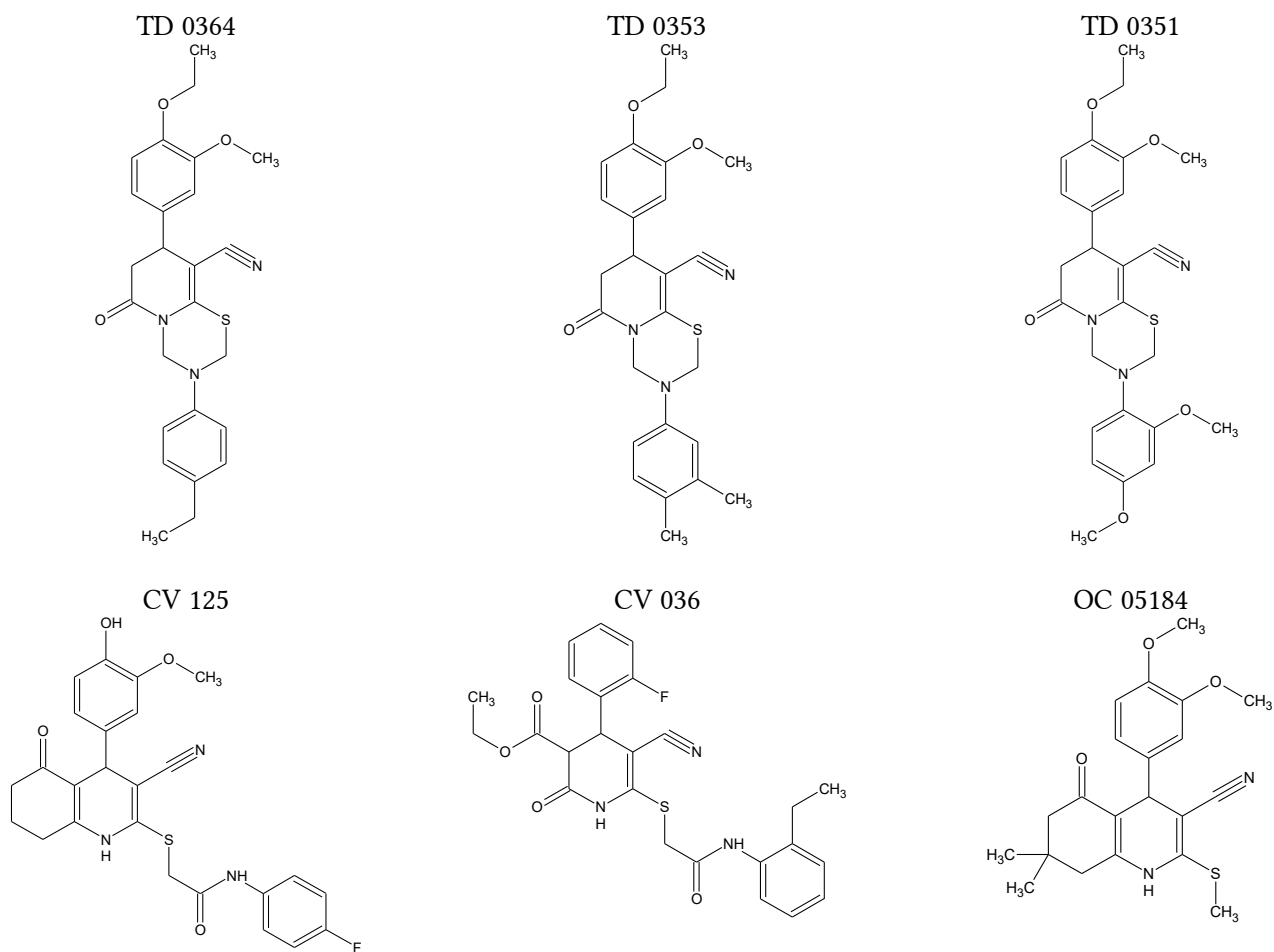


Рис. 1. Формулы соединений отобранных для исследования.

Fig. 1. Formulas of compounds selected for study.

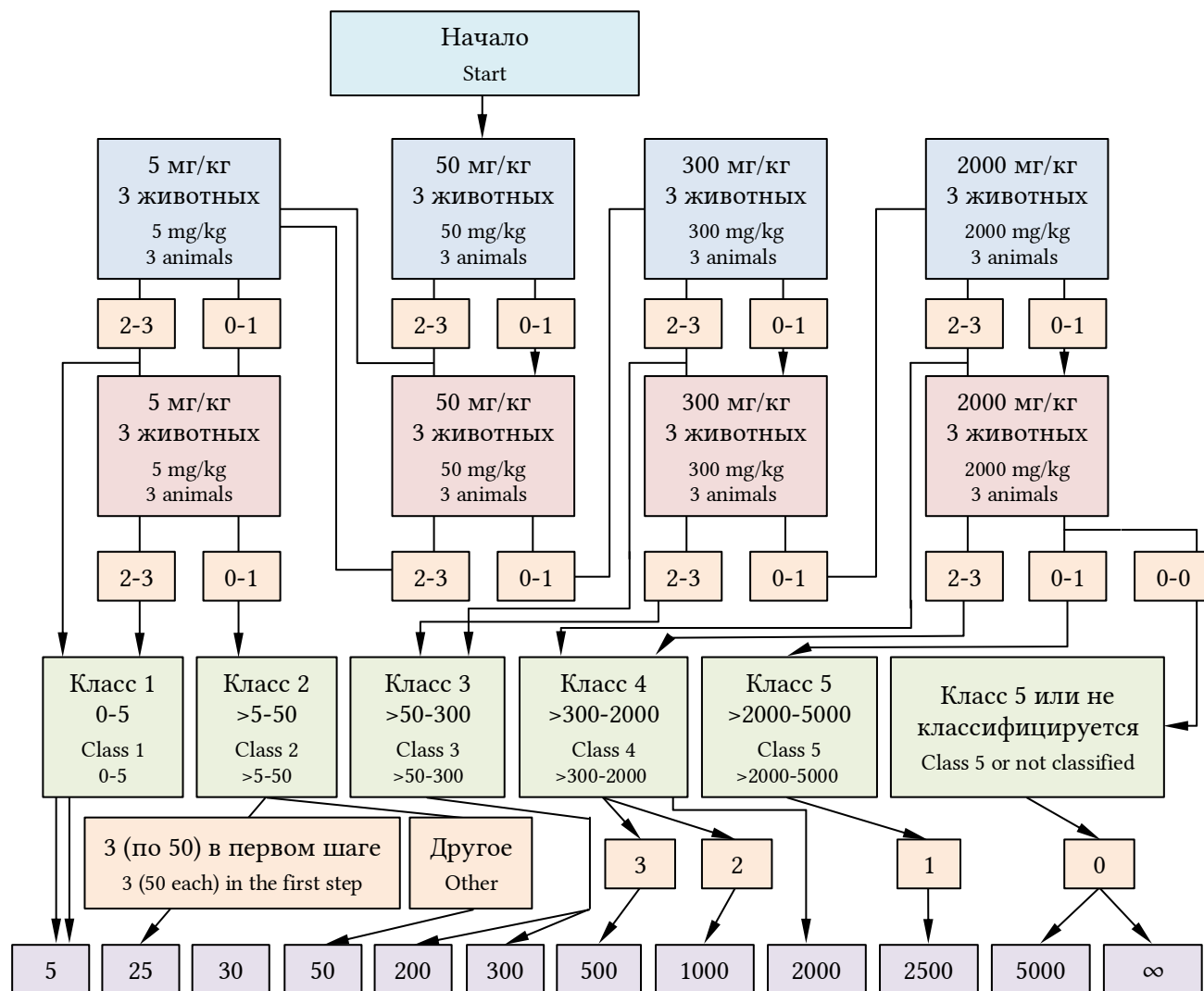


Рис. 2. Схема введения исследуемых соединений начиная с дозировки 50 мг/кг.

Fig. 2. Scheme for administration of test compounds starting with a dosage of 50 mg/kg.

Определение острой пероральной токсичности проводили на 63 белых лабораторных крысах-самках массой 180-220 г в осенний период в фармакологической лаборатории ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». Исследование проводилось в соответствии с Межгосударственным стандартом ГОСТ 32644-2014 (OECD, Test № 423:2001, IDT) по схеме на рис. 2 [2].

До начала исследования на протяжении 5 дней осуществлялся ежедневный осмотр внешнего состояния животных. Животные были отобраны случайным образом. Крысы были распределены на контрольную группу и 6 опытных, по количеству исследуемых вновь синтезированных производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов. Исследуемые соединения в виде водной суспензии вводились однократно внутрижелудочно из расчета 50, 300, 2000 мг/кг. Минимальную дозировку (5 мг/кг), указанную в Стандарте, не вводили, поскольку в ранее проведенных исследованиях биологиче-

ской активности этих соединений на 245 крысах разного пола, признаков токсичности обнаружено не было. Контрольная группа получала эквивалентное количество дистиллированной воды [1].

При изучении острой пероральной токсичности клиническое наблюдение за каждым животным проводили в течение первых суток после введения препарата, ежедневно в течение последующих 14 дней. Фиксировали и отражали в первичной документации общее состояние животных: особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координацию движений, тонус скелетных мышц, реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частоту и глубину дыхательных движений, состояние шерстяного покрова, органов чувств, положение хвоста, количество и консистенцию фекальных масс, частоту мочеиспускания и окраску мочи.

Данные, характеризующие токсичность производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов в острых опытах на лабораторных крысах (внутрижелудочно)

Data characterizing the toxicity of tetrahydropyridone and hexahydroquinoline derivatives in acute experiments on laboratory rats (intragastrically)

Группа животных Group of animals	Доза, мг/кг Dose, mg/kg	Число животных Number of animals			Летальность, % Lethality, %
		Общее Total	Погибшие Dead	Выжившие Survived	
Контрольная Control	0	3	0	3	0
TD 0364	50	3	0	3	0
TD 0364	300	3	0	3	0
TD 0364	2000	3	0	3	0
TD 0353	50	3	0	3	0
TD 0353	300	3	0	3	0
TD 0353	2000	3	0	3	0
TD 0351	50	3	0	3	0
TD 0351	300	3	0	3	0
TD 0351	2000	3	0	3	0
CV 125	50	3	0	3	0
CV 125	300	3	0	3	0
CV 125	2000	3	0	3	0
CV 036	50	3	0	3	0
CV 036	300	3	0	3	0
CV 036	2000	3	0	3	0
OC 05184	50	3	0	3	0
OC 05184	300	3	0	3	0
OC 05184	2000	3	3	0	100

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

О токсическом действии препарата судили по общему состоянию животных и их выживаемости. Как видно из приведенных в таблице данных, за 14-дневный период наблюдения после затравки препаратами нами не было зафиксировано ни одного случая гибели крыс ни на одной из указанных дозировок в опытных группах TD0364, TD0353, TD0351, CV036 и CV125. Все животные контрольной и пяти этих опытных групп с первых минут после внутрижелудочного зондирования были активны, у них сохранялся аппетит и потребность в воде.

Даже введение максимальной (2000 мг/кг) дозировки производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолина характеризовалось нулевой летальностью. Видимых признаков нейротоксичности, ulcerогенности, гепатотоксичности нами не было обнаружено. Ввиду отсутствия у лабораторных животных каких-либо нежелательных реакций, увеличение дозировки свыше 2000 мг/кг с целью оценки острой пероральной

токсичности согласно методическим рекомендациям является нецелесообразным.

Соединение с лабораторным шифром ОСО 5184 после внутрижелудочного введения в дозе 2000 мг/кг привело к гибели всех крыс в группе в течение первых 12 часов. На протяжении этого времени животные были заторможены, с 4-го часа находились в боковом положении, не принимали воды и пищи. Введение образца ОСО 5184 в дозировке 300 мг/кг не привело к гибели на протяжении 2 недель. Более того, никаких признаков токсичности с первых минут внутрижелудочного введения в этой дозировке нами не было зарегистрировано.

Выводами проведенного исследования является то, что пять исследуемых производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов с шифрами TD0364, TD0353, TD0351, CV036 и CV125 относятся к малотоксичным соединениям (5 класс токсичности, $LD_{50} \geq 5000$ мг/кг). Соединение с лабораторным шифром ОС 05184 относится к 4 классу токсичности, $LD_{50} \geq 1000$ мг/кг.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Бибик И.В., Фролов К.А., Бибик Е.Ю. – разработка концепции и дизайна эксперимента; Бибик И.В., Доценко В.В. – анализ и интерпретация данных; Бибик И.В. – непосредственное выполнение экспериментального исследования; Кривоколыско С.Г. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; Корочкин М.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Дизайн эксперимента был рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Св. Луки», протокол № 03/19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Изучение антипиретической активности тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных цианотиоацетамида. *Вятский медицинский вестник*. 2019;4(64):51-55 [Bibik I.V., Bibik E.Yu., Demenko A.V., Frolov K.A., Docenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of antipyretic activity of tetrahydropyridones and hexahydroquinolines, derivatives of A-cyanothioacetamide. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2019;4(64):51-55 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2220-7880-2019-10036
2. Болевой синдром: патогенез, клиника, лечение. *Клинические рекомендации*. Под ред. Яхно Н.Н. Москва: ИМА-пресс, 2011. 79 с. [Pain syndrome: pathogenesis, clinic, treatment. *Clinical recommendations*. Yahno N.N., editor. Moscow: IMA-press, 2011. 79 p. (in Russ.)].
3. ГОСТ 32644-2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности. 2015. [GOST 32644-2014. Test methods for the effects of chemical products on the human body. Acute oral toxicity – method for determining the class of acute toxicity. 2015. (in Russ.)]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200115815>.
4. Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Новые возможности реакции Манниха в синтезе S,SE,N-содержащих гетероциклов. *Известия академии наук, Серия химическая*. 2019;4(4):691-707 [Dotsenko V.V., Frolov K.A., Khrustaleva A.N., Krivokolysko S.G., Bibik E.Y., Chigorina E.A. New possibilities of the Mannich reaction in the synthesis of N-, S,N-, and SE,N-heterocycles. *Russian chemical bulletin*. 2019;68(4):691-707]. DOI: 10.1007/s11172-019-2476-5.
5. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. Цианотиоацетамид – полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями. *Успехи химии*. 2018;87(1):1-27 [Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenaydenko V.G. Cyanothioacetamide is a polyfunctional reagent with great synthetic capabilities. *Uspekhi himii*. 2018;87(1):1-27 (in Russ.)]. DOI: 10.1070/RCR4760.
6. Евсеев М.А. Повреждение кишечной трубки нестероидными противовоспалительными препаратами: клиническое значение, патогенез, возможности профилактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;1:79-87 [Evseev M.A. Anti-inflammatory drug-induced injury to the intestinal tube: clinical value, pathogenesis, possibilities of prevention. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;1:79-87 (in Russ.)].
7. Каратеев А.Е. Сравнительная оценка влияния нимесулида на верхние отделы желудочно-кишечного тракта. *Лечащий врач*. 2014;7:51-55. [Karateev A.E. Comparative evaluation of the effect of nimesulide on the upper gastrointestinal tract. *Lechashchiy vrach*. 2014;7:51-55 (in Russ.)].
8. Лапина Т.Л. Пути снижения гастроинтестинального риска при назначении нестероидных противовоспалительных средств. *Лечащий врач*. 2014;4:47 [Lapina T.L. Ways to reduce gastrointestinal risk when prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lechashchiy vrach*. 2014;4:47 (in Russ.)].
9. Магерамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. α -Цианотиоацетамид. Москва: Техносфера, 2018. 222 с. [Magerramov A.M., Shihaliev N.G., Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. α -Cyanothioacetamide. Moscow: Tekhnosfera, 2018. 222 p. (in Russ.)].
10. Пасечников В.Д. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные средства. *Consilium medicum*. 2013;15(9):76-80 [Pasechnikov V.D. Mechanisms of protection of the gastric mucosa and NO-releasing non-steroidal anti-inflammatory agents. *Consilium medicum*. 2013;15(9):76-80 (in Russ.)].
11. Шавловская О.А. Преимущества НПВП, селективных ингибиторов ЦОГ-2 в терапии болевого синдрома. *Справочник поликлинического врача*. 2014;3:46-49 [Shavlovskaya O.A. Advantages of NSAIDs, selective COX-2 inhibitors in pain therapy. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2014;3:46-49 (in Russ.)].
12. Bauman L. Synthesis and electrochemical oxidation of nitriles of 4-aryl-2-carbamoylmethylthio-5-ethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acids. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2003;39(12):1591-1599. DOI: 10.1023/B:COHC.0000018336.52691.a7.
13. Cappell M.S., Schein J.R. Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated

- upper gastrointestinal toxicity. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(1):97-124. DOI: 10.1016/s0889-8553(05)70109-6.
14. Crofford L.J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(Suppl 3):S2. DOI: 10.1186/ar4174.
 15. Dyachenko V.D., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. A new method for the synthesis of N-methylmorpholinium 4-aryl-5-cyano-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-6-thiolates and their properties. *Russian chemical bulletin.* 1997;46(10):1758-1762.
 16. Dyachenko V.D., Mitroshin A.E., Litvinov V.P. Synthesis and properties of 6-oxo-3,5-dicyano-1,4,5,6-tetrahydrospiro-(4'-R-cyclohexane-1',4-pyridine)-2-thiols and -selenols. *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 1996;32(9):1058-1065.
 17. García Rodríguez L.A., Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology.* 2001;12(5):570-576. DOI: 10.1097/00001648-200109000-00018.
 18. Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Rusanov E.B. Cascade heterocyclization in the synthesis of new sulfur-containing 1,4-dihydropyridines and 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolines. *Doklady Chemistry.* 2001;377(4):94-100. DOI: 10.1023/A:1019205013304.
 19. Nesterov V.N. Synthesis, properties, and structures of ammonium 4-aryl-5-cyano-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-6-thiolates. *Russian chemical bulletin.* 1997;46(5):990-996.
 20. Rahme E., Joseph L., Kong Sh.X., Watson D.J., LeLorier Ja. Cost of prescribed NSAID-related gastrointestinal adverse events in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Aug;52(2):185-192. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2001.00348.x.
 21. Solomon S.D., McMurray J.J., Pfeffer M.A., Wittes J., Fowler R., Finn P., Anderson W.F., et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1071-1080. DOI: 10.1056/NEJMoa050405.
 22. Stollberger C., Finsterer J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardio- or cerebrovascular disorders. *Z Kardiol.* 2003;92(9):721-729. DOI: 10.1007/s00392-003-0964-x.
 23. Zhumadilova Z.K., Muzdubayeva Zh.E., Kaskabayeva A.Sh., Poryakov A.N. NSAIDs-gastropathies. *Science and healthcare.* 2014;2:41-42.

Поступила в редакцию 03.12.2019

Подписана в печать 20.12.2019

Для цитирования: Бибики И.В., Корокин М.В., Кривокольско С.Г., Бибики Е.Ю., Фролов К.А., Доценко В.В. Определение острой пероральной токсичности отдельных производных тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных α -цианотиоацетамида. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019;(4):96–103. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/12.

DETERMINATION OF ACUTE ORAL TOXICITY OF TETRAHYDROPYRIDONE AND HEXAHYDROQUINOLINE INDIVIDUAL DERIVATIVES, DERIVATIVES OF α -CYANTHIOACETAMIDE

© Bibik I.V.¹, Korokin M.V.², Krivokolysko S.G.^{1,3}, Bibik E.Yu.¹, Frolov K.A.^{1,3}, Dotsenko V.V.^{3,4}

¹ St. Luke Lugansk State Medical University (LSMU)

1G, 50-let Oborony Luganska St., Lugansk, 91045

² Belgorod State National Research University (NRU BelsU)

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

³ “Chemex Lab” of Vladimir Dal Lugansk National University (LNU “Chemex Lab”)

20A, bld. 7; Molodezhny Sq., Lugansk, 91034

⁴ Kuban State University (KSU)

149, Stavropolskaya St., Krasnodar, 350040, Russian Federation

The relevance of this study is due to the high number of side effects caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Our previous studies consecrated anti-inflammatory, antipyretic and analgesic bioactivity of tetrahydropyridines and hexahydroquinolines, derivatives of α -cyanthioacetamide.

Objective. The objective was to determine the acute oral toxicity in vivo of new tetrahydropyridine and hexahydroquinoline derivatives, derivatives of α -cyanthioacetamide, with laboratory codes TD0364, TD0353, TD0351, CV036, CV125 and OC05184.

Materials and methods. The study was conducted in accordance with the Interstate standard GOST 32644-2014 (OECD, Test No. 423:2001, IDT) on 63 white laboratory female rats weighing 180-220 g in autumn in a certified pharmaceutical laboratory.

Results. The introduction of five prototypes of tetrahydropyridine and hexahydroquinoline derivatives in the maximum (2,000 mg/kg) dosage under laboratory codes TD0364, TD0353, TD0351, CV036, CV125 was characterized by zero mortality. We have discovered no visible signs of neurotoxicity, ulcerogenic properties, and hepatotoxicity. Intragastric administration of the compound OC 05184 in a dose of 2,000 mg/kg caused death of all rats in the group within the first 12 hours;

however, the introduction of the sample OC 05184 in the dosage of 300 mg/kg did not lead to death for 2 weeks. Moreover, there were no signs of toxicity from the first minute of intragastric administration.

Conclusion. Five of the investigated tetrahydropyridine and hexahydroquinoline derivatives coded TD0364, TD0353, TD0351, CV036 and CV125 belong to low toxic compounds (5th toxicity grade). The compound with the laboratory code 05184 OC belongs to the 4th toxicity class.

Keywords: tetrahydropyridones; hexahydroquinolines; derivatives of α -cyanothioacetamide; acute oral toxicity.

Bibik Igor V. – Dentist-Intern, Laboratory Assistant of Therapeutic and Pediatric Dentistry Department, LSMU, Lugansk. ORCID iD: 0000-0003-4053-1431. E-mail: igor1bybyk@gmail.com (correspondence author)

Korokin Mikhail V. – DM, Professor of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, NRU BelsU, Belgorod, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5402-0697. E-mail: MKorokin@mail.ru

Krivokolysko Sergey G. – Doctor of Chemistry, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, LSMU, Lugansk; Scientific Advisor, LNU "Chemex Lab", Lugansk. ORCID iD: 0000-0001-9879-9217. E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Bibik Elena Yu. – DM, Professor, Head of Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, LSMU, Lugansk. ORCID iD: 0000-0002-2622-186X. E-mail: helen_bibik@mail.ru

Frolov Konstantin A. – PhD in Chemistry, Associate Professor of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, LSMU, Lugansk; Chief Engineer, LNU "Chemex Lab", Lugansk. ORCID iD: 0000-0002-8045-7582. E-mail: ka.frolov@inbox.ru

Dotsenko Viktor V. – Doctor of Chemistry, Professor of Department of Organic Chemistry and Technology, KSU, Krasnodar, Russian Federation; Leading Researcher, LNU "Chemex Lab", Lugansk. ORCID iD: 0000-0002-6757-0919. E-mail: victor_dotsenko@bigmir.net

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 design of the experiment was reviewed and approved at a meeting of the local ethics committee under

LPR LU "St. Luke Lugansk State Medical University", Lugansk, protocol N 03/19.

AUTHORS CONTRIBUTION

Bibik E.Yu., Frolov K.A. – developing the concept and design of the experiment; Bibik I.V., Dotsenko V.V. – data analysis and interpretation; Bibik I.V. – direct implementation of the experimental study; Krivokolysko S.G. – substantiation for the manuscript or verification of critical intellectual content; Korokin M.V. – final approval for manuscript publication

Received 03.12.2019

Accepted 20.12.2019

For citation: Bibik I.V., Korokin M.V., Krivokolysko S.G., Bibik E.Yu., Frolov K.A., Dotsenko V.V. Determination of acute oral toxicity of tetrahydropyridone and hexahydroquinoline individual derivatives, derivatives of α -cyanothioacetamide. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(4):96–103. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/12.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКИХ СТРУКТУР РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ ТАТАРНИКА КОЛЮЧЕГО И ЧЕРТОПОЛОХА ПОНИКАЮЩЕГО

© Гарсия Е.Р., Елисеева Л.М., Шамилов А.А., Щербакова Е.А., Коновалов Д.А.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета (ПМФИ – филиал ВолГМУ)
Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

Татарник колючий (*Onopordum acanthium* L.) и чертополох поникающий (*Carduus nutans* L.) относятся к трибе Cardueae семейства Asteraceae. Внешнее сходство и близкие места произрастания данных видов вызывают трудности при заготовке лекарственного растительного сырья. Татарник колючий является растением традиционной медицины с высоким потенциалом применения в качестве противовоспалительного и противоопухолевого агента в превентивной медицине.

Цель работы – обнаружение и описание макро- и микроморфологических признаков отличия двух видов трибы Cardueae.

Материалы и методы. Исследование проводили на образцах сырья татарника колючего и чертополоха поникающего, собранных в фазу цветения-начала плодоношения. Внешнее описание проводили согласно требованиям ГФ XIV издания. Микроскопический анализ проведен с надземными органами и корнями. Осуществляли фотосъемку приготовленных микропрепаратов.

Результаты. Внешнее отличие двух видов чертополохов касается морфологии листьев, характера расположения крыльев на поверхности стеблей, строения цветочных корзинок. Микроскопический анализ органов растений позволяет указать на отличия в их строении, а именно на большее количество ребер в цветоносе чертополоха поникающего и его густое опушение; наличие крыльев по всей поверхности стебля татарника колючего; расположение проводящих пучков в стеблях татарника колючего, часть смещены к периферии и перевернуты на 90°; наличие трихом на обеих сторонах листьев татарника колючего; присутствие солевых клеток на нижней поверхности листьев татарника колючего; отличия в строении радиальных лучей в корнях, расположение первичной и вторичной ксилемы, пигментация флоэмы в корне татарника колючего.

Заключение. Результаты макро- и микроморфологического описания татарника колючего и чертополоха поникающего могут быть использованы при разработке инструкции по заготовке лекарственного растительного сырья татарника колючего.

Ключевые слова: татарник колючий; чертополох поникающий; микроскопический анализ.

Гарсия Екатерина Робертовна – аспирант кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов, ПМФИ – филиал ВолГМУ, г. Пятигорск. ORCID iD: 0000-0003-3217-0680. E-mail: x-pharm@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Елисеева Людмила Михайловна – канд. фарм. наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов, ПМФИ – филиал ВолГМУ, г. Пятигорск. ORCID iD: 0000-0002-3231-3146. E-mail: lyudmilamikhailovna@yandex.ru

Шамилов Арнольд Алексеевич – канд. фарм. наук, ст. преподаватель кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов, ПМФИ – филиал ВолГМУ, г. Пятигорск. ORCID iD: 0000-0002-6730-9518. E-mail: shamilovxii@yandex.ru

Щербакова Екатерина Александровна – специалист отдела аспирантуры и докторантуры, ПМФИ – филиал ВолГМУ, г. Пятигорск. ORCID iD: 0000-0002-2698-0460. E-mail: yeliseikina@mail.ru

Коновалов Дмитрий Алексеевич – д-р фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов, ПМФИ – филиал ВолГМУ, г. Пятигорск. ORCID iD: 0000-0002-0960-6127. E-mail: d.a.konovalev@pmedpharm.ru

Растения традиционной медицины представляют интерес как источники соединений разной химической природы и биологической активности. Согласно систематике А.Л. Тахтаджяна (2009 г.) подсемейство Carduoideae включает трибу Synareae-Carduinae, в том числе следующие рода: *Arctium*, *Cousinia*, *Onopordum*, *Saussurea*, *Jurinea*, *Carduus*, *Cirsium*, *Silybum*, *Cynara*, *Ptilostemon*, *Lamyropsis*, *Alfredia*, *Olgaea*, *Galactites*, *Picnometon* и другие. Из них наиболее известны виды так называемых «чертополохов»: *Carduus*, *Cirsium*, *Cynara*, *Onopordum* [10].

Среди «чертополохов» в народной медицине известен татарник колючий (*Onopordum acanthium* L.). Его применяют как противовоспалительное, противоопухолевое средство, в гомеопатии известны гипотензивные свойства надземных частей [9]. Ареал произрастания татарника колючего охватывает большую часть Центральной России. На Северном Кавказе татарник произрастает на сухих песчаных, хорошо освещенных склонах, по берегам рек, на пастбищных территориях [1]. При заготовке сырья возникает проблема отличия татарника колючего от схожего вида, чертополоха поникающего

(*Carduus nutans* L.). Растения растут в схожих местах естественного ареала, часто встречаются одновременно. Поэтому необходимо иметь сведения о макро- и микроморфологических отличиях двух видов для грамотной заготовки нужного лекарственного сырья. Для представителей трибы Cardueae проведен сравнительный анализ анатомического строения подземных органов [5]. Строение корня *Onopordum acanthium* L. схоже с *Cnicus benedictus* и *Silybum marianum*. На основе анатомических признаков подземных органов построено филогенетическое древо для представителей триб Cardueae и Cichorieae [6]. Определены характеристики пыльцевых зерен 20 видов рода *Onopordum* [7], а также описаны анатомические особенности семян [4] и микроструктуры семенного зародыша *Onopordum acanthium* [8]. Цель данного исследования – определение и описание макро- и микроскопических признаков надземных органов и корней татарника колючего и чертополоха поникающего.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объекты исследования заготавливали в фазу цветения-начала плодоношения (июль-август) в окрестностях г. Кисловодска Ставропольского края в 2018 году. Срезали надземные части (стебли с листьями и цветочными корзинками) на высоте 30-40 см. Корни выкапывали от 1-2 растений в заросли. Виды встречались группами до 10-15 растений. При заготовке надземных частей имеющиеся зрелые семена отряхивали в почву для возобновления растений. Собранные сырье сушили воздушно-тенивым способом в течение 7-10 дней. Корни отряхивали от земли, стебли, листья и соцветия раскладывали монослоем на бумаге, во время сушки периодически переворачивали.

Морфолого-анатомические диагностические признаки описывали для стеблей, листьев, соцветий, семян, корней по методике ОФС.1.5.1.0002.15 «Травы» и ОФС.1.5.1.0006.15 «Корни, корневища, луковичи, клубни, клубне-луковичи». Микроскопический анализ проводили по методикам ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» ГФ XIV издания [2].

В работе использовали микроскоп бинокулярный Микромед 1 вар. 3-20 с широкопольным

окулярном 10/18 и набором объективов 4х/0,1; 10х/0,25; 40х/0,65 и светодиодный люминесцентный микроскоп Микромед 3 ЛЮМ LED с широкопольным окуляром с удаленным зрачком 10/22 и набором объективов 4х/0,1; 10х/0,25; 40х/0,85. Для фотосъемки использовали видео-окуляры DCM-130E SCOPE и HY-1139 (Hayear). Фотографии получали и обрабатывали в программе ScopePhoto и HAYEAR.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характерные морфологические признаки татарника колючего и чертополоха поникающего приведены в таблице 1.

При микроскопическом анализе на поперечных срезах корней обнаружено, что корни имеют вторичное непучковое строение. Поверхность корня татарника колючего шероховатая. Покровная ткань (пробка) сильно пигментирована. Зона перидикла занимает небольшой объем, клетки с утолщенными стенками и тонкостенные. В области перидикла корня татарника видны смоляные ходы. Проводящая система представлена протостелью. Флоэма залегает сплошным кольцом, разделенным радиальными лучами на участки. Клетки флоэмы с темным содержимым, клетки паренхимы светлые. За флоэмой располагается сплошной слой камбия, образованный живыми тонкостенными светлыми клетками. В центре расположена первичная ксилема двулучевая, к периферии от нее – вторичная ксилема. Сосуды располагаются равномерно, на поперечном сечении округлой формы. Между сосудами находятся мелкие толстостенные клетки паренхимы. Во вторичной ксилеме просматриваются два широких радиальных луча, отходящих от первичной ксилемы, которые заканчиваются в середине вторичной ксилемы (рис. 1 А-В).

Корень чертополоха имеет менее шероховатую поверхность. Покровная ткань меньше по объему и более светлая, чем у татарника. Клетки перидикла живые, тонкостенные, светлые, есть с темным содержимым, плотно расположены. Клетки флоэмы светлые, почти не отличаются от клеток перидикла, но более мелкие. Камбий залегает более тонким слоем. Первичная ксилема трехлучевая, радиальные лучи более широкие. Сосуды вторичной ксилемы и механические элементы располагаются участками. В составе вторичной ксилемы больше живых паренхимных клеток (рис. 1 С-Д).

Таблица 1
Table 1

Морфологические признаки *Onopordum acanthium* L. и *Carduus nutans* L.
Morphological features of *Onopordum acanthium* L. and *Carduus nutans* L.

Макроскопическое описание Macroscopic features	<i>Onopordum acanthium</i> L.	<i>Carduus nutans</i> L.
Жизненная форма Plant life-form	Двулетняя трава Biennial herb	Двулетняя трава Biennial herb
Высота Height	До 2 м Up to 2 meters	До 1 м Up to 1 meters
Стебель Stem	Прямостоячий, ветвистый, до самого верха крылатый, опушенный Upright, branchy, has wing and tomentous all over the stem	Прямостоячий, ветвистый, опушенный, цветоносы бескрылые, остальной стебель крылатый Upright, branchy, tomentous, flower stalks without wings, the rest of the stem has wings
Листья Leaves	Простые, эллиптические или продолговатые, прикорневые черешковые, стеблевые сидячие, перистолопастные, край зубчатый, с острыми колючками; листья серо-зеленые опушенные с обеих сторон простыми многоклеточными и одноклеточными волосками, с ясной сеткой жилок по нижней стороне Simple, elliptic or oblong, root leaves are petioled, stem leaves are not petioled, pinnately lobed, edge of leaves is jagged with sharp thorns; leaves are grayish green, there are trichomes on the both sides, they are simple multicellular or single-celled, vessel grid is more visual on the down side	Простые, продолговатые, нижние черешковые, верхние и средние с низбегающим основанием, перистораздельные, с крупно зубчатым краем с колючками, ярко-зеленые с обеих сторон, с толстой средней жилкой, листья голые, без волосков Simple, oblong, lower petioled leaves, upper and middle leaves with decurrent base, pinnatifid, edge is large-toothed, leaves are bright green on both sides, with thick middle vein, not tomentous
Соцветия Inflorescences	Шаровидные корзинки, крупные, листочки обертки ланцетные, нижние и средние вниз отогнутые, верхние вверх стоячие, с острой желтой колючкой, незрелые корзинки опушены, позже почти голые; цветоложе ямчатое, край ямок пленчатый, неравномерно зубчатый Globular large anthodia, involucre consists of lanceolate leaves, bottom and middle leaves are bent downward, upper leaves are upright, all with a yellow sharp thorn; immature anthodia are tomentous, later they are naked; receptacle is pitted, edge of pits is irregularly toothed	Крупные, одиночные, вниз опущенные шаровидные корзинки на бескрылых опушенных цветоносах, с треугольными зелеными с фиолетовым оттенком листочками обертки, переходящими в острые шипы; нижние и средние листочки вниз отогнутые от середины листочков Globular anthodia are very large, on the tomentous flower stalks without wings, involucre has triangular green leaves with thorns, lower and middle leaves are bent downward from the middle; anthodia are purple, single, bent downward
Цветки Flowers	Обоеполые, трубчатые Bisexual, tubular	
Семянки Achenes	4-6 мм длиной, обратнойцевидной формы, черно-бурые, с поперечно-морщинистой поверхностью, хохолок из рыжеватых волосков, в 1,5-2 раза длиннее семянки 4-6 mm of length, obovate, black brown with cross-wrinkled surface; reddish pappus is 1.5-2 times longer than achene	4-5 мм длиной, обратнойцевидной формы, светло-серые или светло-оливковые, с тонкими продольными линиями, с мелкими поперечными зигзагами, хохолок из белых волосков с зазубринами, короче семянки 4-5 mm of length, obovate form, light gray or light olive with thin longitudinal lines and cross zigzags; pappus consists of white hairs with jags, shorter than achene

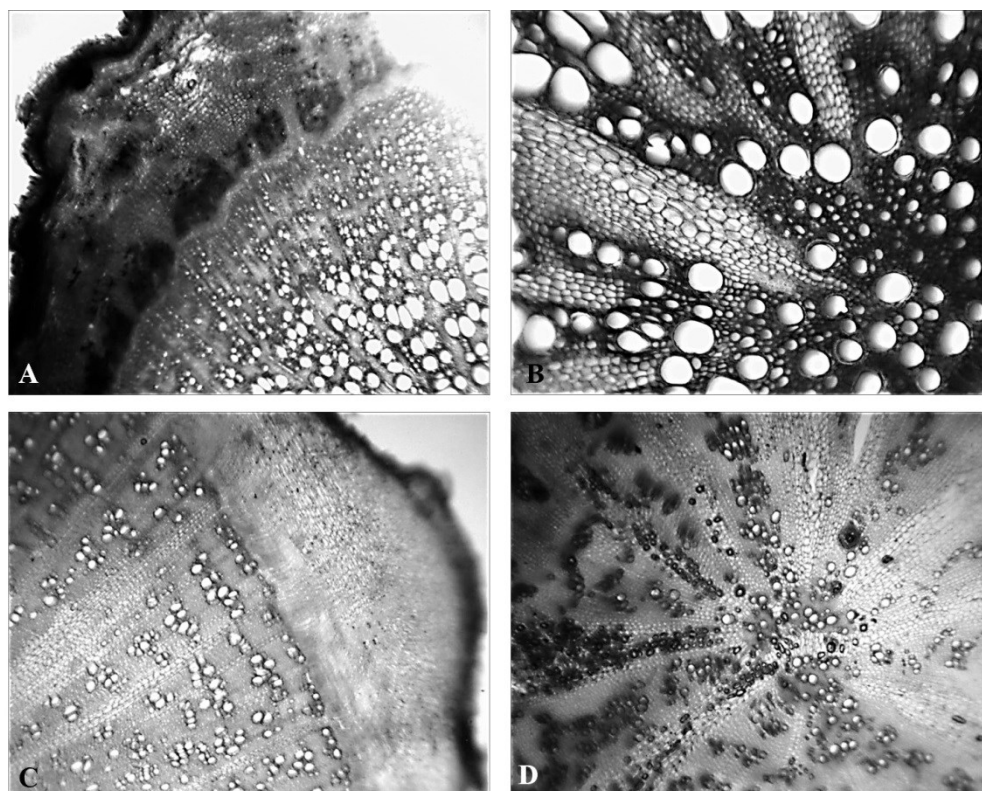


Рис. 1. Поперечные срезы корней: А-В – татарника колючего (10×4, 10×10, соответственно), С-Д – чертополоха поникающего (10×4). Окраска флороглюцином и 50% кислотой серной.

Fig. 1. Cross-sections of roots: A-B – *Onopordum acanthium* (10×4, 10×10, respectively), C-D – *Carduus nutans* (10×4). Phloroglucinol and 50% sulfuric acid staining.

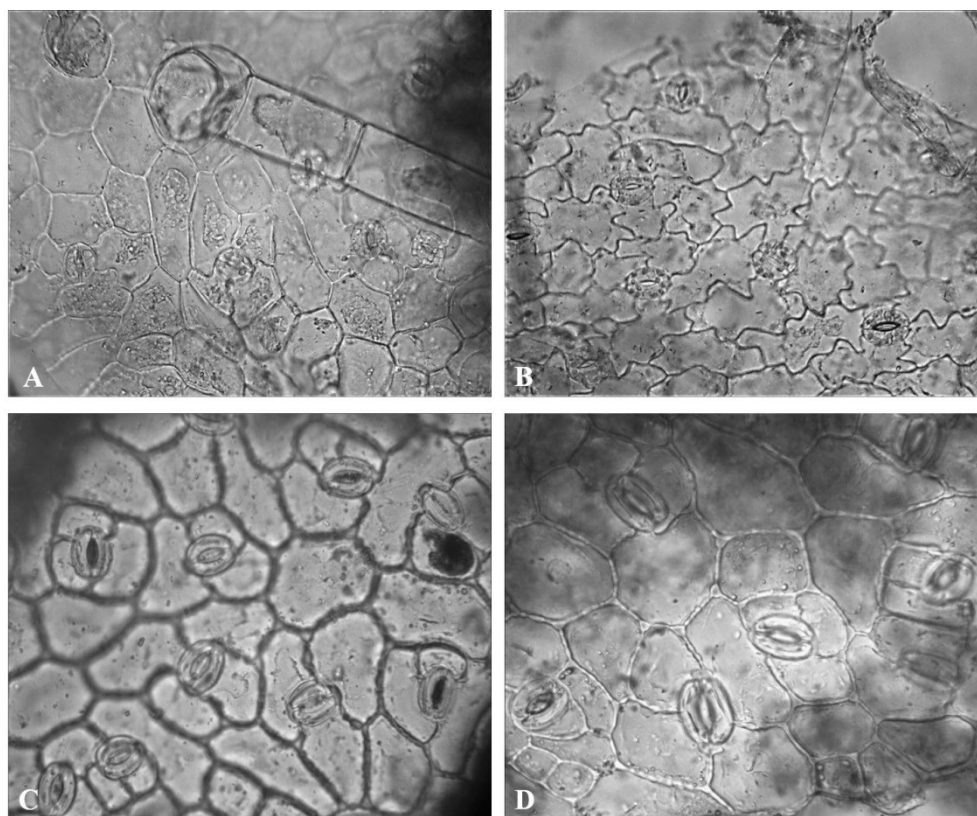


Рис. 2. Эпидерма листьев верхняя и нижняя, соответственно: А-В – татарника колючего (10×40), С-Д – чертополоха поникающего (10×40).

Fig. 2. Upper and lower epidermis, respectively: A-B – *Onopordum acanthium* (10×40), C-D – *Carduus nutans* (10×40).

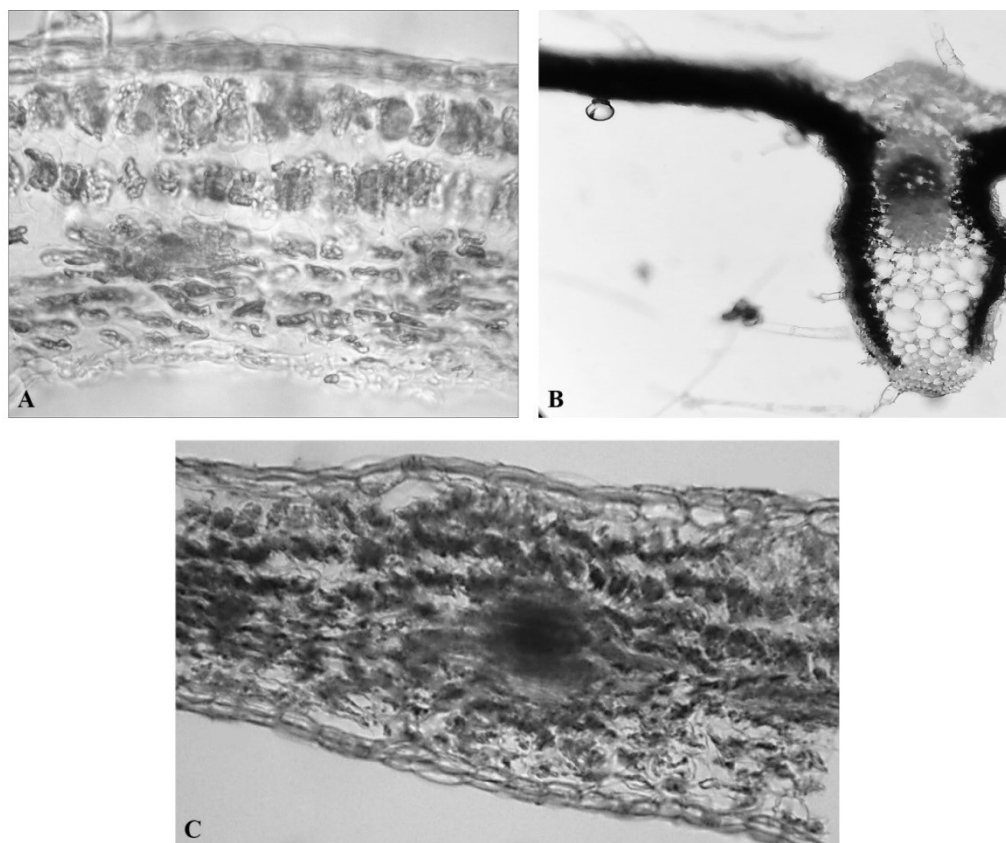


Рис. 3. Поперечные срезы листовых пластинок и виды трихом, соответственно: А-В – татарника колючего (10×40, 10×10, соответственно), С – чертополоха поникающего (10×10).

Fig. 3. Cross-sections of surfaces of leaves and types of trichomes, respectively: А-В – *Onopordum acanthium* (10×40, 10×10, respectively), С – *Carduus nutans* (10×10).

У татарника верхняя эпидерма листа, при рассматривании препарата с поверхности, состоит из многоугольных клеток с прямыми антиклинальными стенками, имеются простые многоклеточные волоски. У основания волосков клеток эпидермы 7-8, они многогранные и имеют также прямые стенки. Листья амфистоматические. Устьица на верхней эпидерме листа татарника аномоцитного типа, встречаются редко, околоустьичных клеток 4. Клетки эпидермы нижней стороны листа татарника с сильно извилистыми антиклинальными стенками, клеточная стенка тоньше, чем у клеток верхней эпидермы. Устьица аномоцитного типа с 4-5 околоустьичными клетками, встречаются чаще (рис. 2 А-В).

Верхняя эпидерма чертополоха поникающего имеет многогранные клетки разного размера, углы клеток округлены, поэтому заметны небольшие межклетники по углам клеток. Стенки клеток исчерчены порами. Устьичные аппараты аномоцитного типа с 3-4 околоустьичными клетками, которые по форме почти не отличаются от остальных клеток, некоторые меньших размеров. Трихом нет. Нижняя эпидерма также состоит из клеток многогранной формы, меньше

заметны межклетники. Видны поровые каналы, стенки клеток тоньше. Эпидерма нижней стороны листа чертополоха содержит устьица аномоцитного типа, околоустьичных клеток 4, некоторые также меньших размеров (рис. 2 С-Д).

Листья татарника дорзовентрального типа. Покровная ткань – эпидерма. На поперечном срезе листа татарника клетки верхней эпидермы овальной формы, разные по размерам, плотно прилегают друг к другу. Клетки нижней эпидермы меньше по размерам. На нижней эпидерме видны солевые клетки; на верхней и нижней эпидерме имеются простые многоклеточные волоски. В мезофилле листа татарника колючего обнаружен палисадный мезофилл в 2 ряда клеток вытянутой формы, губчатый мезофилл состоит из 4-5 слоев клеток овальной формы, вытянутых в поперечном направлении (рис. 3 А-В).

Листовая пластинка чертополоха поникающего также дорзовентрального типа. Клетки эпидермы более узкие, чем у татарника. Трихомы отсутствуют. Палисадный мезофилл листа состоит из 3 рядов клеток менее вытянутой формы, чем клетки листа татарника колючего.

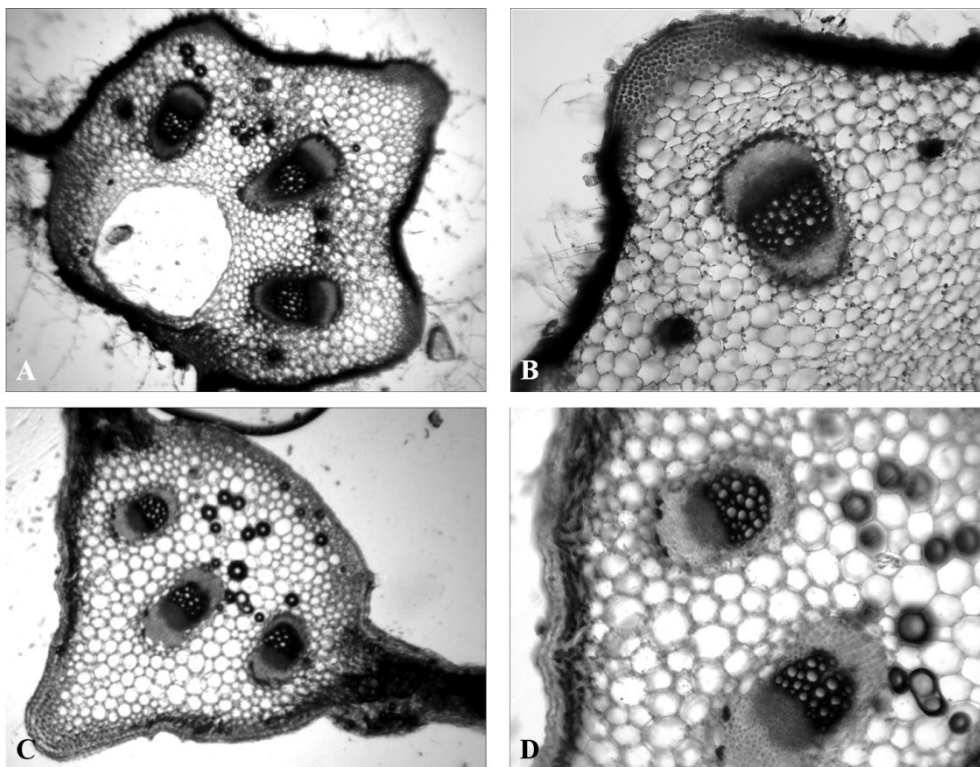


Рис. 4. Поперечные срезы средних жилок листьев: А-В – татарника колючего (10×4, 10×10, соответственно), С-Д – чертополоха поникающего (10×4, 10×10, соответственно). Окраска флоро-глюцином и 50% кислотой серной.

Fig. 4. Cross-sections of leaf middle veins: A-B – *Onopordum acanthium* (10×4, 10×10, respectively), C-D – *Carduus nutans* (10×4, 10×10, respectively). Phloroglucinol and 50% sulfuric acid staining.

Губчатый мезофилл представлен 5-6 рядами клеток разной формы (рис. 3 С).

На поперечном срезе средней жилки листа татарника видны три крупных открытых коллатеральных пучка и 5 мелких между ними. Форма жилки многогранная, с верхней стороны гладкая, с нижней ребристая. В жилке над пучками видна полость. Покровная ткань – эпидерма. Под ней по ребрам расположена уголко-вая колленхима. Между участками колленхимы находится хлоренхима. Склеренхима приле-гает участками к проводящим пучкам со стороны флоэмы и ксилемы. Вокруг пучков видны об-кладочные клетки с хлоропластами. Между пучками расположена паренхима. Ее клетки тонкостенные, многогранные, разного размера, располагаются плотно (рис. 4 А-В).

Жилка листа чертополоха на поперечном сечении трехгранная. Верхняя сторона выпук-лая, нижняя заостренная. Уголко-вая колленхима также расположена по выступающим участкам. Хлоренхима располагается также между участ-ками колленхимы. Проводящие пучки откры-тые коллатерального типа в количестве трех, овальной формы. Склеренхима приле-гает со стороны флоэмы и ксилемы. Участки склерен-

химы более широкие, чем участки проводящих тканей. Обкладочные клетки пучков более мел-кие, хлоропласты встречаются в отдельных клетках со стороны флоэмы. Клетки паренхимы многогранной формы, разные по размерам, рас-полагаются плотно (рис. 4 С-Д).

На поперечном срезе стебель татарника реб-ристый, имеет 8 ребер. Крыльев 4. Покровная ткань – эпидерма с сильно утолщенными стен-ками. Колленхима уголко-вая, расположена по ребрам. Хлоренхима залегает по граням. В коре расположена паренхима в 4-5 слоев бесцветных клеток. Клетки эндодермы с темным содержи-мым, линия эндодермы извилистой формы. Видны плотно расположенные открытые колла-теральные пучки. Пучки также видны в крыльях стебля и ребрах, причем в ребрах они крупнее и расположены боком. Всего пучков 29-30. Тип стели – эустель. Ксилема имеет 3-8 сосудов. Склеренхима имеется как со стороны ксилемы, так и со стороны флоэмы. Между пучками вид-ны сердцевинные лучи, встречаются узкие и широкие. Сердцевина занимает 40% объема стебля. Ее клетки тонкостенные, многогранные, расположены плотно (рис. 5 А). Эпидерма стеб-ля состоит из вытянутых многоугольных клеток с прямыми антиклинальными стенками, содер-

жит устьичные аппараты аномоцитного типа. Эпидерма стебля татарника колючего имеет простые многоклеточные волоски, некоторые со спадающимися клетками. Поверхность волосков гладкая, стенки клеток тонкие (рис. 5 В-С). Стебель чертополоха поникающего ребристый, крылатый, ребер 8. В ребрах залегает уголкового колленхима и по одному проводящему пучку округлой формы. Вдоль граней стебля залегает хлоренхима. Паренхима коры состоит из 3-4 слоев клеток. Хорошо видна эндодерма по граням стебля, ее клетки с темным содержанием. Центральный цилиндр занимает 90% объема стебля. Проводящая система пучкового типа, тип стели – эустель. Проводящих пучков 27-30. Пучки открытые коллатеральные, овальной формы. Склеренхима занимает большие участки со стороны флоэмы, участки более широкие, чем в стебле татарника. В ребрах смещены к периферии по 2 небольших проводящих пучка. Сердцевинные лучи шире, чем в стебле татарника. Клеток паренхимы в них 6-9 слоев. Сердцевина занимает около 50%. Ее клетки многогранные, тонкостенные, расположены плотно (рис. 5 D). Клетки эпидермы вытянутые много-

угольные с прямыми антиклинальными стенками. Эпидерма содержит устьичные аппараты аномоцитного типа. На эпидерме стебля расположены крупные простые многоклеточные и простые мелкие одноклеточные волоски. Одноклеточные волоски лентовидные, перекрученные. Поверхность волосков гладкая, стенки клеток тонкие (рис. 5 E). Цветонос татарника ребристый, ребер 8. По ребрам расположены крылья, их 4. Колленхима уголкового, залегает в 5-6 слоев по всему периметру цветоноса. Хлоропластов немного. Виден один слой клеток эндодермы, по ребрам прерывистый. Проводящих пучков 34, открытые коллатеральные, расположены по кругу, по ребрам выдвинуты к периферии. Сердцевинные лучи как узкие, так и более широкие. Сердцевина занимает около 40% объема цветоноса (рис. 6 A). Эпидерма цветоноса состоит из вытянутых многоугольных клеток с прямыми антиклинальными стенками, содержит устьичные аппараты аномоцитного типа. На поверхности цветоноса встречаются железистые волоски. Ножка волосков состоит из 2-3 клеток, головка многоклеточная, окрашена в желто-бурый цвет (рис. 6 В-С).

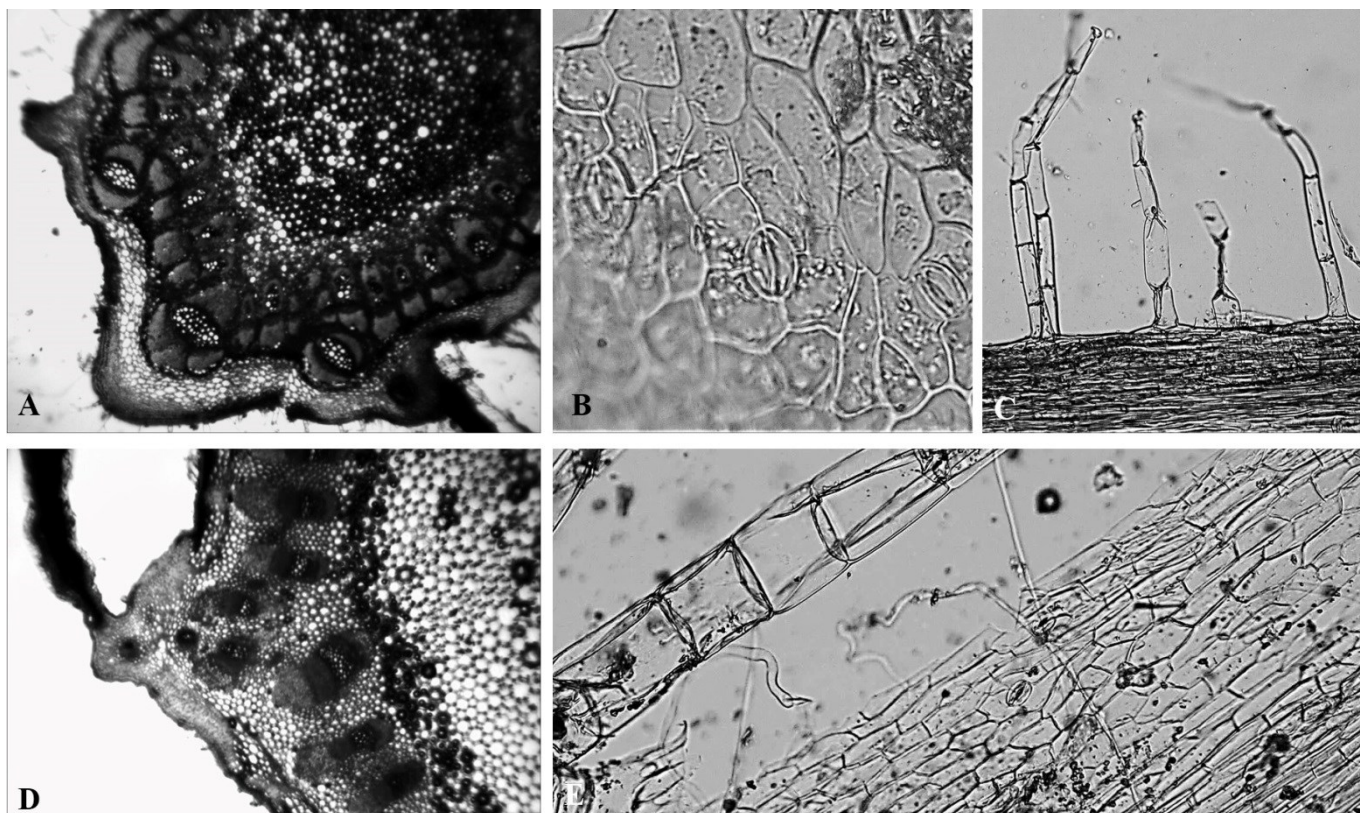


Рис. 5. Поперечные срезы и препараты с поверхности: А-С – стебля татарника колючего (10×4, 0,5×40, 0,5×10, соответственно), D-E – стебля чертополоха поникающего (10×4, 0,5×10, соответственно). Окраска флороглюцином и 50% кислотой серной (рис. 5A, 5D).

Fig. 5. Cross-sections and surface preparations: A-C - stem of *Onopordum acanthium* (10×4, 0.5×40, 0.5×10, respectively), D-E - stem of *Carduus nutans* (10×4, 0.5×10, respectively). Phloroglucinol and 50% sulfuric acid staining (fig. 5A, 5D).

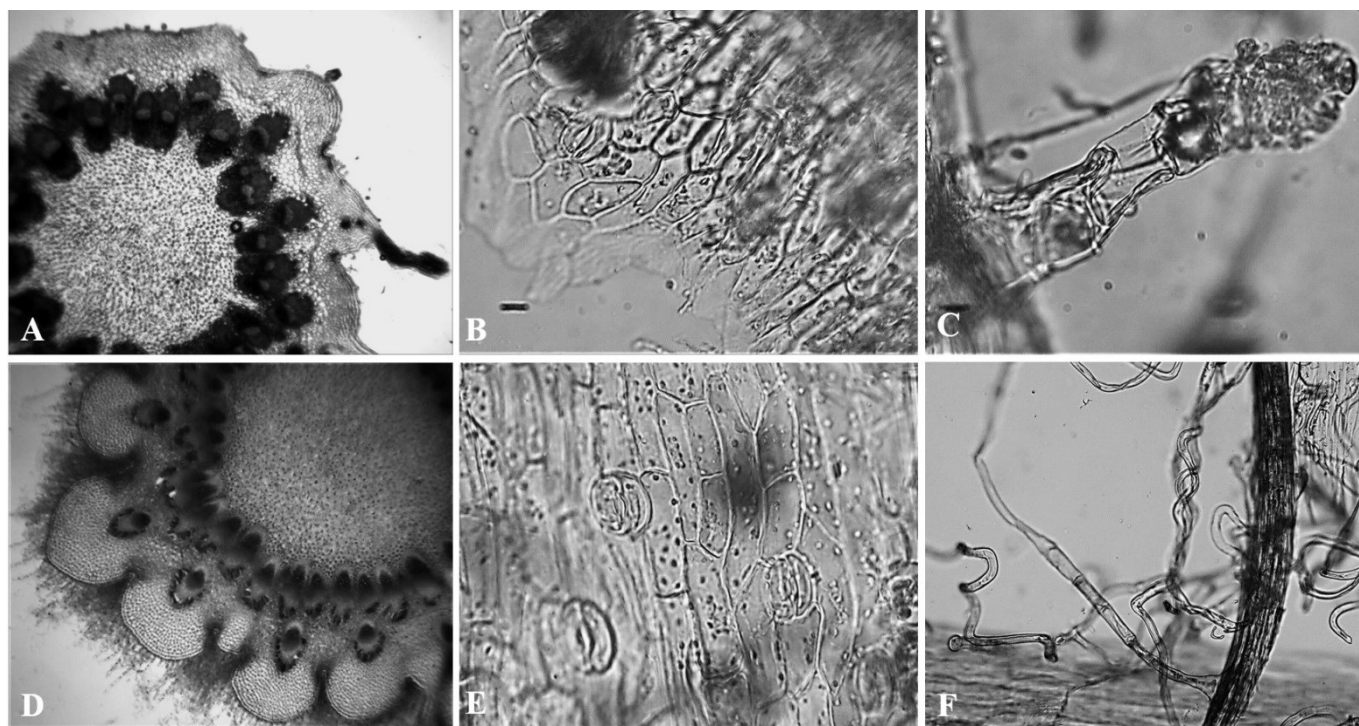


Рис. 6. Поперечные срезы и препараты с поверхности: А-С – цветоноса татарника колючего (10×4, 0,5×40 и 0,5×40, соответственно), D-F – цветоноса чертополоха поникающего (10×4, 0,5×40, 0,5×10, соответственно). Окраска флороглюцином и 50% кислотой серной (Рис. 6А, 6D).

Fig. 6. Cross-sections and surface preparations: A-C – flower stalk of *Onopordum acanthium* (10×4, 0.5×40 and 0.5×40, respectively), D-F – flower stalk of *Carduus nutans* (10×4, 10×10, respectively). Phloroglucinol and 50% sulfuric acid staining (Fig. 6A, 6D).

Цветонос чертополоха ребристый, ребер 12-13, причем они расширяются с наружной стороны. Колленхима угловая, расположена в ребрах, заполняет их полностью. Проводящие пучки открытые коллатерального типа, овальной формы, расположены по кругу в количестве 32-36 штук, в области ребер смещено к периферии по одному проводящему пучку овальной формы. Снаружи пучки имеют клетки с включениями – смоляные ходы. Со стороны флоэмы участок склеренхимы больше, чем со стороны ксилемы. Сердцевинные лучи узкие, в 4-6 слоев клеток. Сердцевина занимает около 40% объема цветоноса (рис. 6 D). Клетки эпидермы вытянутые прямоугольные и многоугольные с прямыми антиклинальными стенками, устьичные аппараты аномоцитного типа. Эпидерма цветоноса имеет простые многоклеточные и одноклеточные волоски. Одноклеточные волоски мелкие, лентовидные, перекрученные (рис. 6 E-F).

Таким образом, при микроскопическом изучении нескольких органов татарника колючего и чертополоха поникающего обнаружены следующие характерные признаки (таблица 2).

Строение стебля и листьев татарника колючего схоже с описанным ранее [3]. Таким образом, обнаружены основные микроскопические отличия в строении органов татарника колючего и чертополоха поникающего: большее количе-

ство ребер в цветоносе чертополоха поникающего и его густое опушение; наличие крыльев по всей поверхности стебля татарника колючего; расположение проводящих пучков в стеблях татарника колючего, часть которых смещена к периферии и перевернуты на 90°; наличие трихом на обеих сторонах листьев татарника колючего; присутствие солевых клеток на нижней поверхности листьев татарника колючего; отличия в строении радиальных лучей в корнях, расположение первичной и вторичной ксилемы, пигментация флоэмы в корне татарника колючего.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Гарсия Е.Р., Шамилов А.А., Щербакова Е.А. – приготовление микропрепаратов, фотосъемка, оформление рисунков; Елисеева Л.М. – описание морфолого-анатомических признаков, разработка структуры и стиля статьи; Коновалов Д.А. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Микроморфологические признаки строения вегетативных органов

Onopordum acanthium L. и *Carduus nutans* L.Micromorphological features of vegetative parts of *Onopordum acanthium* L. and *Carduus nutans* L.

Орган растения Part of a plant	Признаки Features	<i>Onopordum acanthium</i> L.	<i>Carduus nutans</i> L.
Корень Root	Тип строения Type of structure	Вторичное Secondary	Вторичное Secondary
	Первичная ксилема First xylem	Двулучевая Biradial	Трехлучевая Triradial
	Вторичная ксилема Secondary xylem	Сосуды равномерно расположены по ксилеме Vessels are evenly distributed over xylem	Сосуды расположены участками Vessels are located in sections
	Радиальные лучи Medullary rays	Из 1-2 рядов паренхимных клеток There are 1-2 rows of parenchymal cells	Из 5-6 рядов паренхимных клеток There are 5-6 rows of parenchymal cells
	Флоэма Phloem	Клетки с темным содержимым Cells with dark content	Клетки бесцветные Colorless cells
Листья Leaves	Эпидерма верхняя Upper epidermis	Прямые антиклинальные стенки, мало устьиц, есть простые многоклеточные волоски Cells with straight walls; a few stomata, there are simple multicellular hairs	Стенки клеток слабоизвилистые, есть межклетники по углам клеток Cells with weakly twisting walls, there is extra-cellular matrix at the cells angle
	Эпидерма нижняя Lower epidermis	Антиклинальные стенки извилистые, есть простые многоклеточные волоски и солевые клетки Cells with sinuous walls, there are simple multicellular hairs and salt cells	Антиклинальные стенки слабо извилистые, есть межклетники Cells with weakly twisting walls, there is extra-cellular matrix
	Средняя жилка Middle vein	Многогранная форма, нижняя сторона ребристая, проводящие пучки большие и мелкие The form is many-sides, lower side is ribbed, conducting bundles are large and small	Форма трехгранная, проводящие пучки примерно одинакового размера The form is triangular, conducting bundles are of the same size
	Мезофилл Mesophyll	Палисадный – 2 слоя удлиненных клеток, губчатый – 4-5 слоев клеток Palisade mesophyll consists of 2 layers of oblong cells; spongy mesophyll consists of 4-5 layers of cells	Палисадный – 3 слоя менее удлиненных клеток, губчатый – 5-6 слоев клеток Palisade mesophyll consists of 3 layers of oblong cells; spongy mesophyll consists of 5-6 layers of cells
Стебель Stem	Количество ребер Amount of ribs	8	8
	Крылья Wings	4 крыла, длинные 4 long wings	8 крыльев, короткие, прерывистые 8 short discontinues wings
	Тип стели Stele	Эустела, 29-30 пучков, по одному проводящему пучку по ребрам смещено к периферии и некоторые перевернуты на 90 градусов Eustele, 29-30 bundles; one bundle is shifted to the periphery and turn over 90°	Эустела, 27-30 пучков, проводящие пучки по 2 смещены к периферии, есть небольшие в ребрах ближе к поверхности Eustele, 27-30 bundles, two bundles are shifted to the periphery; the little bundles are at the ribs
	Трихомы Trichomes	Простые многоклеточные волоски Simple multicellular hairs	Простые одноклеточные лентовидные и многоклеточные волоски Simple monocellular ribbon-like and multicellular hairs

Продолжение табл. 2
End of table 2

Орган растения Part of a plant	Признаки Features	<i>Onopordum acanthium</i> L.	<i>Carduus nutans</i> L.
Цветонос Flower stalk	Форма поперечного сечения Form of cross section	Ребристая, ребер 8, ребра слабо выступают Ribbed, the ribs are 8, the ribs weakly come forward	Ребристая, ребер 12-13, ребра сильно выступающие, трапециевидной формы Ribbed, the ribs are 12-13, the ribs are protruding, of trapezoid form
	Колленхима Collenchyma	Располагается в 5-6 слоев клеток по всему периметру There are 5-6 layers of cells all over the area	Заполняет все ребра полностью Fills all ribs completely
	Проводящие пучки Conducting bundles	Располагаются по кругу, в ребрах смещены к периферии Arranged in a circle, shifted to the periphery at the ribs	Располагаются по кругу, в ребрах по одному пучку Arranged in a circle, there is one bundle at the each rib
	Трихомы Trichomes	Железистые волоски Glandular trichomes	Простые одноклеточные лентовидные и многоклеточные волоски Simple monocellular ribbon-like and multicellular hairs

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Галушко А.И. Флора Северного Кавказа. Определитель. Т.3. Под ред. С.К. Черепанова. Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1980. 328 с. [Galushko A.I. *Flora of the North Caucasus. Determinant*. Vol.3. S.K. Cherepanov, editor. Rostov-on-Don: Publishing house of Rostov University, 1980. 328 p. (in Russ.)].
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Москва: Федеральная электронная медицинская библиотека. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. Moscow: Federal electronic medical library (in Russ.)]. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopoea.php>.
3. Иванова Л.Р., Жемчугова И.В. Микроскопическое исследование татарника колючего. *Фармация*. 2007;7:9-11 [Ivanova L.R., Zhemchugova I.V. Microscopic investigation of cotton thistle (*Onopordum acanthium*). *Farmatsiya*. 2007;7:9-11 (in Russ.)].
4. Рыжов В.М., Бельченко А.С. Вопросы диагностики плодов татарника колючего (*Onopordum acanthium* L.) как перспективного лекарственного растительного сырья. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2014;16(5-2):1025–1029 [Ryzhov V.M., Belchenko A.S. Questions of diagnostics the fruits of *Onopordum Acanthium* L. as perspective medicinal vegetable raw materials. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2014;16(5-2):1025–1029 (in Russ.)].
5. Fritz E., Saukel J. Anatomy of Subterranean Organs of Medicinally Used Cardueae and Related Species and its Value for Discrimination. *Sci Pharm*. 2011;79(1):157-174. DOI: 10.3797/scipharm.1010-05.
6. Ginko E., Dobeš C., Saukel J. Suitability of Root and Rhizome Anatomy for Taxonomic Classification and Reconstruction of Phylogenetic Relationships in the Tribes Cardueae and Cichorieae (Asteraceae). *Sci Pharm*. 2016;84(4):585-602. DOI: 10.3390/scipharm84040585.
7. Kaya Y., Pinar S. M., Erez M. E., Fidan, M. An expert classification system of pollen of *Onopordum* using a rough set approach. *Review of Palaeobotany and Palynology*. 2013;189:50–56. DOI: 10.1016/j.revpalbo.2012.11.004.
8. Kolczyk J., Stolarczyk P., Płachno B.J. Ovule Structure of Scotch thistle *Onopordum acanthium* L. (Cynareae, Asteraceae). *Acta Biologica Cracoviensia s. Botanica*. 2016;58(1):19-28. DOI:10.1515/abcsb-2016-0001.
9. Mamedov N.A., Mehdiyeva N.P., Craker L.E. Medicinal plants used in traditional medicine of the Caucasus and North America. *J Med Active Plants*. 2015;4:42–66. DOI:10.7275/R51834DS.
10. Takhtadjan A.L. *Flowering Plants*. 2nd ed. St. Petersburg: Springer Science & Business Media, 2009. 871 p.

Поступила в редакцию 23.07.2019

Подписана в печать 20.12.2019

Для цитирования: Гарсия Е.Р., Елисева Л.М., Шамилов А.А., Щербакова Е.А., Коновалов Д.А. Сравнительное исследование макро- и микроскопических структур различных органов татарника колючего и чертополоха поникающего. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(4):104–114. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/13.

COMPARATIVE INVESTIGATION OF MACRO- AND MICROSCOPIC ELEMENTS OF DIFFERENT PARTS OF *ONOPORDUM ACANTHIUM* AND *CARDUUS NUTANS*

© Garsiya E.R., Eliseeva L.M., Shamilov A.A., Shcherbakova E.A., Kononov D.A.

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University (PMPI – branch of VolgSMU)

11, Kalinin avenue, Pyatigorsk, 357532, Russian Federation

Onopordum acanthium L. and *Carduus nutans* L. belong to the tribe Cardueae, family Asteraceae. The similar macro features and nearest habitats provide the difficulties to differentiate each plant during collection. *Onopordum acanthium* is a medicinal plant using in the folk medicine. It is a potential anti-inflammatory and antitumor agent for preventive usage.

Objective. The aim of this work is to found and describe macro- and micro features of these similar species of the tribe Cardueae.

Materials and methods. In this research the samples of *Onopordum acanthium* and *Carduus nutans* collected during flowering and fruiting were used. The external features were described according to the XIV edition of the State Russian Pharmacopeia. Microanalysis was carried out with aerial parts and roots. The photos of micro preparations were taken.

Results. These two species differ with respect to anatomy of leaves, stem wings, inflorescences. Micro analysis provide that *Carduus nutans* flower stalk has more ribs and densely tomentous; a stem of *Onopordum acanthium* has wings all over its surface; several bundles in the stem are offset and flipped to 90°; there are trichomes on both sides of leaves of *Onopordum acanthium*, also there are salt cells on the down side; the root medullary rays and first and secondary xylem are different; and phloem is pigmented in *Onopordum acanthium*.

Conclusion. The results of this work may be used in the instruction of collection of medicinal raw material of *Onopordum acanthium*.

Keywords: *Onopordum acanthium*; *Carduus nutans*; micro analysis.

Garsiya Ekaterina R. – Post-Graduate Student, Department of Pharmacognosy, Botany and Technology of Phytopreparations, PMPI – branch of VolgSMU, Pyatigorsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3217-0680. E-mail: x-pharm@mail.ru (correspondence author)

Eliseeva Lyudmila M. – PhD in Pharmacy, Senior Lecturer of Department of Pharmacognosy, Botany and Technology of Phytopreparations, PMPI – branch of VolgSMU, Pyatigorsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3231-3146. E-mail: lyudmilamikhailov-na@yandex.ru

Shamilov Arnold A. – PhD in Pharmacy, Senior Lecturer of Department of Pharmacognosy, Botany and Technology of Phytopreparations, PMPI – branch of VolgSMU, Pyatigorsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6730-9518. E-mail: shamilovxii@yandex.ru

Shcherbakova Ekaterina A. – Specialist of Postgraduate and Doctoral Department, PMPI – branch of VolgSMU, Pyatigorsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2698-0460. E-mail: yeliseikina@mail.ru

Kononov Dmitry A. – Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmacognosy, Botany and Technology of Phytopreparations, PMPI – branch of VolgSMU, Pyatigorsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-0960-6127. E-mail: d.a.kononov@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.

AUTHORS CONTRIBUTION

Garsiya E.R., Shamilov A.A., Shcherbakova E.A. – preparation of micropreparations, photography, design of images; Eliseeva L.M. – describing anatomical features, design of manuscript; Kononov D.A. – editing manuscript.

Received 23.07.2019

Accepted 20.12.2019

For citation: Garsiya E.R., Eliseeva L.M., Shamilov A.A., Shcherbakova E.A., Kononov D.A. Comparative investigation of macro- and microscopic elements of different parts of *Onopordum acanthium* and *Carduus nutans*. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(4):104–114. DOI: 10.21626/vesnik/2019-4/13.

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 согласия с 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. 15,0.
Тираж 1000 экз.

Подписано в печать 20.12.2019.
Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № 256(Г)