

Периодическое теоретическое и научно-практическое издание

ISSN 2075-4094

DOI 10.24411/issn.2075-4094

**ВЕСТНИК НОВЫХ
МЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ.**

**Электронное
периодическое издание**

* * *

**JOURNAL OF NEW
MEDICAL
TECHNOLOGIES,
eEdition**

Том 14, №5, 2020

16+

RUSSIA, TULA

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС 77-76125 от 03 июля 2019 г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Журнал представлен в Научной электронной библиотеке - головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования, а также в Google Scholar, Semantic Scholar и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».
Перечень ВАКа РФ от 31.10.2019 - п. 441.

Журнал основан в г. Туле в 2007 г. Выходит 6 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА:

Тульский государственный университет.

ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор:

Хадарцев Александр Агубечирович – д.м.н., проф. (Тула).

Зам. главного редактора:

Хромушин Виктор Александрович – д.б.н., к.т.н. (Тула).

Зав. редакцией Е.В. Дронова.

Редактор С.Ю. Светлова.

Перевод И.С. Данилова.

Цель журнала: информирование о научных достижениях.

Задачи журнала: ознакомление научных работников, преподавателей, аспирантов, организаторов здравоохранения, врачей и фармацевтов с достижениями в области новых медицинских технологий.

Тематические направления: технологии восстановительной медицины, спортивной медицины, физиотерапии, санаторно-курортного лечения; биоинформатика; математическая биология; методологии системного анализа и синтеза в медико-биологических исследованиях; нанотехнологии в биомедицине; теоретические вопросы биологии и физиологии человека; математическое моделирование функционирования органов и систем; взаимодействие физических полей с живым веществом; клиника и методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний; функциональная и инструментальная диагностика; новые лекарственные формы; медицинские аспекты экологии; оздоровительные методы; исследования и разработка лечебно-диагностической аппаратуры и инструментария, систем управления в медицине и биологии; программное и техническое обеспечение новых медицинских технологий и экологических исследований. В журнале также отражены основные направления деятельности медицинского института Тульского государственного университета.

Отрасли науки:

Медицинские науки (14.00.00), группы:

клиническая медицина (14.01.00);

профилактическая медицина (14.02.00);

медико-биологические науки (14.03.00).

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300028, Тула, ул. Смидович, д.12; ТулГУ, мединститут, тел. (4872)73-44-73, e-mail: vnmt@yandex.ru или editor@vnmt.ru, сайт: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index_e.html.

АДРЕС ИЗДАТЕЛЬСТВА: 300600, Тула, пр. Ленина, 95

Дата выхода в свет: 30.10.2020

РЕДАКЦИЯ

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС 77-76125 от 03 июля 2019 г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Журнал представлен в Научной электронной библиотеке - головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования, а также в Google Scholar, Semantic Scholar, и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».
Перечень ВАКа РФ от 31.10.2019 - п. 441.

DOI:10.24411/issn.2075-4094 ISSN 2075-4094

Главный редактор:

Хадарцев Александр Агубечирович д.м.н., профессор, директор медицинского института, Тульского государственного университета (Тула)
Зам. главного редактора:
Хромушин Виктор Александрович д.б.н., к.т.н., зам. директора медицинского института, профессор кафедры "Поликлиническая медицина" Тульского государственного университета (Тула)

Редакционная коллегия:

Агасаров Лев Георгиевич д.м.н., профессор, зав. отделом рефлексотерапии НМИЦ «Реабилитация и курортология» Минздрава России, профессор кафедры восстановительной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)
Атлас Елена Ефимовна д.м.н., доцент, зав. кафедрой "Анатомия и физиология человека" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Борсуков Алексей Васильевич д.м.н., профессор, руководитель Проблемной научно-исследовательской лаборатории "Диагностические исследования и малоинвазивные технологии" и профессор кафедры факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии, зав. городским отделением диагностических и малоинвазивных технологий МЛПУ "Клиническая больница №1" (Смоленск)
Борисова Ольга Николаевна д.м.н., доцент, зам. директора медицинского института, зав. кафедрой "Внутренние болезни" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Беляева Елена Александровна д.м.н., профессор кафедры "Внутренние болезни" Тульского государственного университета (Тула)
Булгаков Сергей Александрович д.м.н., профессор, член Российской гастроэнтерологической ассоциации (Москва), профессор кафедры Организации медико-биологических исследований РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)
Волков Валерий Георгиевич д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Акушерство и гинекология" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Воронцова Зоя Афанасьевна д.б.н., профессор, зав. кафедрой "Гистология" Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко (Воронеж)
Веневцева Юлия Львовна д.м.н., зав. кафедрой "Пропедевтика внутренних болезней" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Гонтарев Сергей Николаевич д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии медицинского института Белгородского государственного университета (Белгород)
Гусейнов Ариф Зияд Оглы д.м.н., профессор, зав. каф. хирургии и онкологии с курсом клинической маммологии ЧОУ ДПО "Академия медицинского образования им. Ф.И. Инноземцева" (Санкт-Петербург), профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО "Тульский государственный университет"
Зилов Вадим Георгиевич академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. интегративной медицины ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва)
Иванов Денис Викторович д.м.н., профессор кафедры "Внутренние болезни" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Киреев Семен Семенович д.м.н., профессор, директор центра повышения квалификации и переподготовки кадров в области медицины, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Китиашвили Ираклий Зурабович д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Анестезиологии и реаниматологии" ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, главный анестезиолог-реаниматолог МЗ Астраханской области
Козырев Олег Анатольевич д.м.н., профессор, проректор по учебной и воспитательной работе ГБОУ ВО "Смоленская медицинская академия" Минздрава России (Смоленск)
Колесников Сергей Иванович академик РАН, д.м.н., профессор, президент Ассоциации производителей фармацевтической продукции и медицинских изделий (Москва)
Ластовецкий Альберт Генрихович д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения развития медицинской помощи и профилактики ФГУ "ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения", зам. руководителя ТК468 при ФГУ "ЦНИИОИЗ", эксперт по стандартизации Ростехрегулирования, эксперт аналитического управления при Правительстве РФ (Москва)
Малыгин Владимир Леонидович д.м.н., профессор, зав. кафедрой психологического консультирования и психотерапии "Московского государственного медико-стоматологического университета", руководитель центра психотерапии (Москва)

Миненко Инесса Анатольевна	д.м.н., профессор, профессор кафедры интегративной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)
Наумова Эльвина Муратовна	д.б.н., профессор кафедры внутренних болезней медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Никитюк Дмитрий Борисович	член-корресп. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУН "Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи" (Москва)
Несмеянов Анатолий Александрович	д.м.н., профессор, директор ООО "НОРДМЕД" (Санкт-Петербург)
Пальцев Михаил Александрович	академик РАН, д.м.н., начальник отдела Курчатовского института (Москва)
Полунина Ольга Сергеевна	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ (Астрахань)
Сапожников Владимир Григорьевич	д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Педиатрия" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Сорокая Валентина Николаевна	д.м.н., профессор кафедры "Внутренние болезни" Тульского государственного университета (Тула)
Субботина Татьяна Игоревна	д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Общая патология" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Тутельян Виктор Александрович	академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБУН "Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи" (Москва)
Фудин Николай Андреевич	Член-корр. РАН, д.б.н., профессор, зам директора и зав. лабораторией системных механизмов спортивной деятельности ГУ "Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина" (Москва)
Хабаров Сергей Вячеславович	д.м.н., профессор кафедры "Акушерство и гинекология" Тульского государственного университета (Тула)
Хадарцева Кызылгуль Абдурахмановна	д.м.н., профессор, профессор кафедры "Акушерство и гинекология" Тульского государственного университета (Тула)
Хритинин Дмитрий Федорович	член-корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры "Психиатрия и наркология" Первого медицинского государственного университета им. И.М. Сеченова (Москва)
Цыганков Борис Дмитриевич	академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова (Москва)
Честнова Татьяна Викторовна	д.б.н., зав. кафедрой "Санитарно-гигиенические и профилактические дисциплины" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Чучалин Александр Григорьевич	академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)
E. Fitzgerald	профессор, доктор медицинских наук, professor and Chair Department of Epidemiology and Biostatistics, University at Albany (USA, Albany)

Зав. редакцией: Е.В. Дронова
Редактор: С.Ю. Светлова, Перевод: И.С. Данилова

Редакционный совет:

Айламазян Эдуард Карпович	академик РАН, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии имени Д.О.Отта (Санкт-Петербург)
Жеребцова Валентина Александровна	д.б.н., директор Центра детской психоневрологии, профессор кафедры "Профилактика внутренних болезней" медицинского института Тульского государственного университета
Зарубина Татьяна Васильевна	д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской кибернетики и информатики ГБОУ ВО "Российский научный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава (Москва), зам. директора по информатизации в здравоохранении ЦНИИОИЗ Минздрава России (Москва)
Марийко Владимир Алексеевич	д.м.н., профессор кафедры "Хирургические болезни" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Мидленко Владимир Ильич	д.м.н., профессор, директор Института медицины, экологии и физической культуры, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии и реанимации, травматологии и ортопедии, урологии ФГБОУ УлГУ (Ульяновск)
Чамсутдинов Наби Умматович	д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии Дагестанского государственного университета (Махачкала)
Bredikis Jurgis Juozo	Эмерит-профессор Вильнюсского университета (Литва)
Kofler Walter Wolgan	доктор медицины, профессор, Медицинский университет Инсбрук, Австрия; Социальная медицина и школа здравоохранения, профессор кафедры нормальной физиологии МГМУ им. И.М.Сеченова
Weidong Pan	PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China), Learning Management Systems Developer (Китай)
M.Taborsky	PhD, зав. кардиологической клиникой г.Оломоуц (Чехия)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

300028, Тула, ул. Смидович, 12; Мединститут Тульского государственного университета
Телефон: (4872) 73-44-73 Факс: (4872) 73-44-73
E-mail: vnmt@yandex.ru или editor@vnmt.ru http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index_e.html

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
CLINICAL MEDICINE

ГОНТАРЕВ С.Н., ГОНТАРЕВА И.С., ДАВТЯН Р.А., МУСТАФА ЯСИН, СУМЧЕНКО Ю.С. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА (обзор литературы) GONTAREV S.N., GONTAREVA I.S., DAVTYAN R.A., MOUSTAFA YASEEN, SUMCHENKO J.S. MODERN METHODS OF TREATMENT OF PERIODONTITIS (literature review)	8
БАБЛОЯН А.Г., ЦАХИЛОВА С.Г. ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОКСИТОЦИНА И КАРБЕТОЦИНА У БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА BABLOYAN G.A., TSAKHILOV S.G. PREVENTION OF OBSTETRIC BLEEDING USING OXYTOCIN AND CARBETOCIN IN PREGNANT HIGH RISK PREGNANT WOMEN	17
ОМУРЗАКОВА А.Т., ИЗРАНОВ В.А. АНАТОМИЯ ЛИЦЕВОЙ АРТЕРИИ И ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОПЛЕРОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ЕЕ ПАРАМЕТРОВ (краткий обзор литературы) OMURZAKOVA A.T., IZRANOV V.A. ANATOMY OF THE FACIAL ARTERY AND ULTRASOUND POSSIBILITIES BY DOPPLEROGRAPHY IN THE ESTIMATION OF ITS PARAMETERS (brief literature review)	25
СЕРИКОВА И.Ю., ШУМАХЕР Г.И., КУЗНЕЦОВА М.П., ФЕФЕЛКИНА Н.С., СЕРИКОВА Т.Ю. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ТИКОВ И СИНДРОМА ТУРЕТТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (обзор литературы) SERIKOVA I.YU., SCHUMACHER G.I., KUZNETSOVA M.P., FEFELKINA N.S., SERIKOVA T.YU. ACTIVITY OF THE PROBLEM OF TIC AND TOURETTE'S SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS (literature review)	31
КОРНЯКОВА А.Р., ИВАНОВ К.М., САМОЙЛОВ П.В., СИЛКИНА Т.А., СИЛКИН В.В., ЧУМАКОВА Н.С. РОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В ПРОГНОЗЕ РИСКА СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПИЩЕВОДА И КАРДИИ ЖЕЛУДКА KORNYAKOVA A.R., IVANOV K.M., SAMOILOV P.V., SILKINA T.A., SILKIN V.V., CHUMAKOVA N.S. ROLE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE FORECAST OF RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS DURING SURGICAL TREATMENT OF ESOPHAGEAL AND GASTRIC CARDIA CANCER	38
ЕМЕЛЬЯНОВ И.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРАДИКАЦИИ <i>H.</i> <i>PYLORI</i> ПРИ ВЫСОКОЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ (обзор литературы) EMELYANOV I.A. MODERN APPROACHES TO INCREASING EFFICIENCY OF <i>H. PYLORI</i> ERADICATION IN THE CONDITIONS OF HIGH ANTIBIOTIC RESISTANCE (literature review)	44
ПИХУТ П.П., ЦАХИЛОВА С.Г., БАБЛОЯН А.Г. КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У МАТЕРИ И ПЛОДА: ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У РОДИЛЬНИЦ PIKHUT P.P., TSAKHILOVA S.G., BABLOYAN A.H. CRITICAL CONDITIONS IN THE MOTHER AND FETUS: TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN POSTPARTUM WOMEN	52

КОШЕЛЕВ К.А., БЕЛОУСОВ Н.Н. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	59
KOSHELEV K.A., BELOUSOV N.N. PREDICTING THE RESULTS OF DENTAL ORTHOPEDIC TREATMENT IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS	
ШИХНАБИЕВА Э.Д., ШИХНЕБИЕВ Д.А., КИШЕВ М.М., АБУКОВ Р.М. ВНУТРИРОТОВЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ЛИЦ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА	65
SHIKHNABIEVA E.D., SHIKHNEBIEV D.A., KISHEV M.M., ABUKOV R.M. INTRAORAL MANIFESTATIONS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASES IN ADOLESCENCE	
БУДАЙЧИЕВ Г.М.-А., АТАЛАЕВ М.М., БУДАЙЧИЕВА М.А., ИЛЬЯСОВ К.А. ЭСТЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ГИПОПЛАЗИИ ЭМАЛИ (клинический случай)	70
BUDAICHIEV G.M.-A., ATALAEV M.M., BUDAICHIEVA M.A., ILYASOV K.A. AESTHETIC CORRECTION OF HYPOPLASIA OF THE ENAMEL (clinical case)	
ШВЕЦ Д.А., ПОВЕТКИН С.В. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ОБЗОР ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА	74
SHVETS D.A., POVETKIN S.V. COMPARATIVE REVIEW OF THE USE OF MACHINE LEARNING METHODS FOR PREDICTING CARDIOVASCULAR RISK	
МОШКИН А.С. ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РАН В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ	83
MOSHKIN A.S. PROPERTIES OF THE EXPERIMENTAL WOUND HEALING IN CONDITIONS OF LOCAL IMMUNOTHERAPY	
ОВЧИННИКОВА С.А., КУРОЧКИН В.Н. ИЗМЕРЕНИЕ МИКРОТВЕРДОСТИ СВЕТОТВЕРЖДАЕМЫХ КОМПОЗИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ КОМПАНИИ IDS (ГЕРМАНИЯ) ПРИ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ УСТРОЙСТВАМИ РАЗЛИЧНОГО ТИПА	90
OVCHINNIKOVA S.A., KUROCHKIN V.N. MEASUREMENT OF MICRONHARDNESS OF LIGHT-CURING COMPOSITE MATERIALS FROM IDS (GERMANY) DURING POLYMERIZATION WITH VARIOUS TYPES OF DEVICES	
КУЛАКОВА А.С., ФИЛИНА И.А., НИКИШИНА С.С. ЗАВИСИМОСТЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ ОТ ИХ СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКОГО ПОЛОЖЕНИЯ	95
KULAKOVA A.S., FILINA I.A., NIKISHINA S.S. DEPENDENCE OF LIFE QUALITY OF PATIENTS WITH OBESITY FROM THEIR SOCIO- DEMOGRAPHIC POSITION	
ХАДАРЦЕВ А.А., ТОКАРЕВА С.В., КОНСТАНТИНОВА Д.А. К ПАТОГЕНЕЗУ ОЖИРЕНИЯ И ОБОСНОВАНИЮ ЕГО НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ (обзор литературы)	100
KHADARTSEV A.A., TOKAREVA S.V., KONSTANTINOVA D.A. ON THE PATHOGENESIS OF OBESITY AND THE JUSTIFICATION OF ITS NON-DRUG CORRECTION (literature review)	
ХАВАНДЕЕВ М.Л., ЛИЩУК А.Н., ЕРОШЕНКО С.С., КОЛТУНОВ А.Н., ИВАНОВ Д.В. ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ЗАМЕНА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА (TAVR) КАК МЕТОД ВЫБОРА ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С НИЗКИМ ХИРУРГИЧЕСКИМ РИСКОМ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ВМЕСТО ХИРУРГИЧЕСКОЙ ЗАМЕНЫ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА (SAVR) (обзор литературы)	108
CHAVANDEEV M.L., LISCHUK A.N., EROSHENKO S.S., KOLTUNOV A.N., IVANOV D.V. TRANSCHEATER AORTIC VALVE REPLACEMENT (TAVR) AS A METHOD OF CHOICE OF TREATMENT OF SEVERE AORTIC SENOSIS IN PATIENTS WITH LOW SURGICAL RISK OF OPERATIVE INTERVENTION INSTEAD OF SURGICAL AORTIC VALVE REPLACEMENT (SAVR) (literature review)	

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
PROPHYLACTIC MEDICINE**

МЕХАНТЬЕВ И.И., КЛЕПИКОВ О.В.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ НАДЕЖНОСТИ СИСТЕМ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО ПИТЬЕВОГО ВОДОСНАБЖЕНИЯ СЕЛЬСКИХ ТЕРРИТОРИЙ

119

MEKHANTIEV I.I., KLEPIKOV O.V.

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF SANITARY AND EPIDEMIOLOGICAL RELIABILITY OF CENTRALIZED DRINKING WATER SUPPLY SYSTEMS IN RURAL TERRITORIES

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ
MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES**

ГУСЕЙНОВ Т.С., ГУСЕЙНОВА С.Т., ХАЛИЛОВ М.А.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ МАКРО- И- МИКРОСКОПИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ СТРУКТУР СТЕНКИ ЖЕЛУДКА КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СЕРОВОДОРОДНЫХ ВАНН

125

GUSEINOV T.S., GUSEINOVA S.T., KHALILOV M.A.

SOME FEATURES OF MACRO-AND MICROSCOPIC ANATOMY OF RAT'S STOMACH WALL STRUCTURES UNDER THE INFLUENCE OF HYDROGEN SULFIDE BATHS

АГАСАРОВ Л.Г., ЛИМОНОВ В.И.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ЭВОЛЮЦИИ МОДЕЛИ ОРГАНИЗАЦИИ И СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ В РОССИИ (краткий обзор литературы)

130

AGASAROV L.G., LIMONOV V.I.

MAIN STAGES OF THE EVOLUTION OF THE ORGANIZATION MODEL AND THE MANAGEMENT SYSTEM OF HEALTH AND SPA SERVICE IN RUSSIA (brief literature review)

ТАДЕУШ ХУЧИНСКИЙ, НЕСМЕЯНОВ А.А., ТОМАШ ВИЛЬЧЕВСКИЙ, ЯКУБ МУДРЕЦ, КАРОЛИНА ВИЛЬЧЕВСКА, ПАВЕЛ ЛЕНИК, ОВЧИННИКОВ В.П., ФОКИН А.М., ХАДАРЦЕВ А.А.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СИСТЕМЕ СОВРЕМЕННОЙ СПОРТИВНОЙ ПОДГОТОВКИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ ТЕХНИЧЕСКИХ НАВЫКОВ ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ

137

TADEUSH KHUCHINSKY, NESMEYANOV A.A., TOMASH VILCHEVSKY, YAKUB MUDRETS, KAROLINA VILCHEVSKA, PAVEL LENIK, OVCHINNIKOV V.P., FOKIN A.M., KHADARTSEV A.A.

NEUROLOGICAL APPROACHES TO MODERN SPORT TRAINING SYSTEM AND THEIR INFLUENCE ON THE DEVELOPMENT OF TECHNICAL SKILLS OF YOUNG ATHLETES

МОСКВИН С.В., КОЧЕТКОВ А.В., БУРДУЛИ Н.М., АСХАДУЛИН Е.В.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАЗВИТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ COVID-19

145

MOSKVIN S.V., KOCHETKOV A.V., BURDULI N.M., ASKHADULIN E.V.

THE JUSTIFICATION OF THE USE OF LOW-LEVEL LASER THERAPY TO PREVENT THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COVID-19 PATIENTS

ХАДАРЦЕВ А.А.

К ОБОСНОВАНИЮ ДЕПРЕССИИ И НАРУШЕНИЯ ОБОНЯНИЯ ПРИ COVID-19 (обзор литературы)

155

KHADARTSEV A.A.

ON THE JUSTIFICATION OF DEPRESSION AND SENSOR IMPAIRMENT IN COVID-19 (literature review)

КОРНЕЕВА Е.В., ВОЕВОДА М.И., СЕМАЕВ С.Е., МАКСИМОВ В.Н.

ПОЛИМОРФИЗМ ID ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У МОЛОДЫХ ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРНОГО РЕГИОНА

KORNEEVA E.V., VOEVODA M.I., SEMAEV S.E., MAXIMOV V.N.

ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE ID POLYMORPHISM AND METABOLIC SYNDROME IN YOUNG RESIDENTS OF THE NORTHERN REGION

162

ПЛАТОНОВ В.В., ХАДАРЦЕВ А.А., СУХИХ Г.Т., ФРАНКЕВИЧ В.Е., ДУНАЕВ В.А., ВОЛОЧАЕВА М.В., ДАТИЕВА Ф.С.

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ТАТАРНИКА КОЛЮЧЕГО
(*ONOPORDIUM ACANTHIUM L.*, СЕМЕЙСТВО АСТРОВЫЕ – *ASTERACEAE*)

PLATONOV V.V., KHADARTSEV A.A., SUKHICH G.T., FRANKEVICH V.E., DUNAEV V.A., VOLOCHAIEVA M.V., DATIEVA F.S.

CHEMICAL COMPOSITION OF THE ETHANOL EXTRACT OF COTTON THISTLE
(*ONOPORDUM ACANTHIUM L.*, FAMILY - *ASTERACEAE*)

ЗОЛОТАРЕВА С.Н., ВОРОНЦОВА З.А., ЖИЛЯЕВА О.Д.

ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЩЕЙ
КИШКИ В УСЛОВИЯХ МОДИФИКАЦИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ОБЛУЧЕНИЯ

ZOLOTAREVA S.N. , VORONTSOVA Z.A., ZHILYAEVA O.D.

ASSESSMENT OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF JEJUNUM MUCOSA UNDER
CONDITIONS OF IONIZING RADIATION MODIFICATION

168

175

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА
(обзор литературы)

С.Н. ГОНТАРЕВ, И.С. ГОНТАРЕВА, Р.А. ДАВТЯН, МУСТАФА ЯСИН, Ю.С. СУМЧЕНКО

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия, e-mail: ripsime.davtyan94@mail.ru

Аннотация. Введение. Статья посвящена современным методам лечения воспалительных заболеваний пародонта. Воспалительные заболевания пародонта являются современной проблемой в стоматологии. В статье описаны наиболее часто применяемые современные методы и средства лечения воспалительных заболеваний пародонта. Применение *LED*-технологий и озонотерапии для лечения воспалительных заболеваний пародонта. Также описаны современные аспекты консервативной терапии воспалительных заболеваний пародонта с использованием ультразвуковых аппаратов, в том числе и аппарата «Вектор», антибактериальных и фитопрепаратов, которые могут быть рекомендованы при различных формах патологии или сопутствовать другим видам лечения (ортопедическим и хирургическим). **Целью исследования** – выяснение целесообразности различных методов лечения пародонтита по данным литературных источников. **Материалами исследования** послужил обзор исследований заболеваний пародонта, которые показывают, что заболевания пародонта являются одной из наиболее важных проблем современной стоматологии. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, у лиц в возрасте от 35 до 50 лет уровень заболеваемости пародонта составляет 69-98%. Многочисленные и многолетние исследования отечественных и зарубежных авторов доказали, что ведущим этиологическим фактором в развитии заболеваний тканей пародонта являются пародонтопатогенные бактерии. Большая часть пародонтопатогенных бактерий представлена анаэробами, которые отличаются высокой адгезивностью, инвазивностью и токсичностью. Эффективное лечение пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями пародонта, как правило, включает медикаментозное воздействие на пародонтопатогенные бактерии как основного этиологического фактора в развитии гингивита и пародонтита путем местного и общего применения антибиотиков. Все шире в медицине используется такой немедикаментозный метод лечения, как озонотерапия. Как известно, озон убивает все виды микроорганизмов, но кроме этого оказывает противовоспалительное действие. В результате определено, что озон оказывает выраженное положительное влияние на все показатели микроциркуляции, при травмах слизистой отмечалось ускоренное заживление, более быстрое восстановление целостности эпителиального покрова по сравнению с контролем. **Результатом исследования и заключения** является то, что пародонтит (*parodontitis*) – воспаление тканей пародонта, характеризующееся прогрессирующей деструкцией пародонта и кости альвеолярного отростка и альвеолярной части челюстей. Пародонт – многогранная и важная область нашего организма, требующая глубокого изучения и скрупулезного отношения к себе. Сроки наступления клинического благополучия и длительность периода ремиссии индивидуальны и зависят от многих факторов: возраста, наличия общесоматической патологии, степени тяжести заболевания, неблагоприятных местных факторов, биотипа десны, что следует учитывать стоматологу в клинической практике. Современные исследования показывают, что заболевания пародонта являются одной из наиболее важных проблем в современной стоматологии. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, у лиц в возрасте от 35 до 50 лет уровень заболеваемости пародонта составляет 69–98%. Многочисленные и многолетние исследования отечественных и зарубежных авторов доказали, что ведущим этиологическим фактором в развитии заболеваний тканей пародонта являются пародонтопатогенные бактерии. Большая часть пародонтопатогенных бактерий представлена анаэробами, которые отличаются высокой адгезивностью, инвазивностью и токсичностью.

Ключевые слова: болезни пародонта, пародонтит, антисептики, антибиотики, пародонтальные каппы, аппарат «*Vector*», фитопрепараты, медицинский озон, лазер, *LED*-технология.

MODERN METHODS OF TREATMENT OF PERIODONTITIS (literature review)

S.N. GONTAREV, I.S. GONTAREVA, R.A. DAVTYAN, MOUSTAFA YASEEN, J.S. SUMCHENKO

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy street, Belgorod, 308015, Russia,
e-mail: ripsime.davtyan94@mail.ru

Abstract. The article is devoted to the study of modern methods of treatment of inflammatory periodontal diseases. Inflammatory periodontal diseases are a modern problem in dentistry. Periodontitis is a

complex nosological unit among periodontal diseases. The article describes the most frequently used and modern methods and means of treatment of periodontal diseases, as well as the use of LED technologies and ozone therapy for the treatment of inflammatory periodontal diseases. The article presents the modern aspects of conservative treatment of inflammatory periodontal diseases using ultrasound devices, including the apparatus "Vector", antibacterial and phytopreparations. They can be recommended for various forms of pathology or accompany other types of treatment (orthopedic and surgical). The research purpose is to find out the feasibility of various methods of treating periodontitis according to literature data. Materials and methods. We used a review of increased research on the actual effects of problems methods in dentistry - modern biofilm methods, the influence of treatment of the paste of inflammatory diseases of the periodontal disease. Modern research shows that periodontal diseases are one of the most important problems in modern dentistry. According to experts from the world health organization, people aged 35 to 50 years have a periodontal disease rate of 69-98%. Numerous and long-term studies of domestic and foreign authors have proved that the leading etiological factor in the development of periodontal tissue diseases are periodontal pathogenic bacteria. Most of the periodontal pathogenic bacteria are represented by anaerobes, which are highly adhesive, invasive and toxic. Effective treatment of patients with infectious and inflammatory periodontal diseases, as a rule, includes medicinal effects on periodontal pathogenic bacteria as the main etiological factor in the development of gingivitis and periodontitis by local and general use of antibiotics. More and more widely used in medicine is a non-medicinal method of treatment, such as ozone therapy. Ozone kills all types of microorganisms, but it also has an anti-inflammatory effect. As a result, it was determined that ozone has a pronounced positive effect on all indicators of microcirculation, with injuries of the mucosa, accelerated healing was noted, faster restoration of the integrity of the epithelial cover compared to the control. The result of a study of the data was that periodontitis (parodontitis) is a cavity inflammation of the acute tissues of the bite of the periodontium, an action characterized by such a progressive destruction task included periodontal persistent and bone examination of the alveolar processes of the appendix of the cavity and alveolar laser portion of the blood of the jaws. Conclusion. Periodontal disease is a multifaceted and very interesting area of our body. It requires deep study and scrupulous attitude to ourselves. The timing of the onset of clinical well-being and the length of the period of remission are individual and depend on many factors: age, the presence of general somatic pathology, the severity of the disease, adverse local factors, gum biotype, which should be considered by the dentist in clinical practice.

Keywords: periodontal disease, periodontitis, antiseptics, antibiotics, periodontal mouthguards, apparatus "Vector", herbal remedies, medical ozone, laser, LED technology.

Введение. Заболевания пародонта на сегодняшний день являются одними из самых распространенных в стоматологической практике и поражают пациентов всех возрастных групп. Резкое увеличение распространенности заболеваний пародонта, потеря большого количества зубов, нарушение акта жевания и речи, влияние на общее состояние организма и снижение качества жизни человека заставляют рассматривать заболевания пародонта как специальный раздел стоматологической науки, а проблему делают не только общемедицинской, но и социальной. Пародонтиты представляют собой наиболее сложную нозологическую единицу среди заболеваний пародонта. Общеизвестно, что лечение пародонтита предполагает проведение комплексного лечения, то есть воздействия как на этиологические факторы, так и на патогенетические механизмы воспалительного процесса, а также использование средств симптоматического лечения. Отсутствие ранней диагностики и своевременной терапии у больных данным заболеванием в короткие сроки может привести к быстрой деструкции тканей пародонта и потере зубов. Существуют специфические диагностические признаки, но их клинические проявления могут отличаться у разных пациентов. Если заболевание диагностируется на поздних стадиях, успешное лечение представляет собой сложную задачу. На сегодняшний день существует большое разнообразие доступных методов лечения с достаточно переменными показателями успеха.

Цель исследования – выяснить целесообразность различных методов лечения пародонтита по данным литературных источников.

Материалы и методы исследования. Обзор исследований актуальных проблем в стоматологии – современные методы лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Результаты и их обсуждение. Пародонтит (*parodontitis*) –воспаление тканей пародонта, характеризующееся прогрессирующей деструкцией периодонта и кости альвеолярного отростка и альвеолярной части челюстей [5, 32].

По распространенности выделяют локализованный и генерализованный пародонтит; по течению – острый, хронический, обострение (в том числе абсцедирование), ремиссия; по тяжести процесса – легкую, средней тяжести и тяжелую степень. Критериями тяжести пародонтита являются глубина пародонтального кармана, резорбция костной ткани челюстей, патологическая подвижность зубов. Пародонтит выявляется чаще у лиц старше 30-40 лет. Характерно наличие в анамнезе жалоб на кровоточивость десен в течение нескольких лет, болевых ощущений в деснах в острый период и период обострения, появление подвижности и нарушение функции зубов. Локализованный пародонтит вызывается местными

причинами: травмированием тканей пародонта пломбировочным материалом, ортопедическими или ортодонтическими конструкциями, коффердамом или раздражающими, токсичными средствами (мышьяковистая паста, формальдегид), физической травмой с последующим посттравматическим остеолитом кости. Локализованный пародонтит встречается часто, прогноз благоприятный при возможности прекращения действия травмирующего фактора и проведения курса адекватного лечения. Причинами развития хронического пародонтита могут быть местные и общие факторы, которые сначала приводят к появлению гингивита, а затем воспаление с десны распространяется на подлежащие ткани [10, 34].

На первоначальном этапе лечения важным является проведение качественного инструментального снятия зубных отложений с выравниванием поверхности корней зубов. В настоящее время в пародонтологии используются различные методы снятия зубных отложений [11].

В зависимости от способа генерации *ультразвука* (УЗ) аппараты подразделяются на магнитостриктивные и пьезоэлектрические. Эллипсоидная траектория движений рабочего кончика насадки *магнитостриктивного скейлера* (МС) уменьшает травмирующее действие УЗ на твердые ткани зуба. Насадка МС быстро и значительно нагревается, за счет этого и происходит подогрев воды. Обеспечивается бережная работа, не повреждающая реставрационные конструкции, а также щадящее воздействие при контакте с мягкими тканями зуба, что делает процедуру профессиональной гигиены безболезненной и комфортной для пациента. Таким образом, в настоящее время общепризнано, что применение магнитостриктивных УЗ технологий является наименее травматичным методом снятия зубных отложений. Однако если пациент страдает гиперестезией для полного устранения болевых ощущений во время и после проведения сеансов аппаратного скейлинга рекомендуется дополнительно применить лечебно-профилактическую пасту «Нупро-сенсодин», содержащую новами, которая предназначена для профессиональной чистки и полировки зубов и сочетает одновременно три эффекта: снятие отложений, полировку, свойства десенситайзера. При нанесении происходит мгновенное высвобождение ионов натрия (повышение *pH*), кальция и фосфора на поверхности зуба со стойкой obturацией открытых дентинных канальцев путем формирования защитного минерального слоя [3].

Поскольку наиболее серьезным фактором при воспалении пародонта является персистенция в полости рта пародонтопатогенной микрофлоры, то нормализация микрофлоры полости рта является главной задачей использования лекарственных препаратов различного спектра. Таким образом, наибольшее распространение при лечении хронического генерализованного пародонтита получили антибактериальные препараты, которые в свою очередь делят на две основные группы [6, 26]:

1) антисептики – вещества, обладающие малой избирательной активностью. Взаимодействуя с белками клеток микроорганизмов, вызывают коагуляцию, останавливая рост патогенной микрофлоры [17];

2) антибиотики – вещества природного или полусинтетического происхождения, также обладающие прямым действием против патогенной микрофлоры при воспалении пародонта. К числу наиболее часто используемых антибиотиков при воспалительных процессах в пародонте широко применялись препараты тетрациклинового ряда. Широко применение получил метронидазол и препараты на его основе. Относительно недавно в пародонтологии для антимикробной химиотерапии стали использоваться антибактериальные препараты из группы фторхинолонов IV поколения. Моксифлоксацин, гагифлоксацин, гемифлоксацин существенно превосходят по воздействию на патогенных бактерий не только другие препараты из фторхинолонов, но и другие антибиотики, получившие признание в стоматологии. Имеются данные о высокой эффективности использования антибиотиков из группы макролидов (олеандомицин, эритромицин), а также сульфаниламидов [1].

При противогрибковой терапии используются полиеновые антибиотики леворин и нистатин. Они применяются в виде 5% мазей под повязку или в виде растворов для аппликаций. Также к противогрибковым препаратам относятся декамин и декаметоксин, последний используется в виде 0,01-0,02% растворов для полоскания ротовой полости [9].

С недавнего времени для лечения и профилактики заболеваний пародонта с успехом применяется аппаратный комплекс «*Vector*» фирмы *Durr Dental* (Германия), который удаляет биопленку, зубную бляшку, зубной камень, эндотоксины, а также эффективно элиминирует бактерии, вызывающие заболевания. Пародонтологический аппарат «*Vector*» предназначен для эффективного удаления зубных отложений в десневых карманах и полировки поверхности зубов. Основной принцип действия установки заключается в использовании ультразвуковых волн и специальной лекарственной суспензии с кристаллами гидроксиапатита. Через гидрооболочку ультразвук проникает в пародонтальный карман, производя интенсивную очистку. Суспензия позволяет мягко и высокоэффективно полировать зубную - поверхность. Результатом таких манипуляций становится снятие болевых ощущений и кровоточивости, уменьшение патологии карманов [28].

В то же время по данным ряда авторов, высокоэффективным методом лечения ряда заболеваний, в основе патогенеза которых лежит воспалительный синдром бактериальной этиологии, является озонотерапия. В этой связи - применение аппарата «*Vector*» с использованием вместо дистиллированной озонированной - воды имеет большое научно-практическое значение.

При работе аппаратом «*Vector*» отмечалось позитивное воздействие частиц суспензии гидроксиапатита, способствующее созданию оптимального биологического состояния не только для твердых тканей зуба, но и регенерации структур пародонта, а безболезненность процедуры для пациента имеет большое значение в плане формирования его положительной мотивации на проведение систематических предупредительных и поддерживающих лечебных мероприятий [16].

Использование на пародонтологическом приеме аппарата с озонированной дистиллированной водой обеспечивает:

1) стойкий терапевтический эффект в большинстве процентов случаев и в более короткие сроки (приблизительно в 2 раза) по сравнению с традиционными средствами;

2) при оценке микробного статуса пародонтального кармана выявлена положительная динамика;

3) озонотерапия, в отличие от антибиотикотерапии, не имеет побочных эффектов, вследствие чего может быть рекомендована пациентам при непереносимости или неэффективности терапии с использованием других методов [23].

В качестве инновационного метода лечения пародонтитов сегодня все чаще звучит плазмолифтинг – инъекционное введение в ткани организма богатой тромбоцитами плазмы, полученной из крови пациента. Используют жидкую фракцию крови, Кровь получают из вены, прогоняют в безвибрационной центрифуге, по переходной складке верхней и нижней челюсти. Курс 3-5 посещений с интервалом 5-6 дней [35].

В современной стоматологии большой интерес вызывают методы лечения, оказывающие выраженный положительный эффект с минимумом побочных воздействий. Один из таких методов – фитотерапия. Наиболее важными преимуществами фитотерапии над традиционными методами лечения являются:

1) лекарственные средства растительного происхождения используемые в фитотерапии, благодаря наличию различных групп биологически активных веществ могут оказывать комплексное воздействие на ткани пародонта: антисептическое, обезболивающее, бактерицидное, бактериостатическое, противовоспалительное, кератопластическое противоотечное и т. д. [12, 29].

2) фитопрепараты низкотоксичны, их воздействие отличается мягкостью, редким возникновением аллергических реакций, что позволяет при необходимости принимать их длительно (годами) без вреда для больного, так как к ним не развивается устойчивая адаптация микро и макроорганизма [20].

3) фитопрепараты можно рекомендовать пациентам всех возрастных групп [33].

4) важным достоинством растительных препаратов также обычно выступают приятные органолептические свойства биологически активных веществ;

5) фитопрепараты также стимулирует процессы регенерации тканей [13].

Кроме того лекарственные растения оказывают положительное действие на макроорганизм в целом: восстанавливают нормальную микрофлору кишечника, помогают в ликвидации дисбактериоза и нормализуют функционирование многих внутренних органов, также усиливая общий иммунитет.

Наиболее активно используется лекарственные препараты на основе коры дуба, ромашки, календулы, шалфея, зверобоя, тысячелистника и др. Одним из таких препаратов является «Стоматофит» – комплексный препарат из 7 лекарственных растений. В состав препарата включены: корень аира, кора дуба, листья шалфея, арники трава, листья мяты перечной, цветки ромашки, трава тимьяна. «Стоматофит» помогает снять воспаление, раздражение, боль, жжение, отек, уменьшить кровоточивость десен и неприятный запах изо рта [25]. Уже несколько десятилетий в различных областях медицины используется озонотерапия. Но в стоматологию озон пришел совсем недавно, в середине 90-х годов. Озон убивает все виды бактерий, вирусов, грибов и простейших. Антисептическое действие чистого озона в 300 раз сильнее, чем у хлора.

При этом, в отличие от многих антисептиков, озон не оказывает разрушающего и раздражающего действия на ткани, так как клетки многоклеточного организма имеют антиоксидантную систему защиты.

Терапевтические дозы озона стимулируют антиоксидантную систему и уменьшают интенсивность *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) [7].

В эритроцитах активация кислородзависимых процессов проявляется повышением содержания НАДФН₂, который восстанавливает окисленный глутатион и антиоксидантный фермент глутатионпероксидазу. В результате нормализуется перекисное окисление липидов, которое регулирует структурно-функциональное состояние мембран. Основными продуктами, образующимися при взаимодействии озона с ненасыщенными жирными кислотами наряду с озонидами являются гидропероксиды, т.к. вода в организме имеется в избытке [27].

Небольшое количество пероксидов озона усиливает потребление кислорода кровью во много раз.

Помимо этого в эритроцитах образуется *2,3-дифосфоглицерат* (2,3-ДФГ), который определяет прочность связи гемоглобина с кислородом. Образование его облегчает отдачу кислорода оксигемоглобином, улучшает кислородное обеспечение тканей: $HbO_2 + 2,3-ДФГ = Hb2,3-ДФГ + O_2$.

Это означает, что озонотерапия обеспечивает усиленную отдачу кислорода недостаточно кровоснабжаемым тканям, и в тканях, страдающих от недостаточности кровоснабжения, высвобождается больше кислорода – эффект, которого невозможно достичь с помощью никаких медикаментов [18].

Кровь в присутствии озона может поглощать в 2-10 раз больше кислорода, чем при обычных условиях, при этом возможно поддержание обмена веществ через внеклеточную жидкость несмотря на нарушенный тонус сосудов. После прекращения лечения повышенная точка времени редукции оксигемоглобина снижается очень медленно, в течение нескольких недель и даже месяцев. Таким образом, повышенное содержание кислорода в крови может иметь терапевтическое влияние и тогда, когда лечение озоном уже прекращено [4].

Во многих исследованиях показано, что одним из эффектов озонотерапии является улучшение периферического кровообращения и микроциркуляции. Озон обладает сосудорасширяющим действием.

Отмечено также некоторое кариезрезистентное действие медицинского озона.

Для получения медицинского озона используется медицинский озонатор «Медозонс-БМ» (Россия). Для контроля гемодинамики и эффективности проводимой терапии использовался лазерный анализатор капиллярного кровотока «ЛАКК-М» (НПП Лазма, Россия). По общепринятой методике, в соответствии с рекомендациями производителя озонатора получали насыщенное озоном рафинированное оливковое масло, с концентрацией озона 40 мг/л. Лечение озоном заключалось в ежедневных 15-минутных аппликациях озонированным оливковым маслом области воспаления и травмы. Аппликации проводились пациентами самостоятельно после проведения обучения.

Эффективность озонотерапии при воспалительных заболеваниях пародонта зависела от интенсивности воспалительного процесса. Причем, чем более тяжелая была степень пародонтита, тем более выраженным был эффект озонотерапии. Динамика пародонтального индекса в группе, где проводилась терапия озоном, демонстрировала очень хорошие результаты. Уже на 1-2 сутки после первой аппликации озонированного масла отмечалось значительное снижение кровоточивости, которая снижалась и в дальнейшем. Применение медицинского озона имеет очень хорошие перспективы в стоматологии, благодаря его высокой эффективности, естественности и отсутствию побочных эффектов [19].

Применение лазерных технологий открывает совершенно новые возможности, позволяя врачу стоматологу предложить пациенту большой перечень минимально инвазивных, фактически – безболезненных процедур в безопасных для здоровья стерильных условиях, отвечающих высочайшим клиническим стандартам оказания стоматологической помощи [2, 31].

Лазер (он же квантовый генератор) – это техническое устройство, которое излучает свет в узком диапазоне направленного сфокусированного пучка электромагнитных волн. Эти самые волны разрушают клетки патогенных микроорганизмов, делая обработанный участок буквально стерильным. Под действием лазерного излучения в ядрах клеток различных тканей человека выявлено увеличение синтеза нуклеиновых кислот (ДНК, РНК). Отмечается увеличение активности ферментов, усиливается обмен кислорода, происходит активирование окислительно-восстановительных реакций, усиление фотобиологических процессов вызывает усиление пролиферации клеток, выраженное и иммуностимулирующее и трофическое действие, активируются репаративные процессы в тканях, отмечается расширение сосудов микроциркуляторного русла, нормализуется локальный кровоток, что приводит к дегидратации воспалительного очага – противовоспалительное действие [21, 22, 30].

Многие исследования показали, лазеры комфортны для пациента и имеют ряд преимуществ по сравнению с традиционными методами лечения. В настоящее время преимущества применения лазеров в стоматологии доказаны практикой и неоспоримы: безопасность, бескровность процедуры. Лазерное воздействие на сосуды предупреждает кровоточивость, что конечно же облегчает период восстановления после процедуры, так как заживление происходит значительно быстрее, отсутствие нежелательных эффектов, ограниченное применение анестетиков – все это позволяет осуществлять щадящее и безболезненное лечение, ускорение сроков лечения, а следовательно создает более комфортные условия и для врача, и для пациента [24].

В настоящее время в медицине находят применение *LED*-технологии (*Light Emitting Diode*), а именно использование некогерентных, монохроматических источников света – сверхярких светоизлучающих диодов [14, 15].

Аппарат создает низкоинтенсивное импульсное излучение со следующими параметрами: длина волны (625±10) нм, частота импульсной модуляции 80 Гц, плотность мощности излучения 140 мВт/см². Проводится облучение в проблемных областях по 2 мин не более чем в 8 точках за одно посещение. В курс лечения входит проведение 20 процедур фотодинамотерапии. Особое внимание уделяется анамнезу заболевания, давности заболевания, возможной причине его возникновения, особенности течения процесса, наследственности, причинам потери зубов, предшествующему лечению и его результатам. При объективном осмотре полости рта отмечается глубина преддверия полости рта, особенности прикуса, окклюзии, состояния уздечек языка и губ, рецессия десны, состояние имеющихся пломб и протезов. При обследовании слизистой оболочки десен визуально оценивается окраска, рельеф и консистенция, нали-

чие и характер зубных отложений. При осмотре десневого края учитывается его цвет и форму, наличие кровоточивости, отека, гипертрофии десневых сосочков [8].

Заключение. Пародонт – многогранная и очень важна область нашего организма, она требует глубокого изучения и скрупулезного отношения к себе. Сроки наступления клинического благополучия и длительность периода ремиссии индивидуальны и зависят от многих факторов: возраста, наличия общесоматической патологии, степени тяжести заболевания, неблагоприятных местных факторов, биотипа десны, что следует учитывать стоматологу в клинической практике. Современные исследования показывают, что заболевания пародонта являются одной из наиболее важных проблем в современной стоматологии. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, у лиц в возрасте от 35 до 50 лет уровень заболеваемости пародонта составляет 69–98%. Многочисленные и многолетние исследования отечественных и зарубежных авторов доказали, что ведущим этиологическим фактором в развитии заболеваний тканей пародонта являются пародонтопатогенные бактерии. Большая часть пародонтопатогенных бактерий представлена анаэробами, которые отличаются высокой адгезивностью, инвазивностью и токсичностью.

Литература

1. Абрамова Н.Е., Киброцашвили И.А., Леонова Е.В., Рубежова Н.В., Туманова С.А. Результаты применения антибактериальной фотодинамической терапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // Институт стоматологии. 2011. №1. С. 96–97.
2. Амирханян А.Н., Москвин С.В. Лазерная терапия в стоматологии // Медицинский бизнес. 2010. №2 (189). С. 32–45.
3. Амхадова М. А., Прокопьев В. В. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита // Стоматология. 2016. Т. 95, № 6-2. С. 26-27.
4. Ахильгова З.С. Заболевания пародонта и преждевременные роды (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 7-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-5.pdf> (дата обращения 14.02.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15982
5. Барер Г.М. Терапевтическая стоматология: учебник: в 3 ч. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. ч. 2: Болезни пародонта.
6. Безрукова И.В., Грудянов А.И. Использование медицинского озона в стоматологии // Стоматология. 2011. № 2. С. 61–63.
7. Вольф Г.Ф., Ратейцхак Э.М., Ратейцхак К. Пародонтология: Перевод с нем. под ред. проф. Барера. М.: МЕДпресс информ; 2008.
8. Гажва С.И., Гулуев Р.С. Распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта // Обзорение Стоматологии. 2012. №1(75). С. 13–14.
9. Гонтарева И.С. Совершенствование диагностики хронического пародонтита у детей // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-2.pdf> (дата обращения 10.10.2017). DOI: 10.12737/article_59e7601b695d93.40481900
10. Гусейнов Т.С., Ахмедова Э.А., Гасанова М.А., Халилов М.А. Лечебно-профилактические особенности пародонтита у больных с заболеваниями щитовидной железы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №2. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-3.pdf> (дата обращения 18.03.2019)
11. Дворак В. Использование озона в стоматологии // Новое в стоматологии. 2010. № 5. С. 82–86.
12. Епифанова Ю.В. Иммуно - гистохимическая характеристика хронического пародонтита и оптимизация его лечения с использованием инфузионной озонотерапии: Автореферат дисс.... к.м.н.. Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2009.
13. Ефанов О.И., Войнова Е.М. Применение «МЕТРОГИЛ»® - электрофореза в лечении и профилактике пародонтита // Dental Forum. 2011. № 5. С. 37–38.
14. Использование в терапевтической стоматологии активатора «LED-актив 03 с модулированным красным светом. URL: <http://www.medtorg-plus.ru/articles/70/>
15. Кобзева Г.Б., Гонтарев С.Н. Современные LED-технологии в лечении заболеваний пародонта // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2019. №3. С. 336–340.
16. Кобзева Г.Б., Гонтарев С.Н., Мустафа Ясин Взаимосвязь психологического статуса индивидуума и ремиссии заболевания, на примере хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №6. Публикация 1-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/1-10.pdf> (дата обращения 06.12.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16566

17. Кобзева Г.Б., Гонтарев С.Н., Мустафа Ясин. Показатели цитологического и бактериоскопического исследования в оценке состояния пародонтальных тканей в процессе ведения пациентов с диагнозом: хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №4. С. 62–65. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16567
18. Кунин А.А., Беленова И.А., Селина О.Б., Волков Е.Б., Кудрявцев О.А. Современные возможности профилактики стоматологических заболеваний // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2008. Т. 7, № 1. С. 188–191.
19. Макова С.В., Гонтарев С.Н., Ясин М., Гонтарева И.С. Эффективность применения озонотерапии крови при явлениях пародонтита у ортопедических больных // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №2. С. 57-61. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16662
20. Микитенко А.О. Патогенетичне лікування хронічного генералізованого пародонтиту з використанням мультипробіотика в денто-альвеолярних капах // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2014. Т. 14, № 2 (46). С. 147–151.
21. Москвин С.В., Хадарцев А.А. Лазерный свет – можно ли им навредить? (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №3. С. 265–283. DOI: 10.12737/21772
22. Москвин С.В., Хадарцев А.А. КВЧ-лазерная терапия. М.-Тверь: Издательство «Триада», 2016. 168 с.
23. Ніколішин А.К., Бойченко О.М. Застосування антигіпоксантив у комплексній терапії генералізованого пародонтиту у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги. Актуальні проблеми сучасної медицини // Вісник української медичної стоматологічної академії. 2014. Т. 14, № 1 (45). С. 19–22.
24. Орехова Л.Ю., Лобода Е.С., Обоєва М.Л. Оценка эффективности комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием лазерной фотодинамической системы «РАСТ 200» // Российская стоматология. 2016. Т. 9, № 1. С. 101.
25. Пародонтология Национальное руководство / Под ред. Проф. Л.А. Дмитриевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 712 с.
26. Саркисов А.К., Зеленский В.А., Полунина Е.А., Саркисов К.А. Биомаркеры воспаления при хроническом генерализованном пародонтите на фоне бронхоэктатической болезни // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 10–14. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16547
27. Саркисов А.К., Кибкало А.П., Полунина Е.А., Саркисов К.А. Частота встречаемости патологического уровня маркеров воспаления, апоптоза и окислительного стресса у больных с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №4. С. 19–23. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16501
28. Фещенко И.Ф., Сысоев Н.П., Безруков С.Г. Эффективность немедикаментозных методов лечения воспалительных заболеваний пародонта развившихся на фоне искусственных дентальных реставраций // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 83–89.
29. Хадарцев А.А., Гонтарев С.Н., Гонтарева И.С., Никишаева А.В. Использование природных соединений в лечении как этап исторической эволюции медицины. В сборнике: Стоматология славянских государств. Сборник трудов IX международной научно-практической конференции, посвященной 140-летию Белгородского государственного национального исследовательского университета, 2016. С. 431–435.
30. Хайбуллина Р.Р., Герасимова Л.П., Гильмутдинова Л.Т. Оценка эффективности применения лазерофореза в реабилитации пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18, № 2. С. 88-91.
31. Хайбуллина Р.Р., Гильмутдинова Л.Т., Герасимова Л.П. Оценка эффективности применения фотодинамической терапии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18, № 2. С. 247–250.
32. Хетагуров С.К. Функциональное состояние зубочелюстной системы у лиц с первичной артериальной гипертензией: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2014.
33. Широков В.Ю., Говорунова Т.В., Иванов А.Н. Половой диморфизм и диагностика системных проявлений эндотелиальной дисфункции при хроническом генерализованном пародонтите // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №6. Публикация 1-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/1-9.pdf> (дата обращения 12.12.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16093
34. Янішен І.В., Гришанін Г.Г., Дюдін І.Л., Перешивайлова І.О., Погоріла А.В. Молекулярно - генетичний метод діагностики пародонтиту // International Scientific and Practical Conference World science. 2017. Т. 5. № 6 (22). С. 48–51.
35. Янушевич О.О., Дмитриева Л.А., Грудянов А.И. Пародонтит XXI век. Руководство для врачей. М.; 2014.

References

1. Abramova NE Kibrocashvili IA, Leonova EV, Rubezhova NV, Tumanova S.A. Rezul'taty primeneniya antibakterial'noj fotodinamicheskoy terapii v kompleksnom lechenii vospalitel'nyh zabolevanij

parodonta [Results of application of antibacterial photodynamic therapy in complex treatment of inflammatory periodontal diseases]. Institut stomatologii. 2011;1:96-7. Russian.

2. Amirhanjan AN, Moskvina SV. Lazernaja terapija v stomatologii [Laser therapy in dentistry]. Medicinskij biznes. 2010;2(189):32-45. Russian.

3. Amhadova MA, Prokopenko VV. Primenenie fotodinamicheskoj terapii v kompleksnom lechenii hronicheskogo generalizovannogo parodontita [Application of photodynamic therapy in the complex treatment of chronic generalized periodontitis]. Stomatologija. 2016;95(6-2):26-7. Russian.

4. Ahil'gova ZS. Zabolevanija parodonta i prezhdevremennye rody (obzor literatury) [periodontal Disease and preterm birth (review of literature)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 Feb 14];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15982

5. Barer GM. Terapevticheskaja stomatologija [Therapeutic dentistry]: uchebnik: v 3 ch. Moscow: GJeOTAR-Media; 2008. ch. 2: Bolezni parodonta. Russian.

6. Bezrukova IV, Grudjanov AI. Ispol'zovanie medicinskogo ozona v stomatologii [Use of medical ozone in dentistry]. Stomatologija. 2011;2:61-3. Russian.

7. Vol'f GF, Ratejchak JeM, Ratejchak K. Parodontologija [Rateitschak Periodontology: Translated from German]; Perevod s nem. pod red. prof. Barera. Moscow: MEDpress inform; 2008. Russian.

8. Gazhva SI, Guluev RS. Rasprostranennost' i intensivnost' vospalitel'nyh zabolevanij parodonta [Prevalence and intensity of inflammatory periodontal diseases]. Obozrenie Stomatologii. 2012;1(75):13-4. Russian.

9. Gontareva IS. Sovershenstvovanie diagnostiki hronicheskogo parodontita u detej [Improving the diagnosis of chronic periodontitis in children]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Oct 10];4 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-2.pdf>. DOI: 10.12737/article_59e7601b695d93.40481900

10. Gusejnov TS, Ahmedova JeA, Gasanova MA, Halilov MA. Lechebno-profilakticheskie osobennosti parodontita u bol'nyh s zabolevanijami shhitovidnoj zhelezy [Therapeutic and prophylactic features of periodontitis in patients with thyroid diseases]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2019 [cited 2019 Mar 18];2 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-3.pdf>

11. Dvorak V. Ispol'zovanie ozona v stomatologii [Using ozone in dentistry]. Novoe v stomatologii. 2010;5:82-6. Russian.

12. Epifanova JuV. Immuno - gistohimicheskaja harakteristika hronicheskogo parodontita i optimizacija ego lechenija s ispol'zovaniem infuzionnoj ozonoterapii [Immuno-histochemical characteristics of chronic periodontitis and optimization of its treatment using infusion ozone therapy] [dissertation]. Kazan': Kazanskij gosudarstvennyj medicinskij universitet; 2009. Russian.

13. Efanov OI, Vojnova EM. Primenenie «METROGIL»® - jelektroforeza v lechenii i profilaktike parodontita [Application of "METROGIL"® - electrophoresis in the treatment and prevention of periodontitis]. Dental Forum. 2011;5:37-8. Russian.

14. Ispol'zovanie v terapevticheskoj stomatologii aktivatora «LED-aktiv 03 s modulirovannym krasnym svetom [Use of the activator "LED-activator" with modulated red light in therapeutic dentistry]. Russian. Available from: <http://www.medtorg-plus.ru/articles/70/>

15. Kobzeva GB, Gontarev SN. Sovremennye LED-tehnologii v lechenii zabolevanij parodonta [Modern LED technologies in the treatment of periodontal diseases]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija. 2019;3:336-40. Russian.

16. Kobzeva GB, Gontarev SN, Mustafa Jasin Vzaimosvjaz' psihologicheskogo statusa indivi-duuma i remissii zabolevanija, na primere hronicheskogo generalizovannogo parodontita legkoj stepeni tjazhesti [Relationship between the psychological status of the individual and remission of the disease, on the example of chronic generalized periodontitis of mild severity]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2019 [cited 2019 Dec 16];6 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/1-10.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16566

17. Kobzeva GB, Gontarev SN, Mustafa Jasin. Pokazateli citologicheskogo i bakterioskopicheskogo issledovanija v ocenke sostojanija parodontal'nyh tkanej v processe vedenija pacientov s diagnozom: hronicheskij generalizovannyj parodontit legkoj stepeni tjazhesti [Indicators of cytological and bacterioscopic examination in assessing the state of periodontal tissues in the management of patients with the diagnosis: chronic generalized periodontitis of mild severity]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2019;4:62-5. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16567 Russian.

18. Kunin AA, Belenova IA, Selina OB, Volkov EB, Kudrjavcev OA. Sovremennye vozmozhnosti profilaktiki stomatologicheskikh zabolevanij [Modern possibilities of prevention of dental diseases]. Sistemyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2008;7(1):188-91. Russian.

19. Makova SV, Gontarev SN, Jasin M, Gontareva IS. Jefferektivnost' primenenija ozonoterapii krovi pri javlenijah parodontita u ortopedicheskikh bol'nyh [Effectiveness of blood ozone therapy in periodontitis in orthopedic patients]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2020;2:57-61. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16662 Russian.

20. Mikitenko AO. Patogenetichne likuvannja hronichnogo generalizovanogo parodontitu z vikoristannjam mul'tiprotiotika v dento-al'veoljarnih kapah [Pathogenetic treatment of chronic generalized periodontitis using a multiprotiotic in dento-alveolar caps]. Aktual'ni problemi suchasnoï medicini: Visnik ukraïns'koï medicinoï stomatologichnoï akademii. 2014;14(46):147-51. Russian.

21. Moskvina SV, Hadarcev AA. Lazernyj svet – možno li im navredit'? (obzor literatury) [Laser light – can they be harmed? (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2016;3:265-83. DOI: 10.12737/21772 Russian.

22. Moskvina SV, Hadarcev AA. KVCh-lazernaja terapija [KVCh-laser therapy]. Moscow-Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.

23. Nikolishin AK, Bojchenko OM. Zastosuvannja antigipoksantiv u kompleksnij terapii generalizovanogo parodontitu u pacientiv zi stabil'noju stenokadijeju naprugi. Aktual'ni problemi suchasnoj medicine [Zastosuvannja antihypoxantiv u complex therapy generalizovanogo periodontitis in patients with stable stenocardieyu naprugi. Actual problems Suchasna medicine]. Visnik ukrains'koj medicinoj stomatologichnoji akademii. 2014;14(45):19-22. Russian.

24. Orehova LJ, Loboda ES, Oboeva ML. Ocenka jeffektivnosti kompleksnogo lechenija hronicheskogo generalizovanogo parodontita s ispol'zovaniem lazernoji fotodinamicheskoji sistemy «PACT 200» [Evaluation of the effectiveness of complex treatment of chronic generalized periodontitis using the laser photodynamic system "PACT 200"] Rossijskaja stomatologija. 2016;9(1):101. Russian.

25. Parodontologija Nacional'noe rukovodstvo [Periodontology National guide]. Pod red. Prof. A. Dmitrievoj. Moscow: GJeOTAR-Media; 2013. Russian.

26. Sarkisov AK, Zelenskij A, Polunina EA, Sarkisov KA. Biomarkery vospalenija pri hronicheskom generalizovanom parodontite na fone bronhojehtaticheskoi bolezni [Biomarkers of inflammation in chronic generalized periodontitis against the background of bronchiectatic disease]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2020;1:10-4. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16547 Russian.

27. Sarkisov AK, Kibkalo AP, Polunina EA, Sarkisov KA. Chastota vstrechaemosti patologicheskogo urovnja markerov vospalenija, apoptoza i oksidativnogo stressa u bol'nyh s generalizovannym parodontitom na fone bronhojehtaticheskoi bolezni [Frequency of occurrence of the pathological level of markers of inflammation, apoptosis and oxidative stress in patients with generalized periodontitis on the background of bronchiectatic disease]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2019;4:19-23. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16501 Russian.

28. Feshhenko IF, Sysoev NP, Bezrukov SG. Jeffektivnost' nemedikamentoznyh metodov lechenija vospalitel'nyh zabelevanij parodonta razvivshijsja na fone iskusstvennyh dental'nyh restavracij [Effectiveness of non-drug methods of treatment of inflammatory periodontal diseases developed against the background of artificial dental restorations]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2018;4:83-9. Russian.

29. Hadarcev AA, Gontarev SN, Gontareva IS, Nikishaeva AV. Ispol'zovanie prirodnyh soedinenij v lechenii kak jetap istoricheskoi jevoljucii mediciny [the Use of natural compounds in treatment as a stage in the historical evolution of medicine]. V sbornike: Stomatologija slavjanskih gosudarstv. Sbornik trudov IH mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoi konferencii, posvjashhjonnoj 140-letiju Belgorodskogo gosudarstvennogo nacional'nogo issledovatel'skogo universiteta; 2016. Russian.

30. Hajbullina RR, Gerasimova LP, Gil'mutdinova LT. Ocenka jeffektivnosti primenenija lazeroforeza v reabilitacii pacientov s hronicheskim generalizovannym parodontitom [Evaluation of the effectiveness of laserphoresis in the rehabilitation of patients with chronic generalized periodontitis]. Zhurnal nauchnyh statej Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2016;18(2):88-91. Russian.

31. Hajbullina RR, Gil'mutdinova L, Gerasimova LP. Ocenka jeffektivnosti primenenija fotodinamicheskoji terapii u pacientov s hronicheskim generalizovannym parodontitom [Evaluation of the effectiveness of photodynamic therapy in patients with chronic generalized periodontitis]. Zhurnal nauchnyh statej Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2016;1(2):247-50. Russian.

32. Hetagurov SK. Funkcional'noe sostojanie zubocheľjustnoj sistemy u lic s pervichnoj arterial'noj gipertenziej [Functional state of the dental system in persons with primary arterial hypertension] [dissertation]. Moscow; 2014. Russian.

33. Shirokov VJu, Govorunova TV, Ivanov AN. Polovoj dimorfizm i diagnostika sistemnyh pojavlenij jendotelial'noj disfunkcii pri hronicheskom generalizovanom parodontite [Sexual dimorphism and diagnostics of systemic manifestations of endothelial dysfunction in chronic generalized periodontitis]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 Dec 12];6 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/1-9.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16093

34. Janishen IV, Grishanin G, Djudina IL, Pereshivajlova IO, Pogorila AV. Molekuljarno - genetičnij metod diagnostiki parodontitu [Molecular genetic method of periodontitis diagnostics]. International Scientific and Practical Conference World science. 2017;5(22):48-51. Russian.

35. Janushevich OO, Dmitrieva LA, Grudjanov AI. Parodontit XXI vek [Periodontitis XXI century]. Rukovodstvo dlja vrachej. Moscow; 2014. Russian.

Библиографическая ссылка:

Гонтарев С.Н., Гонтарева И.С., Давтян Р.А., Мустафа Ясин, Сумченко Ю.С. Современные методы лечения пародонтита (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-1.pdf> (дата обращения: 07.09.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16715*

Bibliographic reference:

Gontarev SN, Gontareva IS, Davtyan RA, Moustafa Yaseen, Sumchenko JS. Sovremennye metody lechenija parodontita (obzor literatury) [Modern methods of treatment of periodontitis (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Sep 07];5 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16715

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОКСИТОЦИНА И КАРБЕТОЦИНА У БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

А.Г. БАБЛОЯН, С.Г. ЦАХИЛОВА

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А. И. ЕВДОКИМОВА» Минздрава России, ул. Десятская, стр.20/1, Москва, 127473, Россия

Аннотация. *Цель исследования* – повышение клинической эффективности профилактики акушерских кровотечений с помощью применения препарата карбетоцин у рожениц высокого риска при абдоминальном родоразрешении. *Материалы и методы исследования.* Проанализированы результаты ведения 79 беременных с высоким риском развития акушерского кровотечения, которым было проведено родоразрешение путем операции кесарева сечения: группа 1 (35 пациенток), в ходе ведения которых применялся стандартный протокол профилактики акушерских кровотечений (окситоцин); группа 2 (44 пациентки) – для профилактики кровотечения использован карбетоцин. Охарактеризованы послеродовые кровотечения, побочные явления в ходе их профилактики, оценены показатели клинического анализа крови и коагулограммы в раннем периоде после оперативного родоразрешения. *Результаты и их обсуждение.* Установлено, что применение карбетоцина сопровождается тенденцией к снижению частоты и объема кровотечений у беременных, которым выполняется кесарево сечение, по сравнению с использованием окситоцина. Применение карбетоцина сопровождается статистически значимым снижением частоты побочных явлений и способствует более выраженной нормализации показателей анализа крови и системы гемостаза в раннем периоде после абдоминального родоразрешения. *Заключение.* Подтверждена клиническая эффективность и безопасность применения карбетоцина с целью профилактики послеоперационных кровотечений у рожениц при абдоминальном родоразрешении с высоким риском развития этих осложнений. Карбетоцин является одним из препаратов, действующих на миометрий, использование которого следует рассматривать в качестве потенциально важного инструмента улучшения исходов родов.

Ключевые слова: акушерские кровотечения, роды, окситоцин, карбетоцин, система гемостаза, кесарево сечение.

PREVENTION OF OBSTETRIC BLEEDING USING OXYTOCIN AND CARBETOCIN IN PREGNANT HIGH RISK PREGNANT WOMEN

G.A. BABLOYAN, S.G. TSAKHILOV

Moscow State Medical and Dental University named after A. I. Evdokimov, Ministry of Health of the Russian Federation, Delegatskaya Str., 20/1, Moscow, 127473, Russia

Abstract. *Purpose of the study* is to increase the clinical effectiveness of obstetric hemorrhage prophylaxis using carbetocin in high-risk parturient women with abdominal delivery. *Materials and methods.* We analyzed the results of management of 79 pregnant women with a high risk of obstetric hemorrhage who underwent delivery by Cesarean section: the 1-st group (35 patients), who underwent the standard prevention of obstetric bleeding (oxytocin); the 2-nd group (44 patients) - carbetocin was used to prevent bleeding. Postpartum hemorrhages, side effects during their prophylaxis were characterized, the indicators a clinical blood test and coagulogram in the early period after surgical delivery were evaluated. *Results.* It was found that the use of carbetocin is accompanied by a tendency to decrease in the frequency and volume of bleeding in pregnant women who undergo a Cesarean section, compared with the use of oxytocin. The use of carbetocin is accompanied by statistically significant decrease in the frequency of side effects and contributes to more pronounced normalization of blood test parameters and the hemostatic system in the early period after abdominal delivery. *Conclusion.* The clinical efficacy and safety of carbetocin for the prevention postoperative bleeding in parturient women with abdominal delivery with a high risk of developing these complications has been confirmed. Carbetocin is one of the drugs acting on the myometrium, the use of which should be considered as a potentially important tool for improving the outcome of childbirth.

Keywords: obstetric hemorrhage, delivery, oxytocin, carbetocin, hemostasis system, caesarean section

Введение. В последние десятилетия прослеживается достаточно четкая тенденция к значительному расширению показаний к выполнению кесарева сечения (КС), при этом увеличение частоты выполнения этой операции позволило значительно уменьшить перинатальные потери во всем мире [1-3, 6]. Частота выполнения КС в Российской Федерации составляет 15-16%, достигая 30-40% в перинатальных

центрах. Тенденция к увеличению этого показателя обусловлена меняющимися показаниями к операции, среди которых в последнее десятилетие приоритетными являются относительные показания в интересах плода. Однако, по данным ряда исследователей, дальнейший рост частоты выполнения этой операции существенно не влияет на перинатальные показатели, но увеличивает материнскую заболеваемость и смертность [4, 14].

Высокой остается частота операционных осложнений после КС, в связи с этим актуальной является необходимость совершенствования методов их профилактики. С этой целью достаточно давно применяется внутривенное капельное медленное введение окситоцина [5, 7]. Однако, вследствие короткого периода полураспада этого *лекарственного средства* (ЛС) (10-15 мин), его введение необходимо осуществлять как в течение выполнения операции, так и в раннем послеоперационном периоде, поскольку именно в этот период наблюдается максимальная частота *послеродовых кровотечений* (ПРК) [9].

В 90-е гг. прошлого века к применению в клинической практике был предложен *карбетоцин* – синтетический аналог человеческого окситоцина со структурными модификациями, способствующими удлинению периода его полураспада в организме, что в свою очередь способствует увеличению длительности проявления эффекта препарата в 4-10 раз [13, 16]. Полученные на сегодня данные исследований позволяют предположить более высокую эффективность применения *карбетоцина* в качестве ЛС для профилактики послеродовых кровотечений по сравнению с окситоцином, другими препаратами и их комбинациями [11]. Установлено, что *карбетоцин* при введении в послеродовом периоде обладает более продолжительным, чем окситоцин, действием и вызывает более частые сокращения большей амплитуды [9].

В 2018 г. ВОЗ опубликовала разработанные группой экспертов обновленные рекомендации по применению утеротоников для профилактики ПРК, накопленная доказательная база стала основанием для включения *карбетоцина* в этот документ [15]. В клинических рекомендациях «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях» от 26 марта 2019 г №15-4/и/2-2535 (раздел «Меры по профилактике послеродового кровотечения при кесаревом сечении») представлена схема применения *карбетоцина* сразу после рождения плода в ходе операции КС и указано, что препарат является утеротоником, который должен применяться при КС с профилактической целью, а не как утеротоник резерва [8].

Тем не менее, актуальными представляется проведение дальнейших исследований по сравнительной оценке безопасности и эффективности различных подходов к профилактике ПРК при оперативном родоразрешении путем выполнения КС.

Цель исследования – повышение клинической эффективности профилактики акушерских кровотечений с помощью применения препарата *карбетоцин* у рожениц высокого риска при абдоминальном родоразрешении.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова в период с сентября 2016 г. по декабрь 2019 г. Проведено проспективное рандомизированное исследование с активным контролем, которое было направлено на оптимизацию стратегии профилактики акушерских кровотечений у пациенток высокого риска при проведении оперативного родоразрешения путем выполнения КС.

В исследование включены 79 беременных, отобранных с применением следующих критериев.

Критерии включения:

1. Возраст от 18 до 40 лет.

2. Беременность.

3. Наличие одного или совокупности нескольких показаний к проведению родоразрешения путем операции кесарева сечения:

– предлежание плаценты;

– преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;

– рубец на матке после кесарева сечения или миомэктомии;

– неправильное положение – тазовое предлежание с весом плода от 3600 г или в комбинации с другими относительными показаниями; неправильное вставление головки плода;

– угрожающий или начавшийся разрыв матки /клинически узкий таз;

– выпадение петель пуповины;

– крупный плод.

4. Получение письменного добровольного информированного согласия пациентки на участие в исследовании.

Критерии не включения:

1. Возраст моложе 18 лет.

2. Отсутствие факторов высокого риска развития послеродового кровотечения в исходе оперативного родоразрешения путем КС из числа изложенных выше.

3. Наличие одного или нескольких противопоказаний для применения окситоцина или *карбетоцина*.

– анамнестические данные о реакциях гиперчувствительности к вышеперечисленным препаратам или любым сопутствующим компонентам препаратов;
– наличие тяжелой почечной недостаточности;
– выраженное нарушение функции печени;
– эпилепсия;
– тяжелая экстрагенитальная патология.

4. Отказ от рекомендованного оперативного родоразрешения путем операции КС или других процедур.

5. Отказ от участия в настоящей работе и/или отказ от оформления добровольного информированного согласия в письменной форме.

Пациентки были рандомизированы (методом простой рандомизации с использованием конвертов) в 2 группы:

в группу 1 (сравнения) были включены 35 пациенток высокого риска развития акушерского кровотечения с показаниями к проведению КС, в ходе ведения которых применялся стандартный протокол профилактики акушерских кровотечений с использованием окситоцина;

в группу 2 (основную) были включены 44 пациентки с высоким риском развития акушерского кровотечения с показаниями к проведению КС, в ходе ведения которых профилактика послеродовых кровотечений осуществлялась с использованием карбетоцина.

Средний возраст беременных существенно не различался и составил $29,5 \pm 8,6$ года и $30,3 \pm 5,9$ года, пациентки обеих групп были сопоставимы по клиническим характеристикам.

Все беременные, включенные в настоящую работу, в пренатальном периоде прошли полное акушерско-гинекологическое обследование с проведением комплекса лабораторных и инструментальных исследований. Выполнялась оценка периоперационного риска в соответствии с применяемым протоколом ведения родов. В постнатальном периоде проводился мониторинг состояния пациенток, при необходимости – терапия осложнений родов, а также оценка эффективности и безопасности проводимой терапии.

Родоразрешение посредством операции КС и стандартная профилактика послеродовых кровотечений проводились в полном соответствии с действующими Клиническими рекомендациями (протоколом) «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» (Москва, 2014 г.).

Сравнительный анализ эффективности различных протоколов профилактики послеродовых кровотечений в исходе оперативного родоразрешения проводился непосредственно на основании показателей частоты развития послеродовых кровотечений в группах исследования и их распределения по объему кровопотери – до 1000 мл, от 1000 до 1500, 1500-2100 мл и более 2100 мл.

Для сравнительной оценки безопасности проводимой терапии регистрировали нежелательные (побочные) явления на фоне применения различных вариантов медикаментозного сопровождения оперативного родоразрешения. Также были сопоставлены значения показателей общего анализа крови и параметров коагулограммы пациенток двух групп.

Протокол профилактики послеродового кровотечения в исходе КС у всех рожениц включал следующие мероприятия:

- 1) применение утеротоников в третьем периоде родов;
- 2) баллонная тампонада послеродовой матки;
- 3) введение транексамовой кислоты в дозе 15 мг/мг у женщин с исходными нарушениями гемостаза;
- 4) выполнение интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов с применением системы *Cell-saver*.

Протокол профилактической утеротонической терапии с использованием окситоцина, использованный в группе 1, был реализован непосредственно после извлечения плода и предусматривал медленное внутривенное (скоростью 40 капель в минуту) введение 500-1000 мл раствора, содержащего 10-20 МЕ окситоцина на физиологическом растворе.

По показаниям при развитии послеродового кровотечения и необходимости увеличивали дозы используемых ЛС до терапевтических: максимальная допустимая доза окситоцина составляла 60 МЕ (не более 3 л раствора, содержащего препарат).

Пациенткам группы 2 было предусмотрено применение вместо окситоцина препарата карбетоцина, повышающего тонус и сократительную активность миометрия. Фармакологические свойства карбетоцина позволяют ограничить общую дозу однократным внутривенным введением 1 мл раствора, содержащего 100 мкг действующего вещества, что приблизительно эквивалентно 50 МЕ окситоцина.

При неэффективности медикаментозных мероприятий на втором этапе проводили управляемую баллонную тампонаду матки или накладывали компрессионные швы, продолжая при этом инфузионно-трансфузионную терапию. В случае неэффективности данных манипуляций на третьем этапе по показаниям проводили перевязку или эмболизацию маточных артерий.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с использованием программного обеспечения *Statsoft. STATISTICA 10* и *Microsoft Excel 2016*. Непрерывные количественные показатели

были представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), для дискретных показателей было определено абсолютное количество пациенток с определенным признаком и рассчитана частота встречаемости признака в процентах от количества пациенток в соответствующей группе.

С учетом непараметрического распределения ряда показателей (проверка на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка) и значительных межгрупповых различий по величине дисперсии для межгрупповых сравнений применяли непараметрические статистические методы. Анализ межгрупповых различий по количественным параметрам проводился с применением непараметрического рангового критерия Манна-Уитни. Межгрупповые различия по частотным показателям выполняли с использованием критерия χ^2 . Пороговое значение статистической значимости нулевой гипотезы составило 0,1 при оценке нормальности распределения с применением критерия Шапиро-Уилка и 0,05 при использовании остальных методов статистической обработки данных.

Результаты и их обсуждение. При анализе показаний к выполнению КС было установлено, что чаще всего в качестве таковых рассматривались: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 13 пациенток (37,1%) группы сравнения и у 15 (34,1%) основной группы. Второй по частоте причиной явилась несостоятельность рубца на матке – в группах 1 и 2 соответственно у 7 (20,0%) и 8 (18,2%) пациенток.

Реже в качестве таких показаний выступали аномалии родовой деятельности (14,3-18,2%), предлежание плаценты (11,9-17,1%), а также умеренная преэклампсия – в 11,4-14,3% случаях. Статистически значимых межгрупповых различий по этим показателям выявлено не было.

Распределение пациенток по объему послеродовых кровотечений представлено в табл.1. Установлено, что частота кровотечений в группе 1 (сравнения) была несколько выше, чем в группе 2 (основной), значения составили соответственно 45,7 и 31,8%. Кровотечения большего объема несколько чаще были отмечены в группе сравнения, чем в основной группе, при этом в группе 1 был один случай кровотечения объемом более 2100 мл. Однако статистически значимых межгрупповых различий этих показателей отмечено не было.

Таблица 1

Частота и объем послеродовых кровотечений в группах беременных в зависимости от использованного метода профилактики послеродовых кровотечений (n=79)

	Группа 1 (сравнения) n=35		Группа 2 (основная) n=44	
	Абс.	%	Абс.	%
Не было	19	54,3	30	68,2
До 1000 мл	6	17,1	7	15,9
1000-1500 мл	4	11,4	4	9,1
1500-2100 мл	5	14,3	3	6,8
Более 2100 мл	1	2,9	-	-
Всего кровотечений	16	45,7	14	31,8

Оценка частоты развития побочных явлений на фоне активной профилактики послеродовых кровотечений показала, что в группе сравнения чаще, чем в основной группе, наблюдались тошнота, повышение артериального давления, головная боль, жар (табл. 2). При этом значимых различий по частоте отдельных нежелательных явлений отмечено не было, однако их общая частота составила в группе 1 (сравнения) 54,3% (19 случаев) и была статистически значимо ($p=0,027$) выше соответствующего показателя в группе 2 (основной) – 29,5% (13 случаев).

Показатели клинического анализа крови непосредственно после оперативного родоразрешения приведены в табл. 3. Установлено, что в этот срок у пациенток, включенных в исследование, наблюдалось снижение уровней гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов наряду с повышением уровня скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по сравнению с предыдущим сроком исследования. При этом в группе 3 уровни гемоглобина, гематокрита и количество эритроцитов были статистически значимо выше (соответственно $p=0,012$; 0,04 и 0,008) соответствующих значений в группе 1 (сравнения). В то же время величина СОЭ была статистически значимо ниже в группе 2 по сравнению с первой группой ($p<0,001$).

Таблица 2

Побочные явления в группах обследованных при профилактике послеродовых кровотечений (n=79)

Побочные явления	Группа 1 (сравнения) n=35		Группа 2 (основная) n=44	
	абс.	%	абс.	%
Аллергическая реакция	0	0,0	1	2,3
Зуд	1	2,9	0	0,0
Тошнота, неприятный привкус во рту	5	14,3	3	6,8
Рвота	1	2,9	1	2,3
Повышение АД	3	8,6	2	4,5
Головная боль	4	11,4	3	6,8
Ощущение жара	5	14,3	3	6,8
Всего	19	54,3	13	29,5*

Примечание: * – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по сравнению с соответствующим показателем в группе 1 по критерию χ^2

Таблица 3

Динамика показателей клинического анализа крови после оперативного родоразрешения в группах беременных в зависимости от использованного метода профилактики послеродовых кровотечений (n=79), $M \pm m$

Показатель	После окончания операции		Через 1 сутки	
	Группа 1 (сравнения) n=35	Группа 2 (основная) n=44	Группа 1 (сравнения) n=35	Группа 2 (основная) n=44
Гемоглобин, г/л	76,3±3,6	108,8±4,4*	83,5±6,0	116,8±4,6*
Гематокрит, %	28,7±2,1	37,0±3,2*	29,8±3,0	41,6±2,2*
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,47±0,13	3,52±0,20*	2,63±0,21	3,82±0,33*
СОЭ, мм/ч	49,7±7,0	34,6±4,1*	50,4±7,3	32,3±3,1*
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,41±0,93	6,54±1,03	6,62±1,14	6,04±0,87
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	228,2±33,0	177,8±57,4	214,8±42,3	196,3±37,4

Примечание: * – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по сравнению с соответствующим показателем в группе 1 по критерию Манна-Уитни

Оценка показателей клинического анализа крови через 1 сутки после оперативного родоразрешения показала, что уровни гемоглобина, гематокрита и количество эритроцитов у пациенток группы 2 были статистически значимо выше (соответственно $p=0,018$; $0,040$ и $<0,001$) уровней этих показателей в группе 1. У женщин основной группы был достоверно ниже ($p=0,003$), чем в группе сравнения уровень СОЭ. Статистически значимых межгрупповых различий остальных показателей выявлено не было.

Анализ показателей коагулограммы непосредственно после оперативного родоразрешения показал, что уровень фибриногена в группе 2 был статистически значимо выше ($p=0,015$), чем в группе 1 (табл. 4). Значения *активированного частичного тромбопластинового времени* (АЧТВ) у пациенток основной группы также были выше соответствующих величин у женщин первой группы ($p=0,003$ и $0,012$ соответственно). Статистически значимых межгрупповых различий по величинам протромбинового и тромбинового времени установлено не было. В то же время длительность кровотечения была статистически значимо ниже у пациенток группы 2 относительно соответствующего уровня в группе 1 ($p=0,004$). Оценка показателей гемостаза у пациенток через 1 сутки после оперативного родоразрешения не выявила статистически значимых межгрупповых различий.

Ряд отечественных авторов считают, что гиперкоагуляционный синдром и гиповолемия, характерные для течения беременности на фоне преэклампсии, снижают толерантность женского организма при возникновении акушерских кровотечений, а также приводят к срыву компенсаторных возможностей и появлению симптомов шока [3-5, 7].

КС является общепризнанным фактором риска ПРК, при этом доля оперативных родов в последние годы увеличилась до 20-30% в большинстве развитых стран, а в Китае – до 40% [9, 16]. Несмотря на внедрение в клиническую практику новых методов лечения, аномалии родовой деятельности являются

одной из основных причин, по которым выполняется оперативное родоразрешение, примерно каждое третье КС производят по поводу аномалий родовых сил [3, 14].

Таблица 4

Динамика показателей коагулограммы после оперативного родоразрешения в группах беременных в зависимости от использованного метода профилактики послеродовых кровотечений (n=79), M±m

Лабораторный показатель	После окончания операции		Через 1 сутки	
	Группа 1 (сравнения) n=35	Группа 2 (основная) n=44	Группа 1 (сравнения) n=35	Группа 2 (основная) n=44
Фибриноген, г/л	3,96±0,28	4,48±0,16*	3,42±0,19	3,76±0,26
АЧТВ, с	26,2±3,3	34,5±2,7*	32,0±3,9	28,7±1,1
Протромбиновое время, с	9,8±2,7	13,6±1,9*	12,4±1,9	13,1±3,0
Тромбиновое время, с	16,7±2,9	15,9±3,7	17,0±2,1	16,3±1,5
Время кровотечения по Duke, мин	3,84±0,26	3,14±0,18*	3,67±0,23	3,28±0,37

Примечание: * – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по сравнению с соответствующим показателем в группе 1 по критерию Манна-Уитни

В качестве одного из перспективных подходов к профилактике ПРК при выполнении КС рассматривается применение карбетоцина, что подтвердили результаты нашего исследования. Установлено, что использование этого подхода существенно не изменяет показатели общего анализа крови и ее коагулологический потенциал у беременных с высоким риском развития кровотечений в послеоперационном периоде.

Наши данные согласуются с данными литературы. Так, целью исследования *Widmer M. et al.* (2016) явилась оценка эффективности термостабильного *карбетоцина* при внутримышечном введении в дозе 100 мкг по сравнению с окситоцином в дозировке 10 МЕ при профилактике ПРК после самопроизвольных родов. Было показано, что введение этого утеротонического препарата после родов снижает частоту гипотонических ПРК. По мнению авторов, большинства летальных исходов ПРК можно было бы избежать с помощью профилактического введения утеротонических средств во время III периода родов [16].

В рамках мета-анализа *Jin B. et al.* (2016) было выполнено сравнение эффективности *карбетоцина* и окситоцина в качестве утеротонического препарата после самопроизвольных родов и оперативного родоразрешения в 8 исследованиях. Во всех исследованиях он вводился в стандартной дозе 100 мкг. Общая доза окситоцина варьировала от 5 до 32,5 МЕ. В большинстве исследований, посвященных непосредственному сравнению препаратов, было показано, что риск ПРК на фоне применения *карбетоцина* по сравнению с окситоцином значительно не снижался: отношение рисков (ОР) составило 0,66, 95% доверительный интервал (ДИ) = 0,42-1,06. Тем не менее, применение *карбетоцина* было ассоциировано со значительно меньшей потребностью во введении дополнительных утеротонических препаратов (ОР = 0,68; 95% ДИ = 0,55-0,84) и в проведении массажа матки (ОР = 0,54; 95% ДИ = 0,31-0,96). Комплексная оценка эффективности показала, что риск массивных ПРК (кровопотеря ≥ 1000 мл в III периоде родов) на фоне применения *карбетоцина* и окситоцина не отличается (ОР = 0,91; 95% ДИ = 0,39-2,15). В отношении частоты гемотрансфузий уровни ОР составили менее 1, при этом статистически значимых различий выявлено не было [10].

Reyes O.A. et al. (2011) было проведено сравнительное исследование применения *карбетоцина* и окситоцина у пациенток с тяжелой преэклампсией после самопроизвольных или оперативных родов. Было показано, что эффективность этих препаратов при профилактике ПРК одинакова, при этом *карбетоцин* является безопасным препаратом, что делает его подходящей альтернативой окситоцину, поскольку очевидно, что препарат не оказывает значимого влияния на гемодинамику при массивных ПРК [12].

Целью исследования Белоцерковцевой Л.Д. и др. (2015) было сравнение эффективности *карбетоцина* и окситоцина в отношении профилактики послеродовых кровотечений у пациенток высокого риска при абдоминальном родоразрешении. По результатам исследования была продемонстрирована одинаково высокая эффективность применяемых схем. Было установлено, что *карбетоцин* был эффективен в отношении профилактики кровотечения в 97,2% случаях при выполнении операции КС беременным высокого риска. При этом потребность в дополнительном назначении препаратов – утеротоников в послеоперационном периоде снижалась более чем в 2 раза [2].

В целом полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что *карбетоцин* эффективен в отношении профилактики послеродовых кровотечений. При этом следует учитывать, что для обеспечения пролонгированного эффекта необходимо длительное применение окситоцина, в то время для карбетоцина достаточно однократного применения.

Заключение. Результаты, полученные в ходе нашего исследования подтвердили клиническую эффективность и безопасность применения *карбетоцина* с целью профилактики послеоперационных кровотечений у рожениц при абдоминальном родоразрешении с высоким риском развития этих осложнений.

Показано, что применение предложенного подхода сопровождается тенденцией к снижению частоты и объема кровотечений у беременных, которым выполняется КС, по сравнению с использованием стандартного протокола профилактики с помощью окситоцина.

Применение *карбетоцина* сопровождается статистически значимым снижением частоты побочных явлений в ходе проведения профилактических мероприятий и способствует более выраженной нормализации показателей анализа крови и системы гемостаза в раннем периоде после абдоминального родоразрешения.

Таким образом, *карбетоцин* является один из препаратов, действующих на миометрий, использование которого следует рассматривать в качестве потенциально важного инструмента улучшения исходов родов.

Литература

1. Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У., Андреева В.У., Сельков С.А., Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Современная стратегия абдоминального родоразрешения // Акушерство и женские болезни. 2014. Т. XIII (5). С. 4–13.
2. Белоцерковцева Л.Д., Киличева И.И., Иванников С.Е., Аглиуллин А.А. Сравнение эффективности карбетоцина и окситоцина в профилактике кровотечения при оперативном родоразрешении // Вестник СурГУ. Медицина. 2015. № 1 (23). С. 27–31.
3. Буданов П.В., Регул С.В. Современная структура и распространенность осложнений абдоминального родоразрешения // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2018. № 20 (3). С. 32–34.
4. Гусева Е.М. Сравнительная оценка эффективности методов профилактики кровотечения в послеводом и раннем послеродовом периодах // Вестник новых медицинских технологий. 2014. № 1. С. 163.
5. Иванников С.Е., Киличева И.И., Кравченко С.А. Факторы риска и причины послеродовых кровотечений более 1000 мл, оценка лечебных и профилактических мероприятий // Вестник СурГУ. Медицина. 2014. № 4 (22). С. 40–44.
6. Мехедко В.В. Комплексная профилактика послеоперационных осложнений при повторном кесаревом сечении // Медицина транспорта Украины. 2014. № 4 (52). С. 28–34.
7. Остроменский В.В., Борисов А.В. Современные подходы к профилактике и лечению послеродовых кровотечений // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17, № 3. С. 74–77.
8. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. О клинических рекомендация. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 26 марта 2019 г. № 15-4/И/2-2535.
9. Anandkrishnan S., Balki M., Farine D., Seaward G., Carvalho J.C. Carbetocin at elective Cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose, part 2. // Can. J. Anaesth. 2013. Vol. 60 (11). P. 1054–1060. DOI: 10.1007/s12630-013-0028-2.
10. Jin B., Du Y., Zhang F., Zhang K., Wang L., Cui L. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J. Matern Fetal Neonatal Med. 2016. Vol.29(3). P. 400–407. DOI: 10.3109/14767058.2014.1002394.
11. Muggleton E. Oxytocin Study Raises Concerns About Carbetocin Use // Anesth. Analg. 2018. Vol. 126 (4). P. 1423. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002710.
12. Reyes O.A., Gonzalez G.M. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in patients with severe preeclampsia: a double-blind randomized controlled trial // J. Obstet. Gynaecol. 2011. Vol. 33(11). P. 1099-1104. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)35077-0.
13. Salati J.A., Leathersich S.J., Williams M.J., Cuthbert A., Tolosa J.E. Prophylactic oxytocin for the third stage of labor to prevent postpartum hemorrhage // Cochrane Database Syst Rev. 2013. Vol. 10: CD001808. DOI: 10.1002/14651858.CD001808.pub3.
14. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.B., Daniels J., Gülmezoglu A.M, Temmerman M., Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis // Lancet Glob Health. 2014. Vol. 2(6). P. 323–333. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
15. WHO recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2018. 43 p.

16. Widmer M., Piaggio G., Nguyen T.M.H., Osoti A., Owa O.O., Misra S. Heat-Stable Carbetocin versus Oxytocin to Prevent Hemorrhage after Vaginal Birth // N. Engl. J. Med. 2018. Vol.379 (8). P. 743–752. DOI: 10.1056/NEJMoa1805489.

References

1. Ajlamazjan JeK, Kuz'minyh TU, Andreeva VU, Sel'kov SA, Tral' TG, Tolibova GH. Sovremennaja strategija abdominal'nogo rodorazreshenija [Modern strategy of abdominal delivery]. Akusherstvo i zhenskie bolezni. 2014;13 (5):4-13. Russian.
2. Belocerkovceva LD, Kilicheva II, Ivannikov SE, Agliullin AA. Cravnenie jeffektivnosti karbetocina i oksitocina v profilaktike krvotechenija pri operativnom rodorazreshenii [Comparison of the effectiveness of carbetocin and oxytocin in the prevention of bleeding during operative delivery]. Vestnik SurGU. Medicina. 2015;1 (23):27-31. Russian.
3. Budanov PV, Regul SV. Sovremennaja struktura i rasprostranennost' oslozhnenij abdominal'nogo rodorazreshenija [Modern structure and prevalence of complications of abdominal delivery]. Zhurnal nauchnyh statej Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2018;20(3):32-4. Russian.
4. Guseva EM. Sravnitel'naja ocenka jeffektivnosti metodov profilaktiki krvotechenija v posledovom i rannem poslerodovom periodah [Comparative evaluation of the effectiveness of methods for preventing bleeding in the postpartum and early postpartum periods]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2014;1:163. Russian.
5. Ivannikov SE, Kilicheva II, Kravchenko SA. Faktory riska i prichiny poslerodovyh krvotechenij bolee 1000 ml, ocenka lecebnyh i profilakticheskih meroprijatij [risk Factors and causes of postpartum bleeding more than 1000 ml, evaluation of therapeutic and preventive measures]. Vestnik SurGU. Medicina. 2014;4(22):40-4. Russian.
6. Mehedko VV. Kompleksnaja profilaktika posleoperacionnyh oslozhnenij pri povtornom kesarevom sechenii [Comprehensive prevention of postoperative complications during repeated cesarean section]. Medicina transporta Ukrainy. 2014;4(52):28-34. Russian.
7. Ostromenskij VV, Borisov AV. Sovremennye podhody k profilaktike i lecheniju poslerodovyh krvotechenij [Modern approaches to the prevention and treatment of postpartum bleeding]. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2017;17(3):74-7. Russian.
8. Profilaktika, algoritm vedenija, anestezija i intensivnaja terapija pri poslerodovyh krvotechenijah. O klinicheskikh rekomendacijah [Prevention, management algorithm, anesthesia and intensive care for postpartum bleeding. About clinical recommendations]. Pis'mo Ministerstva zdavoohranenija RF ot 26 marta 2019 g. № 15-4/1/2-2535. Russian.
9. Anandakrishnan S, Balki M, Farine D, Seaward G, Carvalho JC. Carbetocin at elective Cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose, part 2. Can. J. Anaesth. 2013;60(11):1054-60. DOI: 10.1007/s12630-013-0028-2.
10. Jin B, Du Y, Zhang F, Zhang K, Wang L, Cui L. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J. Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(3):400-7. DOI: 10.3109/14767058.2014.1002394.
11. Muggleton E. Oxytocin Study Raises Concerns About Carbetocin Use. Anesth. Analg. 2018;126(4):1423. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002710.
12. Reyes OA, Gonzalez GM. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in patients with severe preeclampsia: a double-blind randomized controlled trial. J. Obstet. Gynaecol. 2011;33(11):1099-104. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)35077-0.
13. Salati JA, Leathersich SJ, Williams MJ, Cuthbert A, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labor to prevent postpartum hemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2013;10: CD001808. DOI: 10.1002/14651858.CD001808.pub3.
14. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health. 2014;2(6):323-33. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
15. WHO recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2018.
16. Widmer M, Piaggio G, Nguyen TMH, Osoti A, Owa OO, Misra S et al. Heat-Stable Carbetocin versus Oxytocin to Prevent Hemorrhage after Vaginal Birth. N. Engl. J. Med. 2018;379(8):743-52. DOI: 10.1056/NEJMoa1805489.

Библиографическая ссылка:

Баблюян А.Г., Цахилова С.Г. Профилактика акушерских кровотечений с использованием окситоцина и карбетоцина у беременных группы высокого риска // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-2.pdf> (дата обращения: 11.09.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16700*

Bibliographic reference:

Babloyan GA, Tsakhilov SG. Profilaktika akusherskikh krvotechenij s ispol'zovaniem oksitocina i karbetocina u beremennyh gruppy vysokogo riska [Prevention of obstetric bleeding using oxytocin and carbetocin in pregnant high risk pregnant women]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Sep 11];5 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16700

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

АНАТОМИЯ ЛИЦЕВОЙ АРТЕРИИ И ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ
ДОПЛЕРОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ЕЕ ПАРАМЕТРОВ
(краткий обзор литературы)

А.Т. ОМУРЗАКОВА, В.А. ИЗРАНОВ

*Балтийский Федеральный Университет имени Иммануила Канта,
ул. Александра Невского, д. 14, г. Калининград, 236038, Россия*

Аннотация. В данной статье представлен краткий обзор литературы относительно анатомии лицевой артерии и ее ветвей. Были изучены работы по применению ультразвуковых методов при оценке анатомии и гемодинамических параметров лицевой артерии и ее ветвей. Проведен систематический обзор исследований, опубликованных на русском и английском языках с 2000 по 2020 годы (с преимущественным включением (77,8 %) данных за последние 10 лет с использованием баз данных *PubMed*, *ScienceDirect*, *ProQuest* и *Google Scholar*. В обзор были включены обзорные статьи, качественные исследования, анкетные опросы, ретроспективные и проспективные исследования. Использование более ранних научных работы (старше 10 лет (22,2%) является обоснованным, так как указанные источники являются оригинальными, имеют информативное содержание и не имеют схожих по значению более поздних аналогов. В статье продемонстрирована возможность применения этого исследования не только в эстетической медицине и пластической хирургии, но также у пациентов с системными заболеваниями мелких сосудов или гемангиомами, ортодонтии. Авторами отмечено, что последующее усовершенствование метода ультразвуковой диагностики лицевой артерии является важным и перспективным научным направлением, результаты которого смогут повысить эффективность работы практикующих врачей.

Ключевые слова: лицевая артерия, доплерография, угловая артерия, наружная сонная артерия, пластическая хирургия, анатомия.

ANATOMY OF THE FACIAL ARTERY AND ULTRASOUND POSSIBILITIES BY
DOPPLEROGRAPHY IN THE ESTIMATION OF ITS PARAMETERS
(brief literature review)

A.T. OMURZAKOVA, V.A. IZRANOV

Immanuel Kant Baltic Federal University, Alexander Nevsky str., 14, Kaliningrad, 236038, Russia

Abstract. This article provides a literature review of the facial artery and its branches anatomy. We studied published results of ultrasound investigations in assessing the anatomy and hemodynamic parameters of the facial artery and its branches. A systematic review of studies published in Russian and English from 2000 to 2020 (with a primary inclusion (77.8%) of data over the past 10 years using the databases PubMed, ScienceDirect, ProQuest and Google Scholar was carried out. The review articles, qualitative research, questionnaire surveys, retrospective and prospective studies were included. The use of earlier scientific work (older than 10 years (22.2%) is justified, since these sources are original, have informative content and don't have similar in value later analogues. The article demonstrates the possibilities of applying ultrasound investigation of a facialis not only in cosmetology and plastic surgery, but also in patients with systemic diseases of small vessels or hemangiomas, orthodontics. The authors noted that the subsequent improvement of ultrasound investigation of the facial artery is an important scientific research, which results can increase the physicians work efficiency.

Keywords: facial artery, ultrasound, angular artery, external carotid artery, plastic surgery, anatomy.

Лицевая артерия (*a. facialis*) кровоснабжает мышцы и кожу лица [6, 13]. Она выполняет важнейшую функцию, обеспечивая их кислородом и питательными веществами [13]. Лицевая артерия является одной из восьми ветвей наружной сонной артерии, кровоснабжающих лицо [12, 13]. Как отмечает *Meegalla N. et al.* [6], закладка дуги аорты происходит на 4-5-й неделях эмбрионального развития, при этом наружная сонная артерия (*a. carotis externa*) развивается от 3-й дуги аорты и дает начало *a. facialis*.

Von Arx T. [12] в своей работе достаточно подробно описал анатомию артерий, питающих анатомические структуры лица. Эти артерии происходят из двухсторонней общей сонной артерии (*a. carotis communis*). Общая сонная артерия берет свое начало справа от брахиоцефальной артерии (*a. brachiocephalicus*), а слева – от дуги аорты (*areus aortae*). На уровне четвертого шейного позвонка сонная артерия делится на наружную и внутреннюю сонные артерии (*a. carotis interna*). Наружная сонная артерия отделяется от общей сонной артерии на уровне верхнего края щитовидного хряща и отдает ряд вет-

вей, которые отходят от нее по нескольким направлениям. Переднюю группу ветвей составляют верхняя щитовидная (*a. thyroidea superior*), язычная (*a. lingualis*) и лицевая артерии (рис. 1).

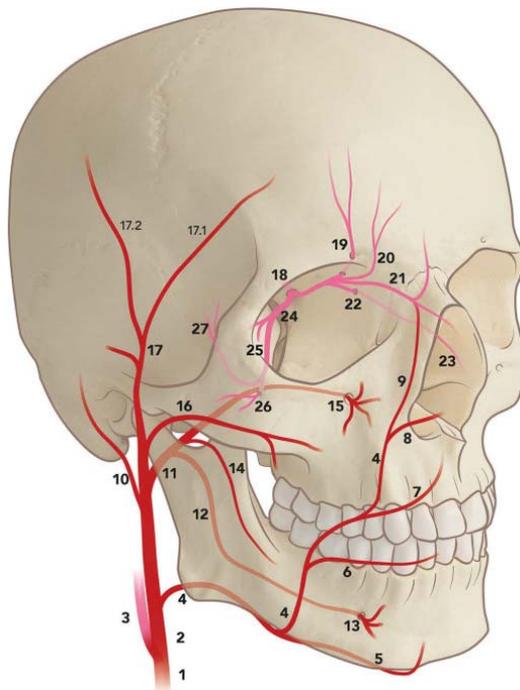


Рис. 1. Кровоснабжение лица : 1 = common carotid a.; 2 = external carotid a.; 3 = internal carotid a.; 4 = facial a.; 5 = submental a.; 6 = inferior labial a.; 7 = superior labial a.; 8 = lateral nasal a.; 9 = angular a.; 10 = posterior auricular a.; 11 = maxillary a.; 12 = inferior alveolar a.; 13 = mental a.; 14 = buccal a.; 15 = infraorbital a.; 16 = transverse facial a.; 17 = superficial temporal a. (17.1 = frontal branch, 17.2 = parietal branch); 18 = ophthalmic a.; 19 = supraorbital a.; 20 = supratrochlear a.; 21 = dorsal nasal a.; 22 = anterior ethmoidal a.; 23 = external nasal a.; 24 = lacrimal a.; 25 = zygomatic a.; 26 = zygomaticofacial a.; 27 = zygomaticotemporal a. (адаптировано из [3])

A. facialis ответвляется от наружной сонной артерии на уровне угла нижней челюсти, на 3-5 мм выше язычной артерии. Язычная и лицевая артерии могут начинаться общим язычно-лицевым стволом (*truncus linguofacialis*) [8, 12]. Pantoja G et al. [8] провели исследование, в котором определили диаметр *tr. linguofacialis* и он составил 2,17 мм, а его длина – 8,84 мм. По данным авторов, язычно-лицевой ствол был расположен в 12,04 мм от бифуркации общей сонной артерии и в 9,31 мм от верхней щитовидной артерии [8].

В области поднижнечелюстного треугольника лицевая артерия прилежит к поднижнечелюстной железе или проходит сквозь нее и огибая край нижней челюсти, переходит на лицо перед жевательной мышцей, уходя вверх и вперед, в сторону угла рта (рис. 1). От лицевой артерии отходят ветви восходящей небной артерии (*a. palatina ascendens*) к мягкому небу, тонзиллярная артерия (*a. tonsillaris*) к небной миндалине, подбородочная артерия (*a. submentalis*) к подбородку и мышцам шеи, нижняя губная артерия (*a. labialis inferior*), верхняя губная артерия (*a. labialis superior*) и угловая артерия (*a. angularis*) до медиального угла глаза (рис.1) [12]. В большинстве случаев, в области носогубной складки, по данным Yang et al [14], от лицевой артерии ответвляется *a. transversa faciei*. А у 93,3% обследованных пациентов ветви лицевой артерии располагались вблизи носогубной складки [14]. Лицевая артерия является основной артерией, питающей кожу и мышцы щек [18]. Так же, несколько ее ветвей кровоснабжают соседние структуры, включая участки кожи подбородка, губ и носа [7, 18].

Von Arx T. [12] отмечает, что лицевая артерия имеет большую склонность к извитости, степень которой положительно коррелировала с возрастом. Основными причинами извитистости артерий являются: увеличение диаметра и удлинение артерий в результате снижения эластичности, а также артериальная гипертензия. Сосуды, кровоснабжающие кожу лица, в том числе *a. facialis*, тесно связаны с поверхностной мышечно-апоневротической системой («лицевая мускулатура») [12].

Знание топографической анатомии лица, особенно васкуляризации этой области, имеет важное значение в эстетических и пластических операциях [5]. Допплерографическое ультразвуковое исследование является важным инструментом для оценки анатомии ветвей наружной сонной артерии, в том числе *a. facialis* [5]. Работа Renshaw A. et al. [9] является первым опубликованным сонографическим исследова-

дованием лицевой артерии и поперечной артерии лица (*a. transverse facialis*). Авторами было проведено ультразвуковое цветное доплеровское исследование 200 лицевых артерий у 100 здоровых людей. В 99,5% ($n = 199$) случаев *a. facialis* была визуализирована на нижней границе нижней челюсти.

Tucunduva M-J. et al. [11] при помощи ультразвукового исследования изучили расположение и параметры лицевой и др. артерий лица (диаметр, систолическая пиковая скорость, резистентный индекс) у 20 здоровых человек (9 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 20 до 57 лет. Всего было проведено 40 исследований с использованием доплера в В-режиме с использованием портативного ультразвукового аппарата *Terason t3000* (*Teratech Corporation*, Берлингтон, Массачусетс, США) и линейного датчика 5-12 МГц модели 12L5 и внутривидеостробильного датчика 4-8 МГц модель 8EC4 (рис. 2, рис. 3). Лицевая артерия была исследована в месте пересечения границы нижней челюсти с передней границей жевательной мышцы и вблизи губной спайки. *Tucunduva M-J et al.* [11] установили, что средний диаметр лицевой артерии составлял 2,14 мм, подбородочной артерии – 1,69 мм, нижней губной артерии – 1,66мм, верхней губной артерии – 1,63 мм, угловой артерии – 1,39 мм и небной восходящей артерии – 1,48 мм. По мнению авторов, ультразвуковая методика при исследовании сосудов лица имеет явные преимущества, поскольку ее результаты могут быть оценены в реальном времени, она неинвазивная, недорогая, надежная и абсолютно безопасная для пациентов [11].



Рис. 2. Ультразвуковая методик исследования: A-external carotid a., B-lingual a., C- submental a., D-facial a., E- inferior labial a., F- superior labial a., G- angular a., H- maxillary a., I- infraorbital a., J- temporal superficial a., K- transverse facialis a., L-frontal a. (адаптировано из [10])



Рис. 3 Ультразвуковая методик исследования: A- deep lingual a., B- sublingual a., C- greater palatine a., D- inferior alveolar a., E-buccal a., F- mental a. (адаптировано из [11])

Yoshimatsu H. et al. [15] описали пример использования ультразвукового исследования для изучения идентификации и маркировки угловой ветви лицевой артерии в предоперационном периоде при подготовке 9 пациентов: 5-ти с опухолями, 3-х с травмой и одного при ожоге. Авторы установили, что средний диаметр угловой артерии составил 0,9 мм (диапазон 0,7-1,0 мм) [15]. Yoshimatsu H. et al. [15] считают, что угловая ветвь *a. facialis* представляет собой анатомически согласованную артерию и рекомендуют ее для использования в качестве реципиентной артерии при реконструкции средней части лица свободными лоскутами.

Дискутабельным остаётся вопрос относительно происхождения угловой артерии: является ли она продолжением лицевой или все-таки это продолжение глазной артерии (*a. ophthalmica*) [2]. В том случае, если угловая артерия является продолжением лицевой артерии, кровоток идет вверх [2]. Но, если угловая артерия является продолжением *a. ophthalmica*, кровоток проходит в обратном направлении [2]. Beer G.M. et al. [2] отмечают, что направление кровотока угловой артерии имеет большое клиническое значение для реконструкции кожного лоскута и предотвращения его возможного некроза, т.к. она считается основой для осевого носогубного лоскута и множества других региональных осевых лоскутов. Beer G.M. et al. [2] провели ультразвуковое исследование *a. angularis* у 13 пациентов 20-60 лет при помощи сканнера Acuson X300 (Simens Healthcare Zentrale, 91052 Erlangen, Deutschland). Было установлено, что лицевая артерия была источником угловой артерии в 8 % случаев, а в остальных 92 % случаев ее источником была *a. ophthalmica* [2]. Однако в трех случаях угловая артерия не была обнаружена на левой стороне. Авторы отмечают, что, когда лицевая артерия была сдавлена на границе нижней челюсти, кровоток сохранялся во всех угловых артериях, источником которых была глазная артерия [2]. Диаметр потока в угловой артерии составлял 1,5 ($\pm 0,3$) мм на правой стороне и 1,4 ($\pm 0,7$) мм на левой стороне у основания носовой кости [2]. На уровне медиальной глазной связки (медиального кантального сухожилия) диаметр *a. angularis* составлял 1,1 ($\pm 0,5$) мм с правой стороны и 1,7 ($\pm 0,7$) мм - с левой стороны. Результаты исследования Beer GM et al. [2] свидетельствуют, что цветная доплерография может использоваться для обнаружения наличия угловой артерии и определения направления кровотока в ней [2].

Zhao YP et al. [17] провели ультразвуковое исследование лицевой артерии у 12 пациентов для уточнения расположения лицевых сосудов, изучения потенциального инвертированного кровотока в лицевой артерии. Авторы документировали, что обратный поток крови наблюдался у всех пациентов в угловой артерии после того, как кровоток в лицевой артерии был остановлен нажатием на нее в области нижней границы нижней челюсти. Авторы также установили наличие обратного кровотока в лицевой артерии в точке, латеральной к нижней границе основания носовой кости.

Ультразвуковое исследование лицевой артерии может применяться не только в эстетической медицине и пластической хирургии, но также у пациентов с системными заболеваниями мелких сосудов или гемангиомами. Ješe R. et al. [4] описали использование доплерографии при исследовании лицевой артерии у пациентов с гигантоклеточным артериитом.

Schmidt W. [10] отмечает, что метод ультразвуковой диагностики позволяет верифицировать до 40% случаев поражения *a. facialis* при артериите сосудов лица. Zhao Y.P. et al. [16] изучили особенности лицевой артерии при помощи доплерографии у 3 пациентов с гемангиомами и у 46 здоровых людей. Были исследованы основные ветви лицевой артерии, а также ветви верхних и нижних губных артерий, с определением диаметра сосудов, направление и скорости кровотока в них и уточнение характера пульсации. Частота обнаружения лицевой артерии, также ветвей верхних и нижних губных артерий составляла 100%. Между правой и левой стороной была значимая разница в диаметре потока и пульсационной волне, основных ветвей лицевой артерии, а также в диаметре потока и пульсационной волне ветвей верхней губной артерии. При доплеровском ультразвуковом исследовании гемангиомы визуализировались на экране, как гипоэхогенная зона с кровотоком как внутри сосуда, так и вокруг него. По мнению авторов доплерография может четко показать лицевую артерию и ее ветви в передней части лица, что может быть использовано при последующем изучении строения гемангиом в этой области.

Еще одной областью применения ультразвукового исследования артерий, кровоснабжающих лицо, в том числе *a. facialis*, является ортодонтология. Воробьев В.А и соавт. [1] изучили параметры кровотока в ветвях наружной сонной артерии у 12 пациентов в возрасте 13-30 лет с аномалиями прикуса и у 10 здоровых людей 15-30 лет. Лицевую артерию для измерения ее параметров визуализировали по краю нижней челюсти у передней глазницы собственно жевательной мышцы (на 3-3,5 см впереди от угла нижней челюсти) [1]. Систолическая скорость кровотока в лицевой артерии у здоровых обследованных составляла $32,3 \pm 5,5$ см/с. Средняя скорость кровотока была на уровне $18,3 \pm 1,6$ см/с. Уровень диастолической скорости кровотока был $16,3 \pm 1,3$ см/с, систоло-диастолический индекс – $3,5 \pm 0,3$. Индекс пульсации (Гослинга) у здоровых обследованных данной когорты в *a. facialis* составлял $1,4 \pm 0,1$; индекс периферического сопротивления кровотоку (Пурсело) – $0,80 \pm 0,02$; коэффициент асимметрии скоростей кровотока – 0, при этом у пациентов с аномалией прикуса данный показатель был на уровне $20,8 \pm 0$. Статистически значимых различий между параметрами кровотока в лицевой артерии группы контроля и пациентами с аномалиями прикуса установлено не было.

Таким образом, лицевая артерия является значимым крупным сосудом лица, она имеет около 7 ветвей, которые питают большое количество его анатомических структур, в том числе мышцы и кожу. Ультразвуковое исследование при помощи цветной доплерографии позволяет визуализировать расположение *a. facialis* и ее ветвей, оценить параметры кровотока в ней. Данный метод широко применяется в различных областях медицины таких, как косметология, пластическая хирургия, ревматология, ортодонтия и др. Последующее усовершенствование метода ультразвуковой диагностики лицевой артерии является важным и перспективным научным направлением, результаты которого смогут повысить эффективность работы практикующих врачей.

Литература

1. Воробьев В.А., Потоцкая С.В., Плотникова И.В. Изменения кровотока в наружной сонной артерии и ее ветвях в зависимости от аномалии прикуса и ортодонтического лечения // Дальневосточный медицинский журнал. 2008. № 3. С. 96–98.
2. Beer G.M., Bitschnau R., Manestar M. Tracing the blood flow direction of the angular artery and vein by color doppler ultrasonography // J Oto Rec Surg. 2016. № 2(1). P. 113
3. Hou D. Angular vessels as a new vascular pedicle of an island nasal chondromucosal flap: Anatomical study and clinical application // Exp Ther Med. 2013. № 5(3). P. 751–756.
4. Ješe R., Rotar Z., Tomšič M., Hočevar A. The role of colour doppler ultrasonography of facial and occipital arteries in patients with giant cell arteritis: a prospective study // European journal of Radiology. 2017. № 95. P. 9–12.
5. Koziej M. The transverse facial artery anatomy: Implications for plastic surgery procedures // PLoS ONE. 2019. №14(2). e0211974
6. Lee H.J., Won S.Y., Hu K.S., Mun S.Y., Yang H.M., Kim H.J. The facial artery: A Comprehensive Anatomical Review // Clin Anat. 2018. №31(1). P. 99–108.
7. Lee J.G. Facial arterial depth and relationship with the facial musculature layer // Plastic Reconstr. Surg. 2015. №135(2). P. 437–444.
8. Pantoja G., Coronado C., Aravena T. Lingual-facial trunk arising from the external carotid Artery: a case report // International Journal of Morphology. 2014. №32(3). P. 1108–1110
9. Renshaw A., Whitwell K., Berger L., Butler P. The Use of Color Doppler Ultrasound in the Assessment of Vessels for Facial Transplantation // Annals of Plastic Surgery. 2007. №59(1). P. 82–86.
10. Schmidt W. Ultrasound in the diagnosis and management of giant cell arteritis // Rheumatology (Oxford). 2018. №1;57(suppl_2). P. ii22–ii31.
11. Tucunduva M.J., Tucunduva-Neto R., Saieg M., Costa A.L., de Freitas C. Vascular mapping of the face: B-mode and doppler ultrasonography study // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016. №21(2).P. e135–e141.
12. von Arx T., Tamura K., Yukiya O., Lozanoff S. The Face – A Vascular Perspective. A literature review // Swiss Dent J. 2018. №128(5). P. 382–392.
13. von Arx T., Abdelkarim A.Z., Lozanoff S. The face – a neurosensory perspective: literature review // Swiss Dent J. 2017. №127. P. 1066–1075.
14. Yang H.M. New anatomical insights on the course and branching pattern of the facial artery: clinical implications of injectable treatments to the nasolabial fold and nasojugal groove // Plastic Reconstruction Surg. 2014. №133(5). P. 1077–1082.
15. Yoshimatsu H. Use of the Distal Facial Artery (Angular Artery) for Supermicrosurgical Midface Reconstruction // Plastic and Reconstructive surgery. Global Open. 2019. №7(2). P. e1978.
16. Zhao Y.P. Color Doppler sonography of the facial artery in the anterior face // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002. № 93(2). P. 195–201.
17. Zhao Z. Color doppler flow imaging of the facial artery and vein // Plastic and Reconstructive Surgery. 2000. №106(6). P. 1249–1253.
18. Zhou W.N. Anatomical study and clinical application of facial artery perforator flaps in intraoral reconstruction: focusing on venous system // J. oral maxillof. Surgery. 2017. №75(3). P. 649.e1–649.e10.

References

1. Vorob'ev VA, Potockaja SV, Plotnikova IV. Izmenenija krovotoka v naruzhnoj sonnoj arterii i ee vetvjah v zavisimosti ot anomalii prikusa i ortodontičeskogo lečenija [Changes in blood flow in the external carotid artery and its branches depending on malocclusion and orthodontic treatment]. Dal'nevo-stochnyj medicinskij zhurnal. 2008;3:96-8. Russian.
2. Beer GM, Bitschnau R, Manestar M. Tracing the blood flow direction of the angular artery and vein by color doppler ultrasonography. J Oto Rec Surg. 2016;2(1):113
3. Hou D. Angular vessels as a new vascular pedicle of an island nasal chondromucosal flap: Anatomical study and clinical application. Exp Ther Med. 2013;5(3):751-6.

4. Ješe R, Rotar Z, Tomšič M, Hočevar A. The role of colour doppler ultrasonography of facial and occipital arteries in patients with giant cell arteritis: a prospective study. *European journal of Radiology*. 2017;95:9-12.
5. Koziej M. The transverse facial artery anatomy: Implications for plastic surgery procedures. *PLoS ONE*. 2019;4(2):e0211974
6. Lee HJ, Won SY, Hu KS, Mun S, Yang HM, Kim HJ. The facial artery: A Comprehensive Anatomical Review. *Clin Anat*. 2018;31(1):99-108.
7. Lee JG. Facial arterial depth and relationship with the facial musculature layer. *Plastic Reconstr. Surg*. 2015;135(2):437-44.
8. Pantoja G, Coronado C, Aravena T. Lingual-facial trunk arising from the external carotid Artery: a case report. *International Journal of Morphology*. 2014;32(3):1108-10
9. Renshaw A, Whitwell K, Berger L, Butler P. The Use of Color Doppler Ultrasound in the Assessment of Vessels for Facial Transplantation. *Annals of Plastic Surgery*. 2007;59(1):82-6.
10. Schmidt W. Ultrasound in the diagnosis and management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;1;57(suppl_2):ii22-31.
11. Tucunduva MJ, Tucunduva-Neto R, Saieg M, Costa AL, de Freitas C. Vascular mapping of the face: B-mode and doppler ultrasonography study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(2):e135-41.
12. von Arx T, Tamura K, Yukiya O, Lozanoff S. The Face – A Vascular Perspective. A literature review. *Swiss Dent J*. 2018;128(5):382-92.
13. von Arx T, Abdelkarim AZ, Lozanoff S. The face – a neurosensory perspective: literature review. *Swiss Dent J*. 2017;127:1066-75.
14. Yang HM. New anatomical insights on the course and branching pattern of the facial artery: clinical implications of injectable treatments to the nasolabial fold and nasojugal groove. *Plastic Reconstruction Surg*. 2014;133(5):1077-82.
15. Yoshimatsu H. Use of the Distal Facial Artery (Angular Artery) for Supermicrosurgical Midface Reconstruction. *Plastic and Reconstructive surgery*. *Global Open*. 2019;7(2):e1978.
16. Zhao YP. Color Doppler sonography of the facial artery in the anterior face. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;93(2):195-201.
17. Zhao Z. Color doppler flow imaging of the facial artery and vein. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2000;106(6):1249-53.
18. Zhou WN. Anatomical study and clinical application of facial artery perforator flaps in intraoral reconstruction: focusing on venous system. *J. oral maxillof. Surgery*. 2017;75(3):649.e1-10.

Библиографическая ссылка:

Омурзакова А.Т., Изранов В.А. Анатомия лицевой артерии и возможности ультразвуковой доплерографии в оценке ее параметров (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-3.pdf> (дата обращения: 15.09.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16735*

Bibliographic reference:

Omurzakova AT, Izranov VA. Anatomija licevoj arterii i vozmozhnosti ul'trazvukovoj doplerografii v ocenke ee parametrov (kratkij obzor literatury) [Anatomy of the facial artery and ultrasound possibilities by dopplerography in the estimation of its parameters (brief literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2020 [cited 2020 Sep 15];5 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16735

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ТИКОВ И СИНДРОМА ТУРЕТТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
(обзор литературы)

И.Ю. СЕРИКОВА*, Г.И. ШУМАХЕР*, М.П. КУЗНЕЦОВА**, Н.С. ФЕФЕЛКИНА***, Т.Ю. СЕРИКОВА****

*ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России,
пр. Ленина, д.40, г. Барнаул, 656038, Россия

**ЧУЗ «Клиническая больница РЖД-медицина» города Барнаул,
ул. Молодежная, д.20, г. Барнаул, 656038, Россия

***ООО «Нейроклиника», ул. 50 лет СССР, д. 16, г. Барнаул, 656057, Россия

****КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства»,
ул. Гуцина, д. 179, г. Барнаул, 656019, Россия

Аннотация. Тики и синдром Туретта, наблюдаемые у детей и подростков, являются важной социально значимой проблемой, поскольку оказывают негативное влияние на качество жизни ребенка. Важное значение в возникновении гиперкинезов отводится недостаточности, наблюдаемой в работе дофаминергической системы. Данный факт может быть обусловлен в свою очередь нарушениями, возникающими при внутриутробном развитии вследствие ишемического повреждения, инфекционных процессов, родовой травмы, наследственной недостаточности обмена дофамина. **Цель работы** – анализ литературных данных, посвященный проблемам тиков и синдрома Туретта у детей и подростков. **Материалы и методы исследования.** Литературные данные, посвященные проблемам тиков и синдрома Туретта у детей и подростков. **Результаты и их обсуждение.** Клинические проявления данной патологии достаточно разнообразны с вовлечением в патологический процесс мышц различных групп, однако чаще тики затрагивают мышцы мимической мускулатуры с постепенным вовлечением в процесс нижележащих групп. Правильное проведение диагностики и дифференциальной диагностики патологии позволит определить комплекс лечебно-психологических мероприятий, которые будут способствовать уменьшению степени выраженности клинических проявлений и нормализации социальной адаптации ребенка в обществе. Начинать терапевтические мероприятия следует постепенно, с наиболее «мягких» препаратов, имеющих минимальное количество побочных эффектов с проведением психокоррекционных программ. В терапии синдрома Туретта главная роль отводится нейролептикам, которые являются антагонистами дофаминовых рецепторов. В целях продления периода ремиссии у детей с тиковыми гиперкинезами необходимо исключить раздражающие внешние воздействия, среди которых: телевизионные передачи, игры с планшетами, смартфонами. **Вывод.** Комплексный подход к данной проблеме с участием врачей, психологов, родителей является залогом для снижения степени выраженности проявлений симптомов, удлинению безрецидивного периода и повышению качества жизни ребенка.

Ключевые слова: тиковый гиперкинез, синдром Туретта, первичные тики, вторичные тики, нейротрансмиттеры.

ACTIVITY OF THE PROBLEM OF TIC AND TOURETTE'S SYNDROME IN CHILDREN
AND ADOLESCENTS (literature review)

I.YU. SERIKOVA*, G.I. SCHUMACHER*, M.P. KUZNETSOVA**, N.S. FEFELKINA***,
T.YU. SERIKOVA****

*FSBEI HE "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of Russia,
Lenin Avenue, 40, Barnaul, 656038, Russia

**ChUZ "Clinical Hospital of Russian Railways-Medicine" of the city,
Molodezhnaya Str., 20, Barnaul, 656038, Russia

***ООО "Neuroclinic", 50 years of the USSR Str., 16, Barnaul, 656057, Russia

****КГБУЗ "Altai Regional Clinical Center for the Protection of Motherhood and Childhood",
Gushchin Str., 179, Barnaul, 656019, Russia

Abstract. Tics and Tourette's syndrome observed in children and adolescents are an important socially significant problem, since they have a negative impact on the quality of life of the child. Of great importance in the occurrence of hyperkinesia is the failure observed in the dopaminergic system. This fact may be caused in turn by disorders that occur during fetal development due to ischemic damage, infectious processes, birth injury, and hereditary dopamine metabolism deficiency. **Research purpose** is to analyze literature data on the problems of ticks and Tourette's syndrome in children and adolescents. **Materials and methods:** literature data on the

problems of ticks and Tourette syndrome in children and adolescents. **Results.** The clinical manifestations of this pathology are quite diverse with the involvement of the muscles of various groups in the pathological process. However, tics often affect the muscles of the facial muscles with the gradual involvement of the underlying groups in the process. Correct diagnosis and differential diagnosis of pathology will help to determine the complex of therapeutic and psychological measures to reduce the severity of clinical manifestations and normalize the social adaptation of the child in society. Therapeutic measures should be started gradually, with the most “soft” drugs that have the minimum number of side effects with psychocorrectional programs. In the treatment of Tourette’s syndrome, the main role is given to antipsychotics, which are antagonists of dopamine receptors. In order to extend the period of remission in children with tic hyperkinesia, it is necessary to exclude annoying external influences, including: television broadcasts, games with tablets, smartphones. **Conclusion.** A comprehensive approach to this problem with the participation of doctors, psychologists, parents is the key to reducing the severity of symptoms, lengthening the disease-free period and improving the quality of life of the child.

Keywords: tic hyperkinesia, Tourette’s syndrome, primary tics, secondary tics, neurotransmitters.

Введение. Тики – тикозный гиперкинез (от французского *tic* – судорожное подергивание) являются непроизвольными кратковременными повторяющимися стереотипными неритмичными отрывистыми движениями, которые одновременно вовлекают отдельные мышцы или группы мышц [11, 22, 25].

Впервые описание данной патологии было зафиксировано в 1825 г. французским врачом и исследователем *J.M.G. Itard*, которым были подробно описаны симптомы заболевания у французской аристократки маркизы де Дампьер, страдающей с 7-летнего возраста мышечными подергиваниями, насильственными гримасами, лающими звуками и непроизвольными выкрикиваниями бранных слов [2, 10].

Характерными признаками тиков являются: достаточно упорное течение, склонность к рецидивированию, трансформации в другой гиперкинез. В отдельных случаях может быть зарегистрирована развернутая неврологическая симптоматика и тяжелые формы, среди которых особенно актуальным является – синдром Жиль де ля Туретта [11, 14].

Синдром Туретта (СТ) был впервые описан французским неврологом Жилем де ла Туретте в 1885 году как «болезнь дурмана». В своей оригинальной серии случаев, описывающих синдром, который теперь носит его имя, Жиль де ла Туретт писал о многих характеристиках синдрома, включая: непроизвольные движения и звуки, заметно усиленные реакции испуга, тенденцию повторять как вокализации (эхолалия), так и движения (эхопраксия) и неконтролируемые словесные матом (копролалия) [14].

Опубликованный метаанализ, включающий 13 исследований, показал, что распространенность тиков у детей варьировала от 0,4% до 3,8% и в среднем у 1% среди школьников (выше у мальчиков, 1,06% против 0,25% у девочек) [188].

В большинстве случаев дебют заболевания возникает в возрастном диапазоне 4-6 лет, наибольший пик заболеваемости приходится на период 7-9 летнего возраста. Снижение случаев регистрации данной патологии отмечается к 15-16 годам. Тики являются патологией, которая в подавляющем большинстве случаев диагностируется в детском возрасте [3, 20].

Тикозные расстройства представляют собой актуальную проблему, поскольку значительно снижают самооценку пациента, нарушают отношения со сверстниками или в семье. Достаточно часто данные расстройства сопровождаются тревожными расстройствами, депрессией, расстройствами аутистического спектра, расстройствами поведения, нарушениями поведения, расстройством сна, приступами ярости и расстройствами личности [1, 11, 20].

Цель работы – анализ литературных данных, посвященный проблемам тиков и синдрома Туретта у детей и подростков.

Материалы и методы исследования. Литературные данные, посвященные проблемам тиков и синдрома Туретта у детей и подростков.

Основные аспекты этиопатогенеза. В настоящее время не существует единой точки зрения о возникновении тикозных гиперкинезов. Многие исследователи полагают, что в возникновении подобных нарушений имеют значение такие структуры, как подкорковые ядра (хвостатое ядро, бледный шар, субталамическое ядро, черная субстанция). Отмечено взаимодействие подкорковых структур с ретикулярной формацией, таламусом, лимбической системой, полушариями мозга, а также с корой лобного отдела полушария, являющегося доминирующим. Нейромедиатор дофамин осуществляет взаимодействие между указанными структурами, в связи с чем, в случае его недостаточности, возможны нарушения, которые будут проявляться невнимательностью, нарушениями процессов саморегуляции и поведенческого торможения. За счет снижения контроля двигательной активности будут появляться избыточные движения, не поддающиеся контролю [1, 4, 11].

Неэффективность работы дофаминергической системы обусловлена нарушениями внутриутробного развития вследствие гипоксического повреждения, инфекционного процесса, родовой травмы или наследственной недостаточностью обмена дофамина. Патологически любая аномалия нейротранс-

миттеров или структур в петле кортико-стриато-таламико-коры (моторная цепь) может приводить к тиковым расстройствам [22, 27].

Нарушения норадренергических и дофаминергических хеморецепторов и нейротрансмиссия в кортико-стриатальных контурах вовлечены в развитие тиковых гиперкинезов [144]. Примеры некоторых работ свидетельствуют об уменьшенном объеме таламуса у больных с данной патологией; в других исследованиях, напротив, отмечается увеличение размеров данной области [14, 15].

Кроме того, небольшие изменения морфометрического характера характерны для *мозолистого тела* (МТ), волюметрические – для базальных ганглий пациентов. Так, например, было выявлено, что пациенты, страдающие *синдромом гиперактивности с дефицитом внимания* (СДВГ) имеют увеличенный размер мозолистого тела [14].

Наиболее часто первые появления тиковых гиперкинезов ассоциируются с детским возрастом. В большинстве случаев первому появлению у детей тиков предшествует действие внешних неблагоприятных факторов, среди которых важное значение имеют стрессовые ситуации, дополнительная нагрузка в виде учебных занятий вне школьной программы, длительное времяпрепровождение у компьютеры [2, 4, 10].

В других же исследованиях отмечено, что у пациентов с тиковыми расстройствами, ассоциирующимися с обсессивно-компульсивным расстройствами и синдромом гиперактивности с дефицитом внимания определяется утончение передней части поясной извилины [155]. Полученные результаты неоднозначны и противоречивы, в литературе достаточно малое количество сведений об анализе зависимости морфофункциональных изменений от клинических проявлений.

Первичными признаны тики, которые имеют наследственный характер; в связи с этим при клинической диагностике целесообразным будет являться определение родословных, родственников, которые имеют подобную патологию или уже имели ее в детском возрасте. СТ представляет собой множественные генерализованные моторные тики, один или более вокальные, которые возникают в течение 12 месяцев с ремиссией не более 3 мес. Гиперкинезы способствуют ухудшению профессиональной деятельности (если тики диагностируются у взрослых) или обучение в школе и колледже (у детей).

Изучение генетических, нейрофизиологических маркеров заболевания и данных нейровизуализирующих методов исследования является необходимым с точки зрения дифференциальной диагностики между СТ и хроническими моторными и вокальными тиками.

Наследование тиков осуществляется по аутосомно-доминантному типу, встречается полудоминантный тип с пропусками поколений, с усилением симптомов при передаче признаков заболевания.

Одним из последних новшеств нейрогенетики было выявление при спорадическом случае СТ особой мутации гена *RICTOR*, которая способна обеспечивать изменение регуляции внутриклеточной передачи сигнала в нейронах и миоцитах вне зависимости от конкретных нейромедиаторных моделей болезни [155].

Для детского возраста характерным является возраст-зависимые стадии заболевания. Дебютирование тиков приходится на возраст от 3 до 7 лет, период проявления симптоматики: от 8 до 12 лет; стадия резидуальных проявлений – после 15-летнего возраста [6, 20].

Вторичные тики, как правило, могут возникать после перенесенных инфекционных заболеваний, среди которых важная роль отводится стрептококковой инфекции. Отмечено, что до 17% больных после респираторных инфекций имели антитела к хвостатому ядру. Основными клиническими критериями тиков, обусловленных инфекционными процессами, является их дебют и обострение после перенесенного заболевания инфекционного генеза, небольшая эффективность от приема нейролептиков.

Подразделение тиков по классификатору *DSM-IV* основано на длительности их проявлений: проходящие (длительность составляет менее 12 месяцев, период ремиссии более 3 месяцев) и хронические (длительность не менее 12 месяцев, период ремиссии не больше 3 месяцев). К решающим факторам для определения нозологической формы относятся семиотика и количество серий тиков за 20 минут.

Американской психиатрической ассоциацией, соответственно клиническим критериям, выделены следующие типы тиковых нарушений [11].

- 1) транзиторные;
- 2) хронические моторные или вокальные;
- 3) синдром Жиль де ля Туретта.

В МКБ-10 тики отнесены к блоку Г90-Г98 «Эмоциональные расстройства и расстройства поведения».

В последней принятой версии МКБ-11, которая была представлена на 144 заседании исполнительного совета, тиковые расстройства и СТ переведены из раздела психических заболеваний в раздел болезней нервной системы. Проект МКБ-11 был утвержден в мае 2019 г в рамках 72 сессии Всемирной Ассамблеи ВОЗ. Классификация вступает в силу с 1 января 2022 г. [18].

Клинические проявления заболевания. Большинство исследователей выделяют простые и сложные тики. Особенностью простых моторных тиков является тот факт, что они затрагивают, как правило, одну мышечную группу, преимущественно мимическую мускулатуру. Среди особенно часто регистрируемых гиперкинезов отмечают – частое мигание, зажмуривание глаз, вытягивание губ в трубочку,

изменение формы бровей в виде нахмуривания. Сложные моторные тики – координированные действия, в реализации которых принимают участие несколько групп мышц. Примерами сложных моторных тиков являются: гримасы, подпрыгивания, касание частей тела, людей или предметов, обнюхивание предметов, отбрасывание головы [13].

Вокальными тиками являются покашливание, фырканье, хмыканье, мычание, хрюканье, кряхтение, писк, свист, всхлипывание, лай, шипение, сплевывание. Тики вокального характера могут быть простыми и сложными. Воспроизведение отдельных звуков является простым вокальным тиком. Сложные вокальные тики – это произношение слов, словосочетаний и предложений, которые имеют определенный смысл, в большинстве случаев тики затрагивают верхнюю часть лица, затем по частоте встречается нижняя часть. Тики, как правило, начинаются в верхней части лица, далее они спускаются, затрагивают плечевой пояс и затем опускаются к нижним конечностям. К наиболее часто встречающимся тиковым гиперкинезам относятся моргание, тики нижней части лица, шеи, плеч, туловища и конечностей [6, 8, 16, 23].

Диагностика тиковых гиперкинезов. Диагностика тиков характеризуется соответствующей клинической картиной тика. Большое значение имеют анамнестические данные, поскольку тики не всегда могут проявляться во время врачебного осмотра.

В случае объективного обследования наиболее часто диагностируются нарушения тонкой моторики в координаторной сфере. Очаговая симптоматика при осмотре детей выявляется крайне редко. При проведении ЭЭГ могут быть зафиксированы медленные волны, которые преимущественно относятся к тета-диапазону, альфа ритм может быть слабо выражен. В некоторых случаях могут наблюдаться изменения по форме альфа-колебаний в виде деформаций, заострений или раздвоенности его вершин. Изменения такого плана подтверждают нарушения фронто-стриарных соотношений, функциональную незрелость головного мозга.

Данные изменения могут быть расценены в качестве проявления морфофункциональной незрелости и быть признаком нарушения деятельности корково-подкорковых механизмов, которые наиболее часто носят характер «функциональных» или «регуляторных».

В клинической практике необходимо проводить дифференцировку тиков от ряда других состояний, сопровождающихся гиперкинезами, в частности с невротическими навязчивыми движениями в рамках обсессивно-компульсивных расстройств, характерной чертой которых является чуждость всех навязчивых явлений. Навязчивые движения произвольны, их можно задержать волевым усилием на длительное время и сознательно заменить другим, сохранив защитный характер ритуала [9, 11].

Лечение тиковых гиперкинезов. Лечение тиковых гиперкинезов является важным, но одновременно и достаточно сложным моментом в комплексном наблюдении ребенка. Одной из главных задач терапевтического воздействия является улучшение социальной адаптации ребенка в организованных коллективах (детских дошкольных учреждениях, школе). Полное прекращение тиков не всегда наступает в первые недели лечения, как ожидают родители. Это процесс достаточно сложный и определяется не только назначенной терапией, но и психологическими особенностями пациента, его эмоциональным фоном, домашней обстановкой и взаимодействием с семьей. Важным достижением может считаться уменьшение степени выраженности гиперкинезов на определенном этапе с последующим полным их прекращением.

Как уже упоминалось выше, важен комплексный подход, включающий психотерапевтические мероприятия, фармакотерапию и работу с родителями. Как правило, лечебные мероприятия сначала проводятся амбулаторно, поскольку госпитализация в отделение может напугать ребенка и вызвать усиление гиперкинезов. При амбулаторном лечении также рекомендуется соблюдение режима дня с периодами сна и бодрствования, исключение внешних раздражителей (телевизионные программы, компьютерные игры, планшет, сотовый телефон). При выборе тактики ведения пациентов должен быть использован персонализированный подход к каждому ребенку, учитываться такие объективные параметры, как: степень интенсивности тиковых гиперкинезов, наличие другой сопутствующей патологии, ранее принимаемые лекарственные препараты, их эффективность и длительность безрецидивного периода [21, 23, 26].

Тактика ведения пациента подразумевает ступенчатый подход: в начале терапии назначаются наиболее «мягкие» препараты, обладающие минимальным спектром побочным эффектов. Впоследствии при неэффективности возможен переход на более интенсивные препараты, однако начальная дозировка также должна быть минимальной с постепенным ее титрованием ввиду возможности развития достаточно большого спектра нежелательных явлений. К одному из наиболее часто применяемых препаратов в детской практике относится тиоприд.

В случае, если у детей диагностируются тики преходящего характера, хорошо зарекомендовал себя препарат *гамма-аминомасляной кислоты* (ГАМК) (например, пантогам, который выпускается в сиропе и в таблетированной форме).

В некоторых случаях тиковые гиперкинезы могут быть толерантны к лечебным мероприятиям: поэтому после некоторого улучшения могут быть рецидивы. Большое значение в терапии уделяется психотерапевтическим и психокоррекционным методикам. При проведении психотерапевтической терапии

необходимым является максимальное устранение фиксации ребенка на имеющемся дефекте. В некоторых случаях психологические работы проводятся также с родителями и родственниками с целью тренинга родительской компетентности.

Вывод. Проблема тикозных гиперкинезов является достаточно актуальной в детской практике. Это обусловлено прежде всего социальной адаптацией ребенка в организованных коллективах. Комплексный подход к данной проблеме с участием врачей, психологов, родителей является залогом для снижения степени выраженности проявлений симптомов, удлинению безрецидивного периода и повышению качества жизни ребенка.

Литература

1. Азимова Н.М., Ачилова К.Т. Тикозные гиперкинезы у детей и их коморбидность // Вестник КазНМУ. 2016. № 2.
2. Богданов Э.И., Залялова З.А. Экстрапирамидные гиперкинезы: методическое пособие. Казань, 2002. С. 29–31.
3. Бородина Ю.В., Юрьева Н.В., Маслова Н.Н. Тики у детей. Клинический пример лечения тиков препаратом леветирацетам // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015. Т. 7, №1. С. 41–45
4. Делягин В.М. Тики у детей // Русский медицинский журнал. 2013. № 36. С. 8–14.
5. Джанумова Г.М., Будкевич А.В., Пилина Г.С. Терапия тикозных гиперкинезов с коморбидным синдромом гиперактивности с дефицитом внимания у детей // Лечащий врач. 2013. № 9. С. 111–116.
6. Заведенко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения // Журнал неврологии и психиатрии. 2015. № 1.
7. Зыков В.П., Каширина Э.А., Наугольных Ю.В. Тики и коморбидные симптомы детского возраста // РМЖ. 2017. № 21. С. 1581–1585.
8. Зыков В.П., Каширина Э.А., Наугольных Ю.В., Комарова И.Б., Новикова Е.Б. Современные подходы в диагностике и лечении тикозных расстройств у детей // РМЖ. Педиатрия. 2019. №3. Р. 39–45.
9. Левин О.С., Московцева Ж.М. Тики и синдром Туретта в различные возрастные периоды. Аннотированные доклады по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. М., 2011. С. 244–246
10. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Никишина И.С., Яковенко Е.А., Лапшина О.В., Анисимова Т.И. Лечение синдрома дефицита внимания с коморбидными тикозными гиперкинезами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 2. С. 66–68.
11. American Psychiatric Association (APA) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2013. (Electronic resource). URL: <https://tinyurl.com/y82f6kyj> (access date: 22.05.2020)
12. Debes N.M. A functional magnetic resonance imaging study of a large clinical cohort of children with Tourette syndrome // J Child Neurol. 2011. Vol.26. P. 560–569.
13. Browne H.A., Modabbernia A., Buxbaum J.D., Hansen S.N., Schendel D.E., Parner E.T., Reichenberg A., Grice D.E. Prenatal maternal smoking and increased risk for tourette syndrome and chronic tic disorders // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2016. № 55. P. 784–791.
14. Baumgardner T.L. Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity // Neurology. 1996. Vol.47. P. 477–482.
15. Eriguchi Y., Kuwabara H., Inai A. Identification of candidate genes involved in the etiology of sporadic Tourette syndrome by exome sequencing // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2017. №174(7). P. 712–723.
16. Ganos C., Martino D., Pringsheim T. Tics in the Pediatric Population: Pragmatic // Mov Disord Clin Pract. 2017. № 4. P. 160–172.
17. Ghosh D., Burkman E. Relationship of serum ferritin level and tic severity in children with Tourette syndrome // Childs Nerv Syst. 2017. № 33. P. 1373–1378.
18. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) 2018 version. (Electronic resource). URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (access date: 22.05.2020).
19. Knight T., Steeves T., Day L., Lowerison M., Jette N., Pringsheim T. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis // Pediatr Neurol. 2012. № 47. P. 77–90.
20. Leckman J.F., Riddle M.A., Hardin M.T. The Yale Global Tic Severity Scale; initial testing of a clinical-rated scale of tic severity // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1989. № 28. P. 566–573.
21. Leckman J.F. Tourette's syndrome // Lancet. 2002. № 360. P. 1577–1586.
22. Miller A.M., Bansal R., Hao X., Sanchez-Pena J.P., Sobel L.J., Liu J. Enlargement of thalamic nuclei in Tourette syndrome // Arch Gen Psychiatry. 2011. Vol. 67. P. 955–964.

23. Olfson M., Crystal S., Gerhard T., Huang C., Walkup J.T., Scahill L. Patterns and correlates of tic disorder diagnoses in privately and publicly insured youth // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011. №50(2). P. 119–131.

24. Plessen K.J. Tic disorders and Tourette's syndrome // *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013. №22 (Suppl 1). P. 55–60.

25. Pringsheim T. Tic severity and treatment in children: the effect of comorbid attention deficit hyperactivity disorder and obsessive compulsive behaviors // *Child Psychiatry Hum Dev*. 2017. № 48. P. 960–966.

26. Sukhodolsky D.G., Woods D.W., Piacentini J., Wilhelm S., Peterson A.L., Katsovich L., Dziura J., Walkup J.T., Scahill L. Moderators and predictors of response to behavior therapy for tics in Tourette syndrome // *Neurology*. 2017. № 88. P. 1029–1036.

27. Worbe Y. Distinct structural changes underpin clinical phenotypes in patients with Gilles de la Tourette syndrome // *Brain*. 2010. Vol. 133. P. 3649–3660

References

1. Azimova NM, Achilova KT. Tikozyne giperkinezy u detej i ih komorbidnost' [Ticose hyperkineses in children and their comorbidity]. *Vestnik Kaz NMU*. 2016;2. Russian.

2. Bogdanov JeI, Zaljalova ZA. Jekstrapiramidnye giperkinezy: metodicheskoe posobie [Extrapyramidal hyperkineses: a methodological guide]. Kazan'; 2002. Russian.

3. Borodina JuV, Jur'eva NV, Maslova NN. Tiki u detej. klinicheskij primer lechenija tikov preparatom levetiracetam [Tiki in children. Clinical example of treatment of tics with levetiracetam]. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2015;7(1):41-5 Russian.

4. Deljagin VM. Tiki u detej [Tiki in children]. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2013;36:8-14. Russian.

5. Dzhannumova GM, Budkevich AV, Pilina GS. Terapija tikozyh giperkinezov s komorbidnym sindromom giperaktivnosti s deficitom vnimanija u detej [Therapy of ticose hyperkineses with comorbid hyperactivity syndrome with attention deficit in children]. *Lechashhij vrach*. 2013;9:111-6. Russian.

6. Zavedenko NN, Doronina OB, Nesterovskij JuE. Hronicheskie tiki i sindrom Turetta u detej i podrostkov: osobennosti diagnostiki i lechenija [chronic tics and Tourette's syndrome in children and adolescents: features of diagnosis and treatment]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii*. 2015;1. Russian.

7. Zykov VP, Kashirina JeA, Naugol'nyh JuV. Tiki i komorbidnye simptomy detskogo vozrasta [Tiki and comorbid symptoms of childhood]. *RMZh*. 2017;21:1581-5. Russian.

8. Zykov VP, Kashirina JeA, Naugol'nyh JuV, Komarova IB, Novikova EB. Sovremennye podhody v diagnostike i lechenii tikozyh rasstrojstv u detej [Modern approaches to the diagnosis and treatment of TIC disorders in children]. *RMZh. Pediatrija*. 2019;3:39-45. Russian.

9. Levin OS, Moskovceva ZhM. Tiki i sindrom Turetta v razlichnye vozrastnye periody. Annotirovannye doklady po materialam II Nacional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstrojstvam dvizhenij [Tiki and Tourette's syndrome in different age periods. Annotated reports on the materials of the II National Congress on Parkinson's disease and movement disorders]. Moscow; 2011. Russian.

10. Chutko LS, Surushkina SJ, Nikishina IS, Jakovenko EA, Lapshina OV, Anisimova TI. Lechenie sindroma deficita vnimanija s komorbidnymi tikozyymi giperkinezami [Treatment of attention deficit disorder with comorbid TIC hyperkineses]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. SS. Korsakova*. 2008;2:66-8. Russian.

11. American Psychiatric Association (APA) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2013. (Electronic resource). Available from: <https://tinyurl.com/y82f6kyj> (access date: 22.05.2020)

12. Debes NM. A functional magnetic resonance imaging study of a large clinical cohort of children with Tourette syndrome. *J Child Neurol*. 2011;2:560-9.

13. Browne HA, Modabbernia A, Buxbaum JD, Hansen SN, Schendel DE, Parner ET, Reichenberg A, Grice DE. Prenatal maternal smoking and increased risk for tourette syndrome and chronic tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55:784-91.

14. Baumgardner TL. Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity. *Neurology*. 1996;47:477-82.

15. Eriguchi Y, Kuwabara H, Inai A. Identification of candidate genes involved in the etiology of sporadic Tourette syndrome by exome sequencing. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017;174(7):712-23.

16. Ganos C, Martino D, Pringsheim T. Tics in the Pediatric Population: Pragmatic. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4:160-72.

17. Ghosh D, Burkman E. Relationship of serum ferritin level and tic severity in children with Tourette syndrome. *Childs Nerv Syst*. 2017;33:1373-8.

18. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) 2018 version. (Electronic resource). Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (access date: 22.05.2020).

19. Knight T, Steeves T, Day L, Lowerison M, Jette N, Pringsheim T. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol.* 2012;47:77-90.
20. Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT. The Yale Global Tic Severity Scale; initial testing of a clinical-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1989;28:566-73.
21. Leckman JF. Tourette's syndrome. *Lancet.* 2002;360:1577-86.
22. Miller AM, Bansal R, Hao X, Sanchez-Pena JP, Sobel LJ, Liu J. Enlargement of thalamic nuclei in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;67:955-64.
23. Olfson M, Crystal S, Gerhard T, Huang C, Walkup JT, Scahill L. Patterns and correlates of tic disorder diagnoses in privately and publicly insured youth. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2011;50(2):119-31.
24. Plessen KJ. Tic disorders and Tourette's syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2013;22(1):55-60.
25. Pringsheim T. Tic severity and treatment in children: the effect of comorbid attention deficit hyperactivity disorder and obsessive compulsive behaviors. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2017;48:960-6.
26. Sukhodolsky DG, Woods DW, Piacentini J, Wilhelm S, Peterson AL, Katsovich L, Dziura J, Walkup JT, Scahill L. Moderators and predictors of response to behavior therapy for tics in Tourette syndrome. *Neurology.* 2017;88:1029-36.
27. Worbe Y. Distinct structural changes underpin clinical phenotypes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Brain.* 2010;133:3649-60

Библиографическая ссылка:

Серикова И.Ю., Шумахер Г.И., Кузнецова М.П., Фефелкина Н.С., Серикова Т.Ю. Актуальность проблемы тиков и синдрома Туретта у детей и подростков (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-4.pdf> (дата обращения: 16.09.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16737*

Bibliographic reference:

Serikova IYU, Schumacher GI, Kuznetsova MP, Fefelkina NS, Serikova TYU. Aktual'nost' problemy tikov i sindroma Turetta u detej i podrostkov (obzor literatury) [Activity of the problem of tic and Tourette's syndrome in children and adolescents (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2020 [cited 2020 Sep 16];5 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16737

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

РОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В ПРОГНОЗЕ РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
РАКА ПИЩЕВОДА И КАРДИИ ЖЕЛУДКА

А.Р. КОРНЯКОВА*, К.М. ИВАНОВ**, П.В. САМОЙЛОВ***, Т.А. СИЛКИНА**, В.В. СИЛКИН**,
Н.С. ЧУМАКОВА**

* ООО «Клиника промышленной медицины», пер. Бассейный, д. 1, г. Оренбург, 460001, Россия

** ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России,
ул. Советская, д. 6, г. Оренбург, 460000, Россия, email: tanya.muz@mail.ru

*** ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»,
пр. Гагарина, д. 11, г. Оренбург, 460021, Россия

Аннотация. Целью исследования является определение роли артериальной гипертонии в риске развития сердечно-сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных раком пищевода и кардии желудка. **Материалы и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ сопутствующей кардиальной патологии и осложнений 305 больных раком пищевода и кардии желудка, оперированных в хирургическом торакальном отделении Оренбургского областного онкологического диспансера с 2010 по 2018 гг. с использованием субтотальной резекции пищевода и кардии желудка с пластикой изоперистальтическим стеблем желудка и формированием пищеводно-желудочного анастомоза (операция типа Льюиса). Статистический анализ результатов проводился с использованием программы *Statistica 10.0*. Предикторную ценность показателей определяли с помощью логистической регрессии, результаты представлены в виде отношения шансов и 95% доверительного интервала. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. **Результаты и их обсуждение.** В раннем послеоперационном периоде было зарегистрировано 32 (10,5%) осложнения, 10 (3,3%) из которых явились причиной смерти. Показано, что наличие артериальной гипертонии (ОШ 2,96 (1,08-8,08), $p=0,03$) повышает риск развития осложнений. Этому способствуют возникающий в периоперационном периоде вегетативный дисбаланс, наличие коморбидной кардиальной патологии и нестабильность гемодинамики с развитием артериальной гипотонии в интраоперационном периоде. Проведен разбор случаев возникновения сердечно-сосудистых осложнений в реальной клинической практике у пациентов с артериальной гипертонией.

Ключевые слова: артериальная гипертония, предикторы сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистые осложнения, рак пищевода и кардии желудка, операция типа Льюиса.

ROLE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE FORECAST OF RISK OF CARDIOVASCULAR
COMPLICATIONS DURING SURGICAL TREATMENT OF ESOPHAGEAL AND GASTRIC
CARDIA CANCER

A.R. KORNYAKOVA*, K.M. IVANOV**, P.V. SAMOILOV***, T.A. SILKINA**, V.V. SILKIN**,
N.S. CHUMAKOVA**

* LLC «Clinic of Industrial Medicine», Basseyny lane, 1, Orenburg, 460001, Russia

** Orenburg State Medical University, Sovietskaya Str., 6, Orenburg, 460000, Russia,
email: tanya.muz@mail.ru

*** Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary, Gagarin Ave., 11, Orenburg, 460021, Russia

Abstract. *The research purpose* is to determine the role of arterial hypertension in the risk of developing cardiovascular complications in the early postoperative period in patients with cancer of the esophagus and cardia of the stomach. **Materials and research methods.** The authors performed a retrospective analysis of concomitant cardiac pathology and complications of 305 patients with cancer of the esophagus and cardia of the stomach operated using subtotal resection of the esophagus and cardia of the stomach with plastic isoperistaltic stem of the stomach and the formation of an esophageal-gastric anastomosis (Lewis type surgery) in the thoracic surgical department of the Orenburg Regional Oncology Center from 2010 to 2018. Statistical analysis of the results was carried out using the program *Statistica 10.0*. The predictor value of the indicators was determined using logistic regression, the results are presented in the form of odds ratios (OR) and 95% confidence interval. A p value < 0.05 was considered statistically significant. **Research results.** In the early postoperative period, 32 (10.5%) complications were recorded, 10 (3.3%) of which were the cause of death. It was shown that the presence of arterial hypertension (OR 2.96 (1.08-8.08), $p = 0.03$) increases the risk of complications. This is facilitated by the imbalance of autonomic nervous system that occurs in the perioperative period, the presence of comor-

bid cardiac pathology and hemodynamic instability with the development of arterial hypotension in the intraoperative period. Cases of the occurrence of cardiovascular complications in real clinical practice in patients with arterial hypertension were analyzed.

Keywords: arterial hypertension, predictors of cardiovascular complications, cardiovascular complications, cancer of the esophagus and cardia of the stomach, Lewis type surgery.

Актуальность. Согласно клиническим рекомендациям, АГ не рассматривается в качестве предиктора *сердечно-сосудистых осложнений* (ССО) при проведении внесердечных хирургических вмешательств. АГ может влиять на временную отсрочку плановой операции из-за высоких цифр АД, а также, при первичном выявлении АГ, для проведения дополнительного обследования с целью диагностики возможного вторичного характера АГ [5]. Известно, что большую роль в регуляции АД имеет состояние ВНС, которое может измениться с возникновением вегетативного дисбаланса под действием операционного стресса, хирургической травмы [4]. Особенно неблагоприятным является выраженное и/или длительное снижение АД в момент операции у пациентов, имеющих АГ. Согласно рекомендациям, нельзя допускать снижения *систолического АД* (САД) более 20% от исходного уровня, а *диастолического АД* (ДАД) ниже 70 мм рт. ст., что особенно касается пожилых пациентов [5]. Также необходимо учитывать *среднее АД* (СрАД) и *двойное произведение* (ДП), косвенно отражающее потребление миокардом кислорода. Опасным считается интраоперационное снижение СрАД ниже 80 в течение 10 минут и более, и ниже 70 мм рт. ст. при меньшей продолжительности гипотензии [7]. Информативность изменений ДП во время операции недостаточно изучена, но считается, что колебания показателя ДП при мониторинговании более 25% могут свидетельствовать об ишемии миокарда [2].

Хирургия пищевода относится к оперативным вмешательствам высокого риска возникновения ССО, превышающим 5% [6]. Операция субтотальной резекции пищевода и кардии желудка с пластикой изоперистальтическим стеблем желудка и формированием пищеводно-желудочного анастомоза в куполе плевры справа из комбинированного абдоминального и правостороннего торакального доступа (операция типа Льюиса), сопровождающаяся обширной лимфодиссекцией, значительная по объему и времени оперативного вмешательства, – предъявляет высокие требования к функциональному состоянию пациента. Большая часть больных раком пищевода и кардии желудка имеют кардиальную коморбидную патологию, увеличивающую риск ССО и неблагоприятного исхода [1, 3].

Цель исследования – определить влияние артериальной гипертензии на развитие сердечно-сосудистых осложнений и изменения периферической гемодинамики при хирургическом лечении больных раком пищевода и кардии желудка в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ исходов хирургического лечения 305 больных раком пищевода и кардии желудка, из них 240 мужчин и 65 женщин, в торакальном отделении *Оренбургского областного онкологического диспансера* (ООКОД) с 2010 по 2018 гг. *Критерии включения:* больные раком пищевода и кардии желудка, оперированные с использованием операции типа Льюиса, возраст младше 80 лет. *Критерии исключения:* больные раком пищевода и кардии желудка, у которых в хирургическом лечении не использовалась операция типа Льюиса, возраст старше 80 лет. Средний возраст пациентов составил 60,1±1,1 лет. Рак пищевода был диагностирован у 176 пациентов, кардиоэзофагеальный рак – у 129. Опухоль пищевода гистологически была представлена плоскоклеточным раком, кардии желудка – аденокарциномой. У 7 (2,3%) наблюдалась первая стадия рака, у 56 (18,4%) – вторая, у 237 (77,7%) – третья, у 5 (1,6%) – четвертая. Всем пациентам была выполнена операция типа Льюиса одной бригадой хирургов.

Сопутствующая кардиальная патология диагностировалась на основании данных медицинской документации и оценки клинического статуса в предоперационном обследовании с учетом критериев и использованием анализа показателей электрокардиографии *AT-101 «Schiller»*, эхокардиографии «*VIVID 5*» (Франция), вариабельности сердечного ритма «*Нейрософт*» (Россия). Учитывались критерии клинических рекомендаций российского кардиологического общества по АГ (2020), хронической сердечной недостаточности (2019), стабильной стенокардии *ESC* (2013). Для оценки периферической гемодинамики в интраоперационном периоде проводился анализ анестезиологических карт пациентов и использовались показатели ДП ($ДП = САД \times ЧСС / 100$) и СрАД ($СрАД = 1/3 \times САД + 2/3 \times ДАД$). Функциональное состояние пациентов в предоперационном периоде определялось по классификации *ASA* (1961).

Статистический анализ проводился с использованием программы *Statistica 10.0*. Предикторную ценность показателей определяли с помощью логистической регрессии, результаты представлены в виде *отношения шансов* (ОШ) и 95% доверительного интервала. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ.

Результаты и их обсуждение. В структуре сопутствующей терапевтической патологии первое место занимали сердечно-сосудистые заболевания, а АГ встречалась более чем в половине случаев – у 193 (63,3%) пациентов. Из них у 12 (3,9%) была диагностирована I-я стадия, у 109 (35,7%) – II-я, и у 72 (10,5%) – III-я стадия АГ. У 92 (30,2%) пациентов АГ сочеталась с ИБС. Стабильная стенокардия была

выявлена у 32(10,5%) пациентов, постинфарктный кардиосклероз у 25(8,2%), постоянная форма фибрилляции предсердий у 8(2,6%), стентирование коронарных артерий было проведено у 2(0,7%), аортокоронарное шунтирование у 1(0,3%). Кардиальная патология обусловила наличие у 100(32,8%) пациентов хронической сердечной недостаточности, у 71(23,3%) I стадии, у 29(9,5%) IIА стадии. Функциональное состояние пациентов по классификации ASA у 51,8% пациентов было отнесено к III классу из-за наличия тяжелой сопутствующей патологии, у 42,3% – ко II классу, и только у 5,9% – к I классу. Послеоперационные осложнения возникли у 32(10,5%) пациентов, явившиеся причиной смерти в 10 случаях (3,3%). Наиболее частыми были ССО, развившиеся в 6 (1,97%) случаях с летальным исходом у 5 больных. У 1 больного развился инфаркт миокарда, у 4 – острая сердечная недостаточность, и у 1 – внезапная остановка сердца.

При установлении взаимосвязи между ранними послеоперационными осложнениями, смертельным исходом и возрастом, полом, коморбидной патологией, функциональным статусом по ASA были определены предикторы неблагоприятного прогноза возникновения ССО при хирургическом лечении рака пищевода и кардии желудка. Было показано, что риск послеоперационных осложнений повышает наличие АГ II стадии (ОШ 2,96 (1,08-8,08), $p=0,03$) и III стадии (ОШ 2,8 (1,02-7,62), $p=0,04$). Наличие у пациентов ИБС, хронической сердечной недостаточности не показало достоверной взаимосвязи ни с развитием послеоперационных осложнений, ни со смертельным исходом. Возраст пациентов показал взаимосвязь со смертельным исходом после операции (ОШ 1,12 (1,02-1,23), $p=0,013$).

Анализ анестезиологических карт оперативного вмешательства выявил развитие артериальной гипотензии при проведении операции с различной динамикой ДП и СрАД у пациентов с АГ и ССО, возникшими в раннем послеоперационном периоде. При удовлетворительном исходном предоперационном уровне АД артериальная гипотензия чаще всего возникала на втором этапе операции при наложении искусственного пневмоторакса. После возникновения артериальной гипотензии изменения гемодинамики происходили в двух направлениях: с восстановлением нормотензии и с сохранением артериальной гипотонии до окончания операции. Во всех случаях определяющее значение в возникновении ССО имела сопутствующая кардиальная патология. В качестве иллюстрации представляем два случая при хирургическом лечении пациентов раком пищевода и кардии желудка, имеющих сочетанную кардиальную патологию.

1. Больной Н., 67 лет, поступил в торакальное отделение ООКОД в плановом порядке для оперативного лечения с диагнозом: Кардиоэзофагеальный рак, III тип. Состояние после 6 курсов полихимиотерапии. Сопутствующий диагноз: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (1999 г.). Атеросклероз аорты. Недостаточность, стеноз аортального клапана I степени. Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма. Хроническая сердечная недостаточность II А стадии, III функциональный класс. Гипертоническая болезнь III стадии, АГ 2 степени. Риск 4. Хронический бронхит курильщика.

Предоперационный статус: состояние удовлетворительное, рост – 173 см, вес – 67,5 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 22,5 кг/м². Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД – 130/80 мм рт. ст., ЧСС – 91 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Стул, диурез – без особенностей. Отеков нет. Лабораторно-инструментальное обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи – без особенностей; биохимический анализ крови: общий белок – 60 г/л. ЭКГ: умеренная синусовая тахикардия. Спирометрия: легкое снижение жизненной емкости легких (81%). III функциональный класс по ASA. Выполнена расширенно-комбинированная операция типа Льюиса. Премедикация: сибазон 2 мл (вечером и утром); атропин, димедрол, промедол (за 30 минут до операции). Компоненты анестезии: индукция – тиопентал натрия 350 мг, дитилин 100 мг, интубация трахеи, ИВЛ; поддержание анестезии – аерран, закись азота, фентанил 0,5 мг, ардуан 10 мг, кетамин 100 мг. Длительность операции – 4 часа 5 минут.

АД в начале операции составляло 110/70 мм рт. ст., ЧСС – 78 уд/мин. и оставалось стабильным до 2-го этапа операции (интубация левого бронха, поворот на левый бок), когда произошло его снижение до 70/50 мм рт. ст. ДП снизилось с 76,7 до 45,5 у.е., СрАД – с 77 до 56,7 мм рт. ст. Постепенное восстановление АД произошло в течение 40 минут, составив к концу операции 120/80 мм рт. ст. Введено в/в 2000 мл раствора NaCl 0,9% (29,6 мл/кг). Кровопотеря – 150 мл. Диурез – 100 мл.

Послеоперационный период протекал с преимущественным сохранением гипотензии на уровне 90/60 – 100/80 мм рт. ст. со СрАД не ниже 70 мм рт. ст. ДП колебалось от 73,8 у.е. до 130 у.е. и компенсировалось увеличением ЧСС при снижении АД. На 2-е сутки развилась острая левожелудочковая недостаточность, отек легких, который был купирован. На 3-и сутки развился повторный приступ ОЛЖН с отеком легких. Пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких. Динамическое исследование ЭКГ не выявило ишемических изменений. Спустя сутки произошла остановка сердца, реанимационные мероприятия оказались неэффективными.

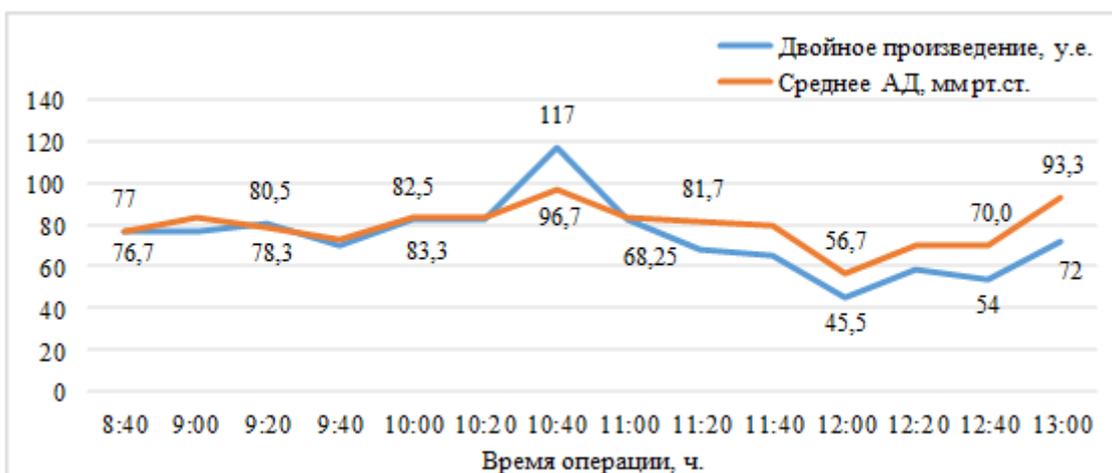


Рис. 1. Динамика двойного произведения и среднего АД в течение операции у пациента Н.

Патологоанатомическое заключение: смерть наступила от сердечной недостаточности, отёка легких кардиогенного происхождения (на фоне хронической ИБС: грубого постинфарктного кардиосклероза, аневризмы задней стенки *левого желудочка* (ЛЖ)).

В данном клиническом случае при проведении операции отмечалось однократное падение АД до 70/50 мм рт. ст. САД снизилось на 36,4%, относительно исходного уровня, а ДАД составило менее 70 мм. рт. ст., в этот момент отмечалось максимальное резкое снижение ДП на 40,9% от исходного и на 61,1% от максимального. Уровень СрАД при этом был ниже 70 мм рт. ст. Изменения ДП и СрАД оказались практически сопоставимыми, однако ДП претерпевает большие колебания, поскольку учитывает изменения ЧСС пациента (рис. 1).

2. *Больной С.*, 76 лет поступил в торакальное отделение ООКОД в плановом порядке для оперативного лечения с диагнозом: Рак нижнегрудного отдела пищевода. Сопутствующий диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения, II функциональный класс. Постинфарктный кардиосклероз (2016 г.). Атеросклероз аорты. Острое нарушение мозгового кровообращения (2011 г.). Гипертоническая болезнь III стадии, АГ 3 степени. Риск 4. Хроническая сердечная недостаточность IIА стадии, II функциональный класс. Хронический пиелонефрит, латентное течение.

Предоперационный статус: состояние удовлетворительное, рост – 170 см, вес – 63 кг, индекс массы тела – 21,7 кг/м². Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД – 130/90 мм рт. ст., ЧСС – 70 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Стул, диурез – без особенностей. Отеков нет. Лабораторно-инструментальное обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – без особенностей; ЭКГ: признаки гипертрофии ЛЖ. Умеренные изменения реполяризации верхушки, переднебоковой стенок ЛЖ. Синдром ранней реполяризации желудочков. Спирометрия: легкое снижение жизненной емкости легких (78%). III функциональный класс по ASA. Проведена расширенная операция типа Льюиса. Премедикация: вечером – фенобарбитал 100 мг, за 30 минут до операции – атропин, димедрол, промедол. Компоненты анестезии: индукция – тиопентал натрия 350 мг, дитилин 100 мг, интубация трахеи, ИВЛ; поддержание анестезии – десфлюран, закись азота, дроперидол 10 мг, фентанил 0,8 мг, ардуан 10 мг. Длительность операции – 3 часа 40 минут.

АД в начале операции составляло 160/90 мм рт. ст., ЧСС – 90 уд/мин. После введения 5 мг дроперидола АД снизилось до 110/80 в течение 20 минут. На этапе ревизии (30 минут от начала операции) АД составляло 150/100 мм рт. ст. После повторного введения дроперидола 5 мг АД стабилизировалось на уровне 130/90 мм рт. ст. При переходе ко 2 этапу (интубация левого бронха, поворот на левый бок) началось постепенное снижение АД до 80/50 мм рт. ст., ДП – до 48 у.е., СрАД – до 60 мм рт. ст. к концу операции. Введено 2000 мл раствора 0,9% NaCl (31,7 мл/кг). Кровопотеря – 250 мл. Диурез – 250 мл.

Послеоперационный период протекал с колебаниями АД от 98/70 до 160/80 мм рт. ст. без склонности к гипотензии. ДП изменялось в пределах от 80,4 до 176,9 у.е., СрАД не опускалось ниже уровня 76,3 мм рт.ст. На 4-е сутки произошла внезапная остановка сердечной деятельности и дыхания. Реанимационные мероприятия были неэффективными.

Патологоанатомическое заключение: смерть наступила от внезапной остановки сердца, причиной которой стала хроническая ИБС (постинфарктные рубцы и аневризма передней стенки ЛЖ). Признаков формирования повторного инфаркта миокарда нет.

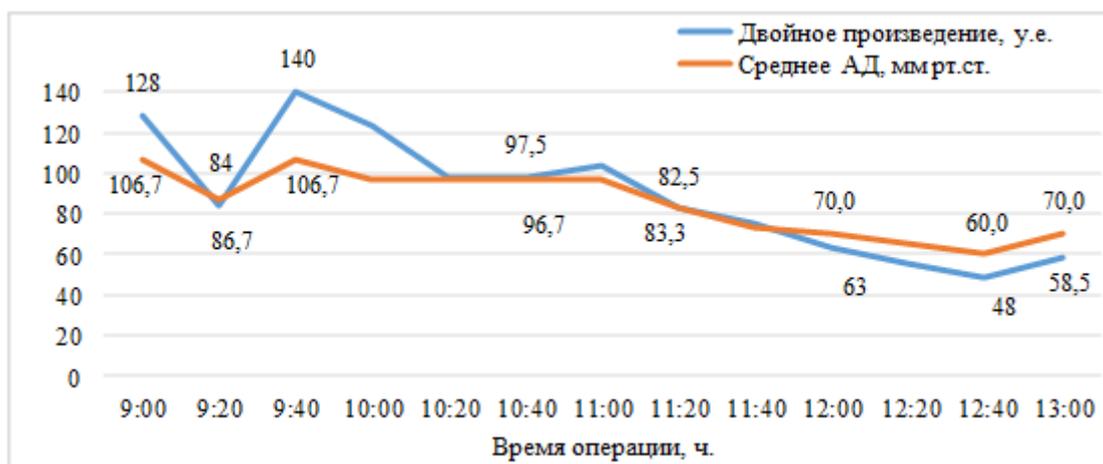


Рис. 2. Динамика двойного произведения и среднего АД в течение операции у пациента С.

В данном случае отмечалось снижение АД в интраоперационном периоде на 50% от исходного уровня с уменьшением пульсового АД с 70 до 20 мм рт. ст. ДП снижалось на 62,5% от исходного и на 65,7% от максимального, уровень СрАД находился ниже 70 мм рт. ст. (рис. 2). Для пациента, имеющего 3-ю степень АГ, нерегулярно принимающего препараты, на фоне наличия постинфарктного кардиосклероза, стенокардии напряжения, атеросклероза аорты, хронической сердечной недостаточности вероятно, что снижение АД до 80/50 мм рт. ст. было фактором риска неблагоприятного исхода.

Заключение. Артериальная гипертония является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений при проведении операции типа Льюиса у больных раком пищевода и кардии желудка (ОШ 2,96 (1,08-8,08), $p=0,03$). Этому способствует возникающий в периоперационном периоде вегетативный дисбаланс, наличие коморбидной кардиальной патологии и нестабильность гемодинамики с артериальной гипотонией в интраоперационном периоде.

Литература

1. Безденежных А.В., Сумин А.Н. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных оперативных вмешательствах: коморбидность и применение шкал клинической оценки // Сибирский медицинский журнал. 2017. № 5. С. 90–105.
2. Воробьев А.С. Электрокардиография: пособие для самостоятельного изучения. Спб.: СпецЛит, 2011. С. 336–337.
3. Клиническое применение микрохирургических пищеводно-желудочных анастомозов при резекции пищевода и кардии желудка / Самойлов П.В., Третьяков А.А., Каган И.И., Рыков А.Е. [и др.] // Поволжский онкологический вестник. 2016. Т.26, № 4. С. 18–24.
4. Корнякова А.Р., Иванов К.М., Чемезов С.В., Самойлов П.В. Особенности изменений вариабельности сердечного ритма при хирургическом лечении рака пищевода // Современные проблемы науки и образования. 2019. №5.
5. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации / Шукин Ю.В., Хохлунов С.М., Суркова Е.А., Дупляков Д.В., Вачёв А.Н., Германов А.В. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. №10 (6). С. 1–28.
6. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) / Kristensen S.D., Knuutu J., Saraste A. [et al.] // European Heart Journal. 2014. V. 35, №35. P. 2383–2431.
7. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review / Wesselink E.M. [et al.] // British Journal of Anaesthesia. 2018. V.121(4). P. 706–721.

References

1. Bezdenezhnyh AV, Sumin AN. Ocenka riska serdechno-sosudistykh oslozhneniy pri vneserdechnykh operativnykh vmeshatel'stvah: komorbidnost' i primenenie shkal klinicheskoy ocenki [Assessment of the risk of cardiovascular complications in extra-cardiac surgical interventions: comorbidity and the use of clinical assessment scales]. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2017;5:90-105. Russian.

2. Vorob'ev AS. Jelektrokardiografija: posobie dlja samostojatel'nogo izucheniya [Electrocardiography: a manual for self-study]. Sankt-Peterburg: SpecLit; 2011. Russian.

3. Samojlov PV, Tret'jakov AA, Kagan II, Rykov AE, et al. Klinicheskoe primenenie mikrohirurgicheskikh pishhevodno-zheludochnyh anastomozov pri rezekcii pishhevoda i kardii zheludka [Clinical application of microsurgical esophageal-gastric anastomoses for resection of the esophagus and gastric cardia]. Povolzhskij onkologicheskij vestnik. 2016;26(4):18-24. Russian.

4. Kornjakova AR, Ivanov KM, Chemezov SV, Samojlov PV. Osobennosti izmenenij variabel'nosti serdechnogo ritma pri hirurgicheskom lechenii raka pishhevoda [Features of changes in heart rate variability in the surgical treatment of esophageal cancer]. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2019;5. Russian.

5. Shhukin JuV, Hohlnunov SM, Surkova EA, Dupljakov DV, Vachjov AN, Germanov AV, Et al. Prognozirovanie i profilaktika kardial'nyh oslozhnenij vneserdechnykh hirurgicheskikh vmeshatel'stv [Prediction and prevention of cardiac complications of extra-cardiac surgery. National recommendations]. Nacional'nye rekomendacii. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2011;10(6):1-28. Russian.

6. Kristensen SD, Knuutu J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). European Heart Journal. 2014;35(35):2383-431.

7. Wesselink EM, et al. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. British Journal of Anaesthesia. 2018;121(4):706-21.

Библиографическая ссылка:

Корнякова А.Р., Иванов К.М., Самойлов П.В., Силкина Т.А., Силкин В.В., Чумакова Н.С. Роль артериальной гипертонии в прогнозе риска сердечно-сосудистых осложнений при хирургическом лечении рака пищевода и кардии желудка // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-5.pdf> (дата обращения: 21.09.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16676*

Bibliographic reference:

Kornyakova AR, Ivanov KM, Samoilov PV, Silkina TA, Silkin VV, Chumakova NS. Rol' arterial'noj gipertonii v prognoze riska serdechno-sosudistykh oslozhnenij pri hirurgicheskom lechenii raka pishhevoda i kardii zheludka [Role of arterial hypertension in the forecast of risk of cardiovascular complications during surgical treatment of esophageal and gastric cardia cancer]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Sep 21];5 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16676

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРАДИКАЦИИ *H. PYLORI* ПРИ ВЫСОКОЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
(обзор литературы)

И.А. ЕМЕЛЬЯНОВ

Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Калинина, д. 11, г. Пятигорск-32, 357532, Россия, email: apteka5mg@gmail.com

Аннотация. Цель работы: проанализировать источники литературы по современным подходам к повышению эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* в условиях высокой антибиотикорезистентности. **Материалы и методы исследования.** Изучение баз данных научных публикаций, нормативно-правовых документов и статистических данных России и других стран. **Результаты и их обсуждение.** Анализ существующих данных и всех пяти Консенсусов по проблеме показал актуальность изучения этой инфекции, а также необходимость повышения эффективности антихеликобактерной терапии, а именно поиск путей контроля воспалительного ответа слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта вместе с эрадикацией *Helicobacter pylori*. Указанное связано с тем, что *Helicobacter pylori* может приобретать антибиотикорезистентность. Именно поэтому на сегодняшний день необходима разработка стратегии, а также поиск современных подходов лечения для случаев заболеваний с резистентностью к эрадикационному лечению. Терапия *Helicobacter pylori* довольно часто назначается выборочно, при этом недостаточно разработана и характеризуется неудовлетворительными результатами при сопоставлении с лечением прочих инфекционных болезней. **Заключение.** Обзор литературы показал, что решение проблемы эрадикации *Helicobacter pylori* предоставит возможность предотвратить развитие осложнений, связанных с данной инфекцией.

Ключевые слова: эрадикация, эффективность, антибиотикорезистентность, инфекция, *Helicobacter pylori*.

MODERN APPROACHES TO INCREASING EFFICIENCY OF *H. PYLORI* ERADICATION IN THE CONDITIONS OF HIGH ANTIBIOTIC RESISTANCE
(literature review)

I.A. EMEL'YANOV

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the Volgograd State Medical University, State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training, the Ministry of Health and Care Services of the Russia Federation, Kalinina Ave., 11, Pyatigorsk-32, 357532, Russia, email: apteka5mg@gmail.com

Abstract. Objective: to analyze the literature on modern approaches to improving the eradication efficiency of *Helicobacter pylori* in conditions of high antibiotic resistance. **Material and methods.** Studying databases of scientific publications, regulatory documents and statistical data of Russia and other countries. The analysis of existing data on the problem showed the relevance of studying this infection, as well as the need to increase the effectiveness of anti-*Helicobacter pylori* therapy, namely the search for ways to control the inflammatory response of the gastrointestinal tract along with the eradication of *Helicobacter pylori*. This is because *Helicobacter pylori* can acquire antibiotic resistance. That is why today the development of a strategy is necessary, as well as the search for modern treatment approaches for cases of diseases with resistance to eradication treatment. Therapy of *H. pylori* is often prescribed selectively, but it is not sufficiently developed and is characterized by unsatisfactory results when compared with the treatment of other infectious diseases. **Conclusion.** A review of the literature showed that the problem of eradication of *H. pylori* is recognized as global, and its solution will provide an opportunity to prevent the development of complications associated with this infection. In the form of drugs established for eradication, those that can effectively act on *H. pylori* infection, and act in a wide variation in pH and for which resistance is not developed, have been identified.

Key words: eradication, effectiveness, antibiotic resistance, infection, *Helicobacter pylori*.

История диагностических и терапевтических рекомендаций заболеваний, связанных с *Helicobacter pylori*, насчитывает более 20 лет, начиная с публикации в 1994 году согласованных рекомендаций Национального института здравоохранения США, в которых признается необходимость антихеликобактерной терапии у пациентов с язвенной болезнью. Первые европейские руководящие принципы были приняты в небольшом голландском городке Маастрихт в 1996 году и стали первыми стандартизированными и согласованными руководящими принципами для диагностики и лечения пациентов в Европейском регионе, имеющих инфекцию *Helicobacter pylori*. Маастрихтский согласительный документ было подготовлено такими специалистами как *Megraud F.*, *Malfertheiner P.*, *O Morain C.*, *Graham D.*, которые сформировали, возглавляли и по-прежнему возглавляют Европейскую исследовательскую группу по хеликобактерной инфекции. Указанные рекомендации были созданы на основе научных данных, мнениях экспертов и практикующих врачей. В рекомендациях представлены все существующие проблемы, связанные с *Helicobacter pylori*: методы диагностики, строгие и рекомендуемые показания к эрадикации, а также различные варианты эрадикационного лечения. Именно проблема искоренения хеликобактерной инфекции была и остается ключевой в этом издании. В период с 1983 года было опубликовано большое количество открытых клинических испытаний по искоренению инфекционного заболевания. Проведен анализ бесполезности эрадикации *Helicobacter pylori* при использовании монотерапии висмутом, а также отдельными антибактериальными препаратами и ингибиторами секреции соляной кислоты (фамотидин и омепразол) при длительном применении. Все эти данные подробно проанализированы в монографии «Инфекция *Helicobacter pylori*. Аспекты патогенеза и лечения». *Brocades Pharma Yamanouchi Group* (Нидерланды), опубликованная под эгидой фармацевтической компании, представляет анализ результатов более 100 работ, показывающих бесполезность эрадикации *Helicobacter pylori* при использовании комбинации препаратов висмута (28 дней) с амоксициллином, метронидазолом, кларитромицином и тетрациклином (10-14 дней). Только комбинация висмута с двумя антибиотиками позволила достичь эрадикации выше 80%. Но из-за осторожного отношения медицинского сообщества к препаратам висмута в соответствии с Маастрихтским Консенсусом был рекомендован действенный курс эрадикационного лечения, включающего применение *ингибитора протонной помпы* (ИПП) и 2-х антибактериальных препаратов с учетом потенциальной устойчивости микроорганизмов к ним. Семидневный курс терапии считался достаточным, и при неудаче курса лечения препаратами первой линии, перед назначением лекарственных средств второй линии, были рекомендованы эндоскопия, выделение чистой культуры и определение ее восприимчивости к антибактериальным препаратам [13-15].

Таким образом, данную проблему ученые и врачи со всего мира пытаются решить в течение десятилетий, однако до сегодняшнего дня остаются нерешенными многие вопросы, на решении которых и сделан акцент в данной статье.

Цель работы – проанализировать источники литературы по современным подходам к повышению эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* в условиях высокой антибиотикорезистентности.

Материалы и методы исследования. Изучение баз данных научных публикаций, нормативно-правовых документов и статистических данных России и других стран.

Результаты и их обсуждение. Маастрихтский Консенсус 1996 года оказал большое влияние на терапию пациентов с хеликобактерной инфекцией и ускорил проведение эрадикационного лечения [25]. Однако для практикующих врачей были непонятными вопросы касательно показаний к эрадикации *Helicobacter pylori*, способов и схем лечения. Поэтому первые исходные рекомендации, с тем чтобы создать более полное практическое руководство по современному лечению пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori* для использования в клинической практике, были пересмотрены и дополнены в 2000 году в отчете второго Консенсуса (Маастрихт) [5]. Новый рекомендованный режим лечения был назван «тройной терапией». Он основан на использовании двух антибиотиков (в основном, кларитромицин и амоксициллин) и ИПП в рутинной дозе два раза в сутки коротким семидневным курсом. Тем не менее, ни одна антимикробная схема в контролируемых исследованиях не обеспечивала 100% эрадикации. Во время второго Консенсуса средний уровень эрадикации *Helicobacter pylori* в европейских странах с использованием тройного лечения составлял 80-85%. Поэтому в случаях неудачного лечения препаратами первой линии были разработаны препараты второй линии, оптимальной из которых была «квадротерапия» (ИПП, висмут, тетрацилин и метронидазол). Таким образом, основной принцип лечения, установленный во время этого Консенсуса, заключается в том, что схема эрадикации с задействованием лекарственных средств первой и второй линий рассматриваются вместе терапии [7]. Рекомендуемая схема назначения препаратов второй линии обычно успешна в случае изначальной неэффективности препаратов, содержащих кларитромицин, но не всегда помогает в случае изначальной неэффективности препаратов, содержащих метронидазол. Поэтому выбор препаратов второй линии находился в зависимости от первоначального лечения. В случае изначального использования веществ, содержащих кларитромицин, то препараты, содержащие метронидазол, использовали в качестве второй линии в качестве метода выбора [3, 4, 6]. Неотъемлемым следствием терапевтической стратегии было то, что в начале лечения нежелательно сочетать кларитромицин и метронидазол. Во время второго Консенсуса настоятельно рекомендо-

вана комбинация ИПП, кларитромицина и амоксициллина для лечения препаратами первой линии. Эта комбинация предпочтительнее комплекса, состоящего из кларитромицина, ИПП и метронидазола. В 2005 году в Италии было принято другие рекомендации (Маастрихт-III) [8]. К тому времени, когда новый Консенсус был принят, показатели устойчивости *Helicobacter pylori* к ряду лекарств значительно возросли. Так, параметры лекарственной резистентности *Helicobacter pylori* к метронидазолу были на уровне 19-42% в Европе и 33-37% – в США и более 50% – в развивающихся государствах. Для кларитромицина аналогичные показатели были на уровне 13% в США и отличались высокими цифрами в странах Европы (24%). Параметры лекарственной резистентности к амоксицилину и тетрациклину были небольшими и не характеризовались клиническим значением. Схема эрадикации в виде средств первой линии оставалась тройной. Было подчеркнуто, что метронидазол нужно было применять вместо амоксициллина тогда, когда распространенность среди населения устойчивых штаммов *Helicobacter pylori* к метронидазолу находилась на уровне менее 40%. Кроме того, согласно Консенсуса Маастрихт-III, была представлена поправка относительно того, что не следует назначать тройную схему, если устойчивость кларитромицина к *Helicobacter pylori* в конкретном регионе превышает 20%. По воззрению ряда экспертов, схема терапии первой линии обеспечивает оптимальную эффективность лечения. В рекомендациях написано, что альтернативой тройной схеме терапии может быть лечение второй линии – квадротерапия, но с крайне неоптимальной схемой лечения с использованием стандартных доз: ИПП, субсалицилата висмута, тетрациклина, метронидазола несколько раз в сутки. Длительность лечения – 7-14 дней. Было заявлено, что 14-дневные схемы несущественно, но все же более эффективны (разница 12%) при сопоставлении с 7-ми дневными схемами. Вместе с этим, выявлено, что 14-ти дневная терапия была экономически не оправданной. В 2010 г. в Италии снова были внесены видоизменения в диагностические и терапевтические рекомендации касательно *Helicobacter pylori*. В соответствии с этими согласованными рекомендациями (Маастрихт-IV) было дополнено предложение об осуществлении эрадикационного лечения у больных с анемиями различного генеза и заболеваниями крови. Для эрадикации *Helicobacter pylori* было предложено несколько схем как первой, так и второй линий [1,11].

Лечение первой линии соответствовало предыдущему Консенсусу, с применением тройного лечения, заключающегося в комплексе из ИПП и двух антибактериальных препаратов, амоксициллина, кларитромицина или метронидазола. Проведенные исследования позволили заключить, что в основном действенность тройного лечения низкая – в 18% случаев она была выше 85%, а в 60% – не доходила 80% при необходимом уровне равном приблизительно 90%. Вероятно, указанное было связано с выработыванием резистентности к *Helicobacter pylori* и недостаточной приверженностью больными, а именно: несоблюдением режима, дозы и продолжительности приема лекарственных средств. Учитывая все вышеизложенное, в новом Консенсусе сохранена рекомендация предыдущего Консенсуса о необходимости использования квадротерапии (метронидазол, ИПП, висмут и тетрациклин), а также терапии второй линии в виде базового режима терапии [25].

Попытки ввести согласованные 10-дневные и комбинированные последовательные схемы одновременного лечения не были успешными, их действенность была весьма сомнительной. Кроме того, для увеличения эффективности эрадикационного лечения было предложено: дальнейшее повышение длительности терапии до 10-14 дней, дополнение лечения резервными антибактериальными препаратами, использование трех видов антибактериальных препаратов, увеличение подавления кислотообразования и включение антибактериальных препаратов и пробиотиков в схемы терапии.

Консенсус Маастрихт-V был проведен в 2015 году. В этой статье мы приводим важнейшие тезисы этого Консенсуса по лечению вызванных *Helicobacter pylori* инфекций [9, 12]. В разделе об эрадикационном лечении подтверждается позиция Маастрихта-IV о том, что устойчивость *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам имеет тенденцию к увеличению во всех регионах мира. Однако приведенные данные практически не сильно отличаются от предыдущих рекомендаций. Давно известно, что устойчивость к *Helicobacter pylori* к амоксицилину не вырабатывается, и встречающиеся в природе штаммы *Helicobacter pylori*, устойчивые к амоксицилину, встречаются крайне редко. Если определение культуры и стандартной чувствительности к противомикробным препаратам проводят *in vitro*, то это абсолютно не отражает ситуацию *in vivo*, когда устойчивость оценивают по результату эрадикационной терапии, полученной в группе, получавшей лечение по определенной схеме. Эксперты стран Европейского союза, по видимому, совместно с фармацевтическими компаниями продолжают рекомендовать все те же антибактериальные препараты (тетрациклин, кларитромицин, метронидазол), которые стали применять в начале «эры *Helicobacter*». За это время не было создано ни одного конкретного средства для эрадикации *Helicobacter pylori*, и только амоксициллин из используемых препаратов заслуживает интереса. Рекомендации Маастрихт-V во многом совпадают с Консенсусом Маастрихт-IV. Применение лечения второй и третьей линий, более высоких дозировок ИПП, одновременные, последовательные или комбинированные одновременные последовательные схемы также одобрены. Выше мы уже упоминали, что метаанализ, проведенный за весь период после разработки Маастрихтских соглашений, показывает довольно низкий уровень эффективности в ликвидации инфекции *Helicobacter pylori*. В более чем половине иссле-

довательских работ эффективность не достигла 80%, хотя основными причинами считаются повышенная резистентность возбудителя к применяемым антибиотикам, нарушение пациентами режима и продолжительности лечения, а также несоблюдение их дозировок. Исключение таких случаев по протоколу искусственно повышало эффективность эрадикационной терапии. Неоднократно упоминалось, что при немедленной терапии эффективность эрадикации значительно ниже, чем указано в мета-анализах, и в большинстве случаев не превышает 50-60% при любых режимах лечения [2].

Существуют исследования японских гастроэнтерологов, опубликованное в журнале гастроэнтерологии, в котором приняли участие 138 специализированных отделений и клиник 15 ведущих университетов Японии. В рандомизированном двойном слепом обследовании больных подвергали влиянию поддерживающего лечения антагонистами H_2 -гистаминовых рецепторов на возникновение обострений заболевания в течение 12 месяцев после тройного лечения препаратами первой линии с применением лансопризола (6-8 недель) и кларитромицина с амоксициллином (7 дней). До лечения наличие инфекции *Helicobacter pylori* определяли бактериологическим, уреазным и гистологическим тестами. Инфекция *Helicobacter pylori* с язвенной болезнью желудка составила 87%, а с язвой двенадцатиперстной кишки – 91%. После терапии определение наличия инфекции *Helicobacter pylori* не проводилось, учитывая, что действенность эрадикации равна около 98% при использовании тройной терапии. Выявлено, что поддерживающее лечение не действует на количество обострений: при поддерживающей терапии при язвенной болезни желудка число обострений составило 25%, без него – 27%, а при язве двенадцатиперстной кишки 39% и 43% соответственно. Косвенно эти цифры указывают на очень низкую эффективность эрадикационной терапии и никоим образом не могут быть следствием повторного заражения [25]. Указанное в свою очередь может быть связано с тем, что длительное время эти антибактериальные препараты использовались для лечения других болезней, однако не были предназначены непосредственно для лечения *Helicobacter pylori*. Кроме этого, как отмечают авторы, преимущества ингибиторов протонной помпы в эрадикационной терапии также неоправданно преувеличены. Это связано с тем, что ИПП используются без установления к ним чувствительности, хотя около 20% пациентов невосприимчивы к этой группе лекарственных средств [16-19, 24].

Использование квадротерапии более действенно при эрадикации *Helicobacter pylori*. Учеными часто предлагалось применять подобные схемы в виде первой линии без расширения сроков. Однако многие авторы в своих научных работах до недавнего времени опровергали необходимость эрадикации *Helicobacter pylori* такими подходами, учитывая агрессивность многокомпонентного лечения, и указывая на недостаточную эффективность. Так, ученые указывали на большое количество нежелательных побочных эффектов, возникающих вследствие такого лечения. Тем не менее, на сегодняшний день представляется возможным использовать большое разнообразие препаратов, которые в комплексе будут иметь достаточный эрадикационный эффект на инфекцию, а также обеспечат минимальное число побочных реакций.

Следует также учесть, что при лечении часто остается неучтенным факт нахождения инфекции в глубине слизистого слоя, гидрофобная поверхность которого препятствует проникновению лекарства. При этом слизистый слой не является препятствием для *Helicobacter pylori*. В глубине слизистого слоя *Helicobacter pylori* располагается в участках с pH 6-7, в которых она размножается.

И последнее, большая часть врачей полагает, что препараты, направленные на борьбу с *Helicobacter pylori*, оказывают воздействие потому, что образуют значительные концентрации в желудочно-кишечном тракте. Надлежит учесть, что, например, кларитромицин имеет максимальные концентрации в тканях дыхательной системы, однако в желудочно-кишечном тракте его концентрация в четыре раза ниже независимо от используемой дозы. Именно поэтому необходимы лекарственные средства, которые смогут проникать непосредственно внутрь слизистой оболочки. Согласно исследованиям, для достижения этой цели бактерицидные препараты должны быть в жидкой форме (суспензии, сиропы), а не таблетированными. Когда 20 лет назад размышляли о возможности эрадикации *Helicobacter pylori* с помощью жидких лекарственных форм, публикаций по этому вопросу было недостаточно [25].

Коллоидный субцитрат висмута (Де-Нол) имеет сродство к поверхности слизистого слоя. Несколько десятилетий назад А. А. Ильченко и В. Б. Потапов исследовали механизм взаимодействия Де-Нол со слизистой оболочкой желудка. При помощи сканирующего микроскопа было обнаружено, что надмолекулярные глобулы препарата Де-Нол адсорбируются слизистой оболочкой желудка, после чего препарат попадает в место нахождения *Helicobacter pylori* и взаимодействует с бактерией. Имеются новые сведения, согласно которым препарат остается на слизистой оболочке даже через 12 часов после приема [24]. В связи с вышеуказанным, в настоящее время в ряде стран возобновлено разработку препарата Де-Нол в жидкой форме.

Предпочтение препаратов должно быть аргументировано характеристиками медикаментов, которые обеспечат наилучшие обстоятельства терапии, то есть быстрым облегчением болевого синдрома, эффективным рубцеванием язвы, полным разрушением бациллярной и кокковой форм *Helicobacter pylori*. Для снятия боли ингибиторы водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы), и антагонисты H_2 -рецепторов гистамина почти эквивалентны, о чем имеется большое количество научных работ.

Скорость заживления язвенных дефектов при осуществлении достаточной и эффективной терапии зависит от размера язв, и, время достижения эрадикации *Helicobacter pylori* одинаково для указанных групп препаратов. Доказано, что эффективное влияние на инфекцию и более быстрое заживление язв (в течение 4-7 дней) происходит при назначении антагонистов H_2 -рецепторов гистамина. Это видно, когда терапия инициируется на наивысшей точке формирования язвенного дефекта. Рубцевание при применении антагонистов H_2 -рецепторов гистамина обусловлено многими механизмами, включая антиоксидантный эффект с подавлением активных форм кислорода, что в результате приводит к снижению воспалительной реакции.

Другой особенностью является то, что ингибиторы водородно-калиевой АТФ-азы, которые действуют в активной фазе переваривания пищи в желудочно-кишечном тракте на 85-95% снижают желудочную фазу протеолитического каскада и оказывают, таким образом, содействие подавлению усвоения белков на 25-30%. Этот аспект терапии не соответствует положению о репаративных процессах пластического материала.

Именно поэтому, придавая значение вышеуказанным недостаткам эрадикации, было предложено следующую схему терапии:

1. ингибиторы H_2 -рецепторов гистамина;
2. лечение, состоящее из 4-х препаратов, в виде первой линии;
3. антибактериальные лекарственные средства, что не инициируют формирование лекарственной резистентности к *Helicobacter pylori*, и которые могут оказывать влияние при широком диапазоне водородного показателя терапии [10].

Итак, в виде лекарственных средств, установленных для эрадикации, выделены те, что могут эффективно действовать на инфекцию *Helicobacter pylori*, а также воздействуют в обширной вариации водородного показателя и для которых устойчивость не развита: Де-Нол – 240 мг, амоксициллин (флемоксин сольютаб) – 1000 мг, и энтерофурил (нифуруксазид) – 400 мг. Из нитрофурановых лекарственных средств выбор надлежит предоставлять нифуруксазиду, что получают в форме жидкой эмульсии. Представленные выше лекарственные средства после тщательного помола рекомендуется, согласно последним данным, разводить в 120-150 мл апельсинового сока. Антагонисты H_2 -рецепторов гистамина третьего поколения, и, в особенности, фамотидин в обычной дозе, входят в схему квадротерапии при антихеликобактерном лечении во время неострого периода болезни [21-24].

Эрадикация достигается при обеспечении активной диффузии лекарственных средств вглубь слоя.

Исследования показали возможность лечения этого заболевания с новой стороны – при применении жидких форм препаратов, что предоставляет возможность получить более успешный результат в терапии, а также сократить продолжительность терапии и значительно снизить финансовые затраты вместе с повышением результативности самой эрадикации.

Исследование применения жидких форм лекарств при квадротерапии с задействованием более 100 пациентов подтверждает 100% эффективность эрадикации при использовании нескольких различных методов верификации *Helicobacter pylori* до и после терапии [25].

Выводы. Анализ всех пяти Консенсусов свидетельствует о постоянном поиске новых эффективных подходов из-за существующей неудовлетворенности результатами эрадикационного лечения.

Тем не менее, современный подход к эрадикации *Helicobacter pylori* должен быть направлен не только лишь на эрадикацию этой инфекционной болезни, но и на патогенетические механизмы хронизации указанного инфекционного процесса. Проблема эрадикации *Helicobacter pylori*, признана глобальной, и ее решение предоставит возможность предотвратить развитие осложнений, связанных с этой инфекцией.

Из лекарственных средств, рекомендованных для эрадикации, выделены те, что могут эффективно влиять на инфекцию *Helicobacter pylori*, а также воздействуют в обширной вариации водородного показателя и для которых устойчивость не развита.

Литература

1. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике // Терапевтический архив. 2017. №89 (2). С. 84–90.
2. Велиев А.М., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В. Фармако-экономический анализ классических и альтернативных схем эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // Медицинский совет. 2019. №3. С. 148–151.
3. Габиров Р.С., Дадамов Р.А., Ахмедов Т.С. Проблемы распространения, патогенеза, диагностики и лечения хронического гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* // Доказательная гастроэнтерология. 2017. №6 (4). С. 20–24.
4. Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Прищепова Е.А., Козлов Р.С. Выбор антихеликобактерной терапии

у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. №12. С. 60–66.

5. Евсютина Ю.В. Эрадикация *H. pylori*: современный взгляд на старую проблему // РМЖ. 2016. №24 (11). С. 673–677.

6. Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Саблин О.А., Прищепова Е.А. Диагностика *Helicobacter pylori* и выбор эрадикационной терапии: результаты анкетирования врачей в различных регионах Российской Федерации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. №28 (2). С. 33–41.

7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Велиев А.М. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: стратегия дифференцированного применения, эффективность и безопасность // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. №140 (4). С. 103–110.

8. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А. Обзор основных положений консенсуса III рабочей итальянской группы по диагностике и лечению *H. Pylori*-инфекции // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. №5. С. 33–44.

9. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Маастрихт-V Флорентийский консенсус: рекомендации по лечению хеликобактерной инфекции // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2017. №3. С. 34–56.

10. Сереброва С.Ю., Прокофьев А.Б., Еременко Н.Н., Александрова Т.А. Клинико-фармакологические аспекты резистентности к эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // Антибиотики и химиотерапия. 2018. №63. С. 9–10.

11. Скворцов В.В., Емельянов Д.Н., Луньков М.В., Кузнецова Е.В., Бессонов А.А. Современные схемы антибиотикотерапии и ингибиторы протонной помпы в лечении язвенной болезни 12-перстной кишки // Лекарственный вестник. 2019. №13 (2). С. 74.

12. Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Кайбышева В.О. Новое в изучении инфекции *Helicobacter pylori* и основные положения Согласительного совещания «Маастрихт-V» 2016 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. №27 (1). С. 35–43.

13. Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice // Therapeutic archive. 2017. №89 (2). С. 84–90.

14. Bordin D.S., Embutnieks Y.V., Vologzhanina L.G., Ilchishina T.A., Voynovan I.N., Sarsenbaeva A.S., Zaitsev O.V., Alekseenko S.A., Abdulkhakov R.A., Dehnic N.N., Osipenko M.F. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years // Therapeutic archive. 2019. №91 (2). С. 16–24.

15. Bordin D.S., Embutnieks Y.V., Vologzhanina L.G., Ilchishina T.A., Voynovan I.N., Sarsenbaeva A.S., Alekseenko S.A., Zaitsev O.V., Abdulkhakov R.A., Osipenko M.F., Livzan M.A. Evropeyskiy registr *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): analiz dannykh 2360 bol'nykh, poluchavshikh terapiyu pervoy linii v Rossii // Therapeutic archive. 2018. №90 (2). С. 35–42.

16. Multidrug resistance in *Helicobacter pylori*: current state and future directions / L. Boyanova [et. all.] // Expert review of clinical pharmacology. 2019. №12 (9). P. 909–915.

17. The relationship between previous antimicrobial use, antimicrobial resistance and treatment outcome among Alaskans treated for *Helicobacter pylori* infection / Bruce M.G. [et. all.] // GastroHep. 2019. №1 (4). P. 172–179.

18. Mutant selection window of clarithromycin for clinical isolates of *Helicobacter pylori* / Zi-H. Feng [et. all.] // BMC microbiology. 2019. №19 (1). 176 p.

19. Nanoparticle-based local antimicrobial drug delivery / W. Gao [et. all.] // Advanced drug delivery reviews. 2018. №127. P. 46–57.

20. Matsumoto H., Akiko S., Graham D.Y. Current and Future // Treatment of *Helicobacter pylori* Infections. 2019. №1149. P. 211–225.

21. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events // United European gastroenterology journal. 2016. №4 (4). P. 546–561.

22. Morozov I.A. Effective technology for the eradication of *Helicobacter pylori* infection in the stomach // Polyclinic Gastroenterology. 2015. N 2. P. 29-32.

23. Morozov I.A. *Helicobacter Pylori* Eradication – A New Look at Old Problems // Gastroenterology C Medicine & Research. 2019. №2. P. 6.

24. Clarithromycin versus metronidazole as first-line *helicobacter pylori* eradication / Nishizawa T. [et. all.] // Journal of clinical gastroenterology. 2015. №49 (6). P. 468–471.

25. Sabbagh P., Mohammadnia-Afrouzi M., Javanian M., Babazadeh A., Koppolu V., Vasigala V.R., Nouri H.R., Ebrahimpour S. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2019. № 38 (1). P. 55–66.

References

1. Andreev DN, Dicheva D, Maev IV. Vozmozhnosti optimizatsii eradikatsionnoj terapii infekcii *Helicobacter pylori* v sovremennoj klinicheskoy praktike [Possibilities of optimization of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice]. *Terapevticheskij arhiv*. 2017;89(2):84-90. Russian.
2. Veliyev AM, Andreyev DN, Partsvania-Vinogradova YeV. Farmako-ekonomicheskij analiz klassicheskikh i al'ternativnykh skhem eradikatsionnoj terapii infektsii *Helicobacter pylori* [Pharmaco-economic analysis of classical and alternative schemes of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection]. *Meditsinskiy sovet*. 2019;3:148-51. Russian.
3. Gabibov RS, Dadamov RA, Ahmedov TS. Problemy rasprostraneniya, patogenez, diagnostiki i lecheniya hronicheskogo gastrita i yazvennoj bolezni, associirovannyh s infekciej *Helicobacter pylori* [Problems of distribution, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic gastritis and peptic ulcer associated with *Helicobacter pylori* infection]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2017;6(4):20-4. Russian.
4. Dekhnich NN, Ivanchik NV, Prishchepova EA, Kozlov S. Vybor antihelikobakternoj terapii u vzroslykh [the Choice of antihelicobacter therapy in adults]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017;12:60-6. Russian.
5. Evsyutina YUV. Eradikatsiya *H. pylori*: sovremennyy vzglyad na staruyu problem [eradication of *H. pylori*: a modern view of the old problem]. *RMZH*. 2016;24(11):673-7. Russian.
6. Dekhnich NN, Kozlov RS, Sablin OA, Prishchepova EA. Diagnostika *Helicobacter pylori* i vybor eradikatsionnoj terapii: rezul'taty anketirovaniya vrachej v razlichnykh regionah Rossijskoj Federatsii [Diagnosis of *Helicobacter pylori* and the choice of eradication therapy: results of a survey of doctors in various regions of the Russian Federation]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2018;28(2):33-41. Russian.
7. Maev IV, Andreev DN, Samsonov AA, Veliyev AM. Sovremennyye skhemy eradikatsionnoj terapii infekcii *Helicobacter pylori*: strategiya differentsirovannogo primeneniya, effektivnost' i bezopasnost' [Modern schemes of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: strategy of differentiated application, effectiveness and safety]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017;140 (4):103-10. Russian.
8. Osadchuk AM, Davydkin IL, Gricenko TA. Obzor osnovnykh polozhenij konsensusa III rabochej ital'yanskoj gruppy po diagnostike i lecheniyu *H. Pylori*-infekcii [Review of the main provisions of the consensus of the third Italian working group on the diagnosis and treatment of *H. Pylori* infection]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2016;5:33-44. Russian.
9. Pimanov SI, Makarenko EV. Maastricht-V Florentijskij konsensus: rekomendatsii po lecheniyu helikobakternoj infekcii [Maastricht - V Florentine consensus: recommendations for the treatment of *Helicobacter* infection]. *Lechebnoe delo: nauchno-prakticheskij terapevticheskij zhurnal*. 2017;3:34-56. Russian.
10. Serebrova SYU, Prokofev AB, Eremenko NN, Aleksandrova TA. Kliniko-farmakologicheskie aspekty rezistentnosti k eradikatsionnoj terapii infekcii *Helicobacter pylori* [Clinical and pharmacological aspects of resistance to eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection]. *Antibiotiki i himioterapiya*. 2018;63:9-10. Russian.
11. Skvorcov VV, Emel'yanov DN, Lun'kov MV, Kuznecova EV, Bessonov AA. Sovremennyye skhemy antibiotikoterapii i inhibitory protonnoj pompy v lechenii yazvennoj bolezni 12-perstnoj kishki [Modern schemes of antibiotic therapy and proton pump inhibitors in the treatment of duodenal ulcer]. *Lekarstvennyj vestnik*. 2019;13(2):74. Russian.
12. Sheptulin AA, Lapina TL, Kajbysheva VO. Novoe v izuchenii infekcii *Helicobacter pylori* i osnovnye polozheniya Soglasitel'nogo soveshchaniya «Maastricht-V» 2016 [New developments in the study of *Helicobacter pylori* infection and the main provisions of the Maastricht-V conciliatory meeting 2016]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;27(1):35-43. Russian.
13. Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Therapeutic archive*. 2017;89(2):84-90.
14. Bordin DS, Embutnieks YV, Vologzhanina LG, Ilchishina TA, Voynovan IN, Sarsenbaeva AS, Zaitsev OV, Alekseenko SA, Abdulkhakov RA, Dehnich NN, Osipenko MF. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Therapeutic archive*. 2019;91(2):16-24.
15. Bordin DS, Embutnieks YV, Vologzhanina LG, Ilchishina TA, Voynovan IN, Sarsenbaeva A, Alekseenko SA, Zaitsev OV, Abdulkhakov RA, Osipenko MF, Livzan MA. Evropeyskiy registr *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): analiz dannykh 2360 bol'nykh, poluchavshikh terapiyu pervoy linii v Rossii. *Therapeutic archive*. 2018;90(2):35-42.
16. Boyanova L, et. all. Multidrug resistance in *Helicobacter pylori*: current state and future directions. *Expert review of clinical pharmacology*. 2019;12(9):909-15.
17. Bruce MG, et. all. The relationship between previous antimicrobial use, antimicrobial resistance and treatment outcome among Alaskans treated for *Helicobacter pylori* infection. *GastroHep*. 2019;1(4):172-9.

18. Zi-H. Feng et. all. Mutant selection window of clarithromycin for clinical isolates of *Helicobacter pylori*. BMC microbiology. 2019;19(1).
19. Gao W, et. all. Nanoparticle-based local antimicrobial drug delivery. Advanced drug delivery reviews. 2018;12:46-57.
20. Matsumoto H, Akiko S, Graham DY. Current and Future Treatment of *Helicobacter pylori* Infections. 2019;1149:211-5.
21. McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. United European gastroenterology journal. 2016;4(4):546-61.
22. Morozov IA. Effective technology for the eradication of *Helicobacter pylori* infection in the stomach. Polyclinic Gastroenterology. 2015;2:29-32.
23. Morozov IA. *Helicobacter Pylori* Eradication – A New Look at Old Problems. Gastroenterology C Medicine & Research. 2019;2:6.
24. Nishizawa T, et. all. Clarithromycin versus metronidazole as first-line *helicobacter pylori* eradication. Journal of clinical gastroenterology. 2015;49(6):468-71.
25. Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, Babazadeh A, Koppolu V, Vasigala VR, Nouri H.R, Ebrahimpour S. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2019;38(1):55-66.

Библиографическая ссылка:

Емельянов И.А. Современные подходы к повышению эффективности эрадикации *h. Pylori* при высокой антибиотикорезистентности (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-6.pdf> (дата обращения: 23.09.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16678*

Bibliographic reference:

Emelyanov IA. Sovremennye podhody k povysheniju jeffektivnosti jeradikacii h. Pylori pri vysokoj antibioti-korezistentnosti (obzor literatury) [Modern approaches to increasing efficiency of h. Pylori eradication in the conditions of high antibiotic resistance (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Sep 23];5 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16678

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У МАТЕРИ И ПЛОДА: ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У РОДИЛЬНИЦ

П.П. ПИХУТ, С.Г. ЦАХИЛОВА, А.Г. БАБЛОЯН

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Десятская, стр.20/1, г. Москва, 127473, Россия

Аннотация. Выполнен анализ литературных данных о применении препаратов железа [III] гидроксида олигоизомальтозата, железа [III] карбоксимальтозата, железа [III] полимальтозата для лечения железодефицитной анемии в послеродовом периоде. Проведенные к настоящему времени исследования показали, что частота побочных эффектов при использовании данных препаратов примерно идентична. Препараты являются примерно одинаковыми по эффективности. Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат вводится внутривенно исходя из формулы: Суммарная доза железа (мг) = масса тела (кг) × (нормальная концентрация *Hb* – текущая концентрация *Hb*) (г/л) × 2.4. Железа [III] карбоксимальтозат вводится внутривенно из расчета не более 20 мг железа/кг массы тела. При назначении любого парентерального препарата железа стоит быть предельно внимательным и помнить о риске развития серьезных жизнеугрожающих состояний в случае передозировки. До сих пор выбор препарата остается на усмотрение лечащего врача и часто зависит от наличия данных препаратов в родильном доме. Однако, данные доказательных исследований по оценке эффективности и безопасности данных препаратов в течение 6 месяцев и более отсутствуют, а значит трудно судить об их эффективности в плане долгосрочного поддержания уровня железа у родильниц. Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения профиля безопасности и эффективности данных препаратов в течение 6 месяцев и более после родов, а также целесообразность назначения пероральных препаратов железа для поддержания необходимого уровня железа после коррекции.

Ключевые слова: акушерские кровотечения, железодефицитная анемия, железа [III] гидроксид олигоизомальтозат, железа [III] карбоксимальтозат, железа [III] полимальтозат, послеродовый период, парентеральные препараты железа.

CRITICAL CONDITIONS IN THE MOTHER AND FETUS: TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN POSTPARTUM WOMEN

P.P. PIKHUT, S.G. TSAKHILOVA, A.H. BABLOYAN

Moscow State Medical and Dental University named after A. I. EVDOKIMOV, Ministry of Health of the Russian Federation, Delegatskaya Str., 20/1, Moscow, 127473, Russia

Abstract. The authors analyzed the literature data on the use of iron [III] hydroxide oligoisomaltosate, iron [III] carboxymaltose iron [III] polymaltosate for the treatment of iron deficiency anemia in the postpartum period. The studies have shown that the frequency of side effects when using these drugs is approximately similar. The drugs are approximately similar in effectiveness. Iron [III] hydroxide of oligoisomaltosate, administered intravenously, based on the formula: Total iron dose (mg) = body weight (kg) × (normal concentration of *Hb* - current concentration of *Hb*) (g / l) × 2.4. Iron [III] carboxymaltose is administered intravenously at the rate of no more than 20 mg iron / kg body weight. When prescribing any parenteral iron preparation, it is need to be extremely careful and remember about the existence of serious life-threatening conditions in case of overdose. Until now, a choice of drugs depends on the presence of these drugs in the hospital. However, evidence from studies evaluating efficacy and safety for 6 months or more is lacking. Further research is needed to clarify the profile and efficacy of the drugs for 6 months or more after delivery, as well as the feasibility of prescribing oral iron preparations for the required iron level after adjustment.

Keywords: obstetric bleeding, iron deficiency anemia, iron [III] hydroxide oligoisomaltosate, iron [III] carboxymaltosate, iron [III] polymaltosate, the postpartum period, parenteral iron preparations.

Введение. Железодефицитная анемия (ЖДА) остается грозным осложнением как самопроизвольных, так и оперативных родов. ЖДА является одним из основных факторов риска материнской заболеваемости и смертности, в первую очередь в развивающихся странах. ЖДА развиваются примерно у 42% беременных, в развивающихся странах у 35-60%, в развитых не более 20% [4, 20, 36]. В России около 12% женщин детородного возраста страдают от ЖДА. Во время беременности в России мы наблюдаем частоту развития ЖДА в пределах 35-40%, при этом *предлатентный* (ПДЖ) и *латентный дефицит*

(ЛДЖ) встречается намного чаще, более чем в 50% случаев [12, 16, 36]. По данным В.Н. Серова и соавт. (2014), к концу беременности ЖДА развивается практически у всех беременных женщин. В послеродовом периоде анемия встречается у 20-40% [11]. В развитых странах чаще всего в результате кровопотери в родах более 1000 мл [3]. В развивающихся странах большую роль играет алиментарный фактор, а точнее наличие латентной ЖДА до беременности и родов из-за неадекватного поступления железа в организм до беременности и возрастающей физиологической потребности в железе во время беременности [15]. Диагноз ЖДА ставится на основании клинических и гематологических показателей: снижения уровня *Hb*, микроцитоза (малый размер эритроцитов), гипохромии (<0.85), анизоцитоза (разные размеры эритроцитов) и пойкилоцитоза (разные формы эритроцитов) [34]. В биохимическом анализе крови будет наблюдаться: снижение концентрации сывороточного железа, снижение концентрации сывороточного ферритина, повышение *общей железосвязывающей способности сыворотки* (ОЖСС), уменьшение насыщения трансферрина железом [10]. Метаболизм железа можно оценить по функциональному, транспортному, железо-регуляторному и запасному фондам. Функциональный фонд определяется гемоглобином, гематокритом и количеством эритроцитов. Транспортный фонд: трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина железом и в меньшей мере сывороточное железо. Запасный фонд осуществляется за счет сывороточного ферритина. Железо-регуляторный фонд – за счет уровня эритропоэтина [2, 5, 25].

По мнению В.Н. Серова и соавт. (2011), факторами риска развития железодефицитной анемии у рожениц является: предлежание плаценты, наличие анемии до или во время беременности, многоплодная беременность, длительные лактационные периоды в анамнезе (более 1 года), короткие промежутки между родами, продолжительные роды, большая кровопотеря в родах, патология плаценты, наследственные заболевания крови [13].

О. Ари и соавт. (2015) считают, что железодефицитная анемия приводит к ряду грозных осложнений со стороны центральной нервной системы: слабости, хронической утомляемости, послеродовой депрессии или послеродовому психозу, нарушению когнитивных функций, в том числе памяти; сердечно-сосудистой системы: тахикардии, гипертрофии сердца (в начале компенсаторной, затем декомпенсированной), одышке; иммунной системы: нарушению работы быстродействующих клеток, в том числе *T*-клеток, макрофагов; желудочно-кишечного тракта: потере веса, тошноте; функции почек: снижению гломерулярной функции, задержке жидкости и образованию отеков; половой функции: атрофии эндометрия, нарушению менструального цикла, снижению либидо [17, 26, 37].

Цель работы – анализ литературных данных о применении препаратов железа (II) гидроксида олигоизомальтозата, железа (III) карбоксимальтозата, железа [III] полимальтозата для лечения железодефицитной анемии в послеродовом периоде.

В настоящее время специалистами ВОЗ рекомендуется активное ведение третьего периода родов с целью профилактики послеродовых кровотечений и, как следствия, развития постгеморрагической железодефицитной анемии. В рамках этого комплекса мероприятий по профилактике осуществляются следующие компоненты: введение утеротонического препарата непосредственно после рождения ребенка, контролируемое потягивание за пуповину для рождения плаценты, массаж дна матки после рождения последа [7].

По мнению *P.J.N. Hypert* и соавт. – железа [III] гидроксид олигоизомальтозат по строению идентичен ферриту, данный комплекс предотвращает токсическое воздействие несвязанного железа, обеспечивая контроль постепенного высвобождения железа и снижая риск появления в тканях свободного железа. При парентеральном введении железа [III] гидроксида олигоизомальтозата происходит взаимодействие препарата с клетками *ретикуло-эндотелиальной системы* (РЭС), с последующим поступлением в печень и селезенку [28]. *T.A. Mace* и соавт. (2013) выяснили, что из-за данного механизма взаимодействия препарат железа [III] гидроксид олигоизомальтозат может применяться в высоких дозах (но не более 20 мг/кг). Положительная динамика препарата отмечается через несколько дней после начала лечения. Максимальная концентрация ферритина в крови наблюдается приблизительно через 7-9 дней после однократного парентерального введения препарата, а затем медленно возвращается к исходным показателям через 3 недели. Побочные эффекты: диарея, онемение конечностей, тахикардия, гипотония, тошнота, рвота [30-31].

E. Bisbe и соавт. считают, что железа [III] карбоксимальтозат содержит железо (III) в виде комплекса, состоящего из многоядерного железогидроксидного ядра. Высокая стабильность комплекса существенно снижает риск образования свободного железа. Данный комплекс является контролируемым источником утилизации железа. Максимальная концентрация в крови достигается приблизительно через 7 дней после однократного парентерального введения препарата. Побочные эффекты: головокружение, тошнота, головная боль, гипертония, рвота [9, 19].

Метаболизм железа контролируется физиологически при введении данных препаратов, и в результате происходит повышение концентрации гемоглобина в плазме крови и пополнение запасов железа в костном мозге [39]. Согласно инструкциям, препарат железа (III) карбоксимальтозат может быть назна-

чен в дозе до 1000 мг, а железа (III) гидроксид олигоизомальтозат – до 1500 мг (но не более 20 мг/кг) при одном внутривенном капельном введении [6, 14, 19, 28].

По мнению А.Ю. Куликова и соавторов (2016), стоимость однократного введения препарата железа (III) карбоксимальтозата 500 мг составляет в настоящее время около 6000 рублей, железа (III) гидроксида олигоизомальтозата в дозе 1000 мг около 9000 рублей [6, 14].

Л. Ловцова и соавторы (2013) пишут, что препарат железа [III] гидроксид полимальтозат по структуре идентичен ферритину, всасывается в двенадцатиперстной и тонкой кишке (контролируемое всасывание), что приводит к низкому риску образования свободного железа, желудочно-кишечных расстройств и интоксикации даже в случае передозировки [8]. Доказано, что добавление аскорбиновой кислоты в комплекс препарата железа улучшает его всасывание. Дозировка железа (III) гидроксида полимальтозата может быть выше в 1,5 раза чем установленная норма. Связано это с тем, что препарат неионный, переносится ощутимо лучше солей железа, при этом всасывается только необходимое организму количество и только активным путем. Экспертами ВОЗ рекомендован прием комплекса железа в сочетании с аскорбиновой и фолиевой кислотой в дозе 400 мкг сутки [6, 14, 33].

Длительные курсы три и более месяцев по приему перорального железа не всегда эффективны, особенно при анемии средней степени тяжести, и сопряжены с дискомфортом в ЖКТ, поэтому учитывая это и ряд других преимуществ, получаемых при введении парентерального железа, следует учитывать данные экономические затраты как допустимые. Подводя итог, можно сделать вывод, что при лечении анемии средней и тяжелой степени тяжести в послеродовом периоде предпочтительнее использовать парентеральные препараты железа, что подтверждается данными клинических исследований [6, 14].

Железа [III] олигоизомальтозат представляет собой комплекс гидроксида железа III с *поли-α-Д-глюкопиранозил(1→6)-Д-глюкозой*) и является недектрановым препаратом. Молекулярная масса соединения немного меньше около 1 тыс *дальтон* (Да). Препарат вводится, как правило, однократно из расчета не более 20 мг/кг, вводится очень медленно, не менее 1 часа и обязательно под медицинским наблюдением во время процедуры и в течение часа после инфузии [24, 27].

Железа [III] карбоксимальтозат обладает низкой токсичностью за счет физиологического высвобождения железа. Реакции гиперчувствительности редко развиваются из-за низкой иммуногенности препарата. Как следствие, преимущества препарата: возможность введения высоких доз, возможность повторного введения препарата через 7 дней, минимальная длительность инфузии 15 минут, отсутствие необходимости введения тест-дозы [22, 29, 38].

По мнению Ш.Х. Агаджановой и соавторов (2016), во время лактационного периода наблюдается четкая корреляция между количеством грудного молока и степенью тяжести ЖДА. Наблюдается отсроченная форма гипогалактии (>50%), что приводит к нарушению питания и дефициту макроэлементов у новорожденного [1].

М.С. Brown и соавторы (2013) считают, что железодефицитная анемия во время беременности приводит к нарушению трофики эндометрия, что в свою очередь снижает скорость ремоделирования спиральных артерий и приводит к первичной плацентарной недостаточности. Из этого следует, что в случае отсутствия адекватного лечения ЖДА может явиться причиной преэклампсии [23].

Заключение. Железодефицитная анемия в послеродовом периоде остается одним из самых грозных осложнений, самой частой причиной которого является кровопотеря в родах более 1000 мл крови, что чаще наблюдается при оперативных родоразрешениях, доля которых от общего числа родов увеличивается с каждым годом. До сих пор ученые не пришли к единому протоколу лечения послеродовых ЖДА. На рынке остается огромное количество препаратов железа с разным механизмом действия, дополнительными веществами и формулировками. Парентеральные формы железа остаются препаратами выбора при необходимости быстрой корректировки показателей железа, но, не смотря на уменьшение количества побочных эффектов, все так же остается риск развития анафилактического шока, поэтому данные препараты вводятся только под строгим контролем медицинского персонала.

Безусловно, железа [III] гидроксид олигоизомальтозат и железа [III] карбоксимальтозат — одни из лучших парентеральных препаратов железа со схожим механизмом действия, с возможностью введения больших доз препаратов при однократном введении и минимальном риске побочных реакций. Оптимальная стратегия применения данных парентеральных препаратов зависит от конкретных клинических условий. Необходимо учитывать характеристики применяемых препаратов, доступные данные об эффективности и безопасности, а также о побочных эффектах. В настоящее время ученые продолжают изучать данные препараты, пытаются найти существенные различия в результатах лечения, а также выявить новые побочные эффекты.

Проведенные к настоящему времени исследования показали, что частота побочных эффектов при использовании железа [III] гидроксида олигоизомальтозата не выше чем при применении железа [III] карбоксимальтозата, препарат является не менее эффективным.

Однако, несмотря на установленную эффективность и безопасность данных препаратов, необходимо проведение дополнительных исследований для уточнения профиля безопасности при наличии у

рожений сопутствующих заболеваний. Необходимо проведение исследований, направленных на уточнение минимальной эффективной дозы железа [III] гидроксида олигоизомальтозата и железа [III] карбоксимальтозата, оценку клинико-экономических аспектов их использования в практике работы медицинских учреждений акушерского профиля, так же необходимость разработать и внедрить поддерживающую дозу перорального препарата железа [III] гидроксида полимальтозата, оценить эффективность поддерживающей терапии, длительность терапии, а также оптимальную дозировку.

Литература

1. Агаджанова Ш.Х., Хакимов Ш.К., Мамарасулом Д.З., Нуритдинова Г.Т., Инакова Б.Б., Ахмадалиев Ш.Ш. Железодефицитная анемия как фактор риска гипогалактии у кормящих матерей // Вестник проблем биологии и медицины. 2016. Т.2, №1(127). С. 62–66.
2. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2-е изд., ис. и «Уменьшение насыщения трансферрина железом / Под ред. Серова В.Н. и Сухих Г.Т. Т. 1. Акушерство и неонатология. М., 2010. С. 393–405.
3. Виноградова М.А., Федорова Т.А., Рогачевский О.В. Анемия при беременности: алгоритмы диагностики и лечения железодефицита // Акушерство и гинекология. 2014. Т.8. С. 138–143.
4. Дикке Г.Б. Анемия беременных проблема общественного здравоохранения. М: Фарматека, 2017. Т. 12. С. 8–13.
5. Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц (патогенез, диагностика, профилактика, лечение): автор. диссер.... д.м.н. М., 2008.
6. Куликов А.Ю., Скрипник А.Р. Фармакоэкономический анализ лекарственного препарата железа III гидроксид олигоизомальтозат в лечение железодефицитной анемии // Фармакоэкономика: Теория и практика. 2016. Т.4, №1. С. 183–186.
7. Кутакова Ю.Ю. Постгеморрагическая анемия у родильниц и методы ее коррекции: автореферат дисс... к.м.н. М., 2004.
8. Ловцова Л., Кузин В., Осипова Е. Клиническая эффективность и безопасность препарата Мальтофер // Врач. 2013. Т.8. С. 56–58.
9. Моисеев С.В. Железа карбоксимальтозат (Феринжект®) - новый внутривенный препарат для лечения железодефицитной анемии // Клиническая фармакология и терапия. 2012. №21(2). С. 2–7.
10. Румянцев А.Г., Чернов В.М. Проблема использования внутривенных препаратов железа в клинической практике // Гем. трансф. 2001. №46 (6). С. 34–40.
11. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц (клин. прот.) // Акушерство и гинекология. 2014. №3. С. 11–17.
12. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации / Под ред. Г.Т.Сухих, Л.В. Адамян. М., 2009.
13. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И., Пырегов А.В. Неотложные состояния в акушерстве. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 784 с.
14. Справочник Видаль Лекарственные препараты в России URL: www.Vidal.ru/drugs/ferinhect_29503, www.vidal.ru/drugs/monofer_33668, www.vidal.ru/maltofer_11548.
15. Стуклов Н.И., Кунина М.Ю., Семенова Н.Е. Эффективность и переносимость препаратов железа. Что важнее? Существует ли оптимальное решение? // Поликлиника. 2014. №2. С. 48–53.
16. Хабаров С.В., Денисова О.В. Современные тенденции в лабораторной диагностике анемии во время беременности // Акушерство и гинекология. 2019. № 4, приложение. С. 87–88.
17. Api O., Breyman C., Cetiner M., Demir C., Ecdet T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anaemia during pregnancy and the postpartum period // T.J. Ob/Gyn. 2015. №12(3). P. 173–181.
18. Auerbach M., James S.E., Nicoletti M., Lenowitz S., London N., Bahrain H.F., Derman R., Smith S. Results of the First American Prospective Study of Intravenous Iron in Oral Iron-Intolerant Iron-Deficient Gravid // Amer. J. Med. 2017. № 130(12). P. 1402–1407.
19. Bisbe E., Garcia Erce J.A., Diez Lobo Al., Muñoz M.; Anaemia Working Group España. A. Multi-centre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery // Br. J. Anaes. 2011. № 107(3). P. 477–478.
20. Breyman C., Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinica, implications and management // Hematology ASHE Program. 2017. P. 152–159
21. Breyman C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum // Arch. Ob/Gyn, 2010. №288(5). P. 577–580.
22. Breyman C., Honegger C., Hosli I., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum // Ar. Ob/Gyn. 2017. №296(6). P. 1229–1234.

23. Brown M.C., Best K.E., Pearce M.S. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and metaanalysis // *Eur. J. Epidemiol.* 2013. № 73. P. 1–19
24. Crichton R.R., Danielson B. G., Geisser P. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. 4th // *Bremen London Boston.* 2008. № 128.
25. Daniilidis A., Panteleris N., Vlachaki E., Breymann C., Assimakopoulos E. Safety and efficacy of intravenous iron administration for uterine bleeding or postpartum anaemia: a narrat. review // *Jour. Ob/Gyn.* 2017. P. 1–5.
26. Drukker L., Hants Y., Farkash R., Ruchlemer R., Sanueloff A., Grisaru Granovsky S. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for c-section and adverse maternal and neonatal outcomes // *Transfusion.* 2015. №55(12). P. 2799–2806.
27. Gozzard D. When is high-dose intravenous iron repletion needed? Assessing new treatment options // *Drug. Des. Devel. Ther.* 2011. №5. P. 51–60.
28. Hypert P.N., Kalra P.A., Bock K., Meldal M. Iron isomaltoside 1000: a new high dose option for parenteral iron therapy // *Transfusion.* 2012. P. 1–12.
29. Liu L., Xiao Y., Zou B., Zhao L.L. Study of the significance of iron deficiency indexes and erythrocyte parameters in anemic pregnant women and their newborns // *Gen. Molec. Res.* 2015. №14(2). P. 3501–3508.
30. Mace T.A., Syed A., Bhandari S. Iron (III) isomaltoside 1000 // *Experts Rev. Hematol.* 2013. № 3(6). P. 239–246.
31. Markus R. J., Hans B.A., Sören F., T. Nawroth, V. Schünemann, U. Kolb, W. Hofmeister, M. Muñoz, K. Bock, M. Meldal, P. Langguth A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltose 1000, a new iron preparation for intravenous administration, and its clinical significance // *Europ. J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2011. №78. P. 480–491.
32. Martínez García R.M. Supplements in pregnancy: the latest recommendations// *Nutrit. Hosp.* 2016. № 33(Sup. 4). P. 336.
33. Musallam K.M. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2011. № 378(9800). P. 1396–1407.
34. Nair M., Choudhury M.K., Choudhury S.S., Kakoty S.D., Sarma U.C., Webster P., Knight M. Association between maternal anaemia and pregnancy outcomes: a cohort study in Assam, India // *B.M.J.G.H.* 2016. №1. e000026.
35. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention // *MMWR Rec. Rep.* 1998. № 47(RR-3). P. 1–29.
36. Rena Rosas J.P., DeRegil L.M., Gomez Malave H., Flores Urrutia MC, Downswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy // *Cochrane Database S.R.* 2015. №10. CD009997.
37. Reyman C., Bian X.M., Blanco Capito L.R., Chong C., Mahmud G., Rehman R. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region // *J Perin. Med.* 2011. №39(2). P. 113–121.
38. Sheikh M., Hantoushzadeh S., Shariat M., Farahani Z., Ebrahminasab O. The efficacy of early iron supplementation on postpartum depression, a randomized double blind placebo controlled trial // *Euroupe. J Nutrit.* 2017. № 56(2). P. 901–908.
39. Vandevijvere S., Amsalkhir S., Oyen H.V. Iron status and its determinants in a nationally representative sample of pregnant women // *J. Ac. Nutr. Diet.* 2013. №23. P. 2212–2672.

References

1. Agadzhanova ShH, Hakimov ShK, Mamarasulom DZ, Nuritdinova GT, Inakova BB, Ahmadaliev ShSh. Zhelezodeficitnaja anemija kak faktor riska gipogalaktii u kormjashhijh materej [Iron deficiency anemia as a risk factor for hypogalactia in nursing mothers]. *Vestnik problem biologii i mediciny.* 2016;2(127):62-6. Russian.
2. Burlev VA, Konovodova EN. Zhelezodeficitnye sostojanija u beremennyh i rodil'nic. Racional'naja farmakoterapija v akusherstve i ginekologii [Iron deficiency conditions in pregnant women and maternity hospitals. Rational pharmacotherapy in obstetrics and gynecology. 2nd ed., is. and "reduction of transferrin saturation with iron]. 2-e iz., is. i «Umen'shenie nasyshhenija transferrina zhelezom. Pod red. Serova VN. i Suhij GT. T. 1. Akusherstvo i neonatologija. Moscow; 2010. Russian.
3. Vinogradova MA, Fedorova TA, Rogachevskij V. Anemija pri beremennosti: algoritmy diagnostiki i lechenija zhelezodeficitnaja [Anemia during pregnancy: algorithms for diagnosis and treatment of iron deficiency]. *Akusherstvo i ginekologija.* 2014;8:138-43. Russian.
4. Dikke GB. Anemija beremennyh problema obshhestvennogo zdravoohranenija [anemia of pregnant women is a public health problem]. Moscow: Farmateka; 2017. Russian.
5. Konovodova EN. Zhelezodeficitnye sostojanija u beremennyh i rodil'nic (patogenez, diagnostika, profilaktika, lechenie) [Iron deficiency conditions in pregnant women and puerperas (pathogenesis, diagnosis, prevention, treatment)] [dissertation]. Moscow; 2008. Russian.

6. Kulikov AJu, Skripnik AR. Farmakojekonomicheskij analiz lekarstvennogo preparata zheleza III gidroksid oligoizomal'tozat v lechenie zhelezodeficitnoj anemii [Pharmacoeconomical analysis of the drug iron III hydroxide oligoisomaltosate in the treatment of iron deficiency anemia]. *Farmakojekonomika: Teorija i praktika*. 2016;1:183-6. Russian.
7. Kutakova JuJu. Postgemorragicheskaja anemija u rodil'nic i metody ee korekcii [post-Hemorrhagic anemia in puerperas and methods of its correction] [dissertation]. Moscow; 2004. Russian.
8. Lovcova L, Kuzin V, Osipova E. Klinicheskaja jeffektivnost' i bezopasnost' preparata Mal'tofer [clinical efficacy and safety of the drug Maltofer]. *Vrach*. 2013;8:56-8. Russian.
9. Moiseev SV. Zheleza karboksimal'tozat (Ferinzhekt®) - novyj vnutrivennyj preparat dlja lechenija zhelezodeficitnoj anemii [Iron carboxymaltosate (Ferinject®) - a new intravenous drug for the treatment of iron deficiency anemia]. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2012;21(2):2-7. Russian.
10. Rumjancev AG, Chernov VM. Problema ispol'zovanija vnutrivennyh preparatov zheleza v klinicheskoi praktike [the problem of using intravenous iron preparations in clinical practice]. *Gem. transf.* 2001;46(6):34-40. Russian.
11. Serov VN, Burlev VA, Konovodova EN. Diagnostika, profilaktika i lechenie zhelezodeficitnyh sostojanij u beremennyh i rodil'nic (klin. prot.) [diagnostics, prevention and treatment of iron deficiency conditions in pregnant women and maternity hospitals (Klin. prot.)]. *Akusherstvo i ginekologija*. 2014;3:11-7. Russian.
12. Serov VN, Burlev VA, Konovodova EN. Osnovnye pokazateli dejatel'nosti sluzhby ohrany zdorov'ja materi i rebenka v Rossijskoj Federacii [main indicators of the activity of the maternal and Child health protection service in the Russian Federation]. Pod red. GT. Suhih, LV. Adamjan. Moscow; 2009. Russian.
13. Serov VN, Suhih GT, Baranov II, Pyregov AV. Neotlozhnye sostojanija v akusherstve [Urgent conditions in obstetrics]. Moscow: GJeOTAR-Media; 2011. Russian.
14. Spravochnik Vidal' Lekarstvennye preparaty v Rossii [Vidal's Handbook of medicinal products in Russia]. Russian. Available from: www.Vidal.ru/drugs/ferinhect_29503, www.vidal.ru/drugs/monofer_33668, www.vidal.ru/maltofer_11548.
15. Stuklov NI, Kunina MJu, Semenova NE. Jeffektivnost' i perenosimost' preparatov zheleza. Chto vazhnee? Sushhestvuet li optimal'noe reshenie? [efficiency and tolerability of iron preparations. What's more important? Is there an optimal solution?] *Poliklinika*. 2014;2:48-53. Russian.
16. Habarov SV, Denisova OV. Sovremennye tendencii v laboratornoj diagnostike anemii vo vremja beremennosti [current trends in the laboratory diagnosis of anemia during pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologija*. 2019;4:87-8. Russian.
17. Api O, Breyman C, Cetiner M, Demir C, Eceder T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period. *T.J. Ob/Gyn*. 2015;12(3):173-81.
18. Auerbach M, James SE, Nicoletti M, Lenowitz S, London N, Bahrain HF, Derman R, Smith S. Results of the First American Prospective Study of Intravenous Iron in Oral Iron-Intolerant Iron-Deficient Gravid. *Amer. J. Med.* 2017;130(12):1402-7.
19. Bisbe E, Garcia Erce A, Diez Lobo AI, Muñoz M, Anaemia Working Group España. A. Multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *Br. J. Anaes.* 2011;107(3):477-8.
20. Breyman C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinica, implications and management. *Hematology ASHE Program*. 2017;152-9
21. Breyman C, Honegger C, HoIzgreve W, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch. Ob/Gyn*, 2010;288(5):577-580.
22. Breyman C, Honegger C, Hosli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. *Ar. Ob/Gyn*. 2017;296(6):1229-34.
23. Brown MC, Best KE, Pearce MS. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and metaanalysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2013;73:1-19
24. Crichton RR, Danielson BG, Geisser P. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. 4th. Bremen London Boston. 2008;128.
25. Daniilidis A, Panteleris N, Vlachaki E, Breyman C, Assimakopoulis E. Safety and efficacy of intravenous iron administration for uterine bleeding or postpartum anaemia: a narrat. Review. *Jour. Ob/Gyn*. 2017:1-5.
26. Drukker L, Hants Y, Farkash R, Ruchlemer R, Sanueloff A, Grisaru Granovsky S. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for s-section and adverse maternal and neonatal outcomes. *Transfusion*. 2015;55(12):2799-806.
27. Gozzard D. When is high-dose intravenous iron repletion needed? Assessing new treatment options. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2011;5:51-60.
28. Hypert PN, Kalra PA, Bock K, Meldal M. Iron isomaltoside 1000: a new high dose option for parenteral iron therap. *Transfusion*. 2012;1-12.
29. Liu L, Xiao Y, Zou B, Zhao LL. Study of the significance of iron deficiency indexes and erythrocyte parameters in anemic pregnant women and their newborns. *Gen. Molec. Res.* 2015;4(2):3501-8.

30. Mace TA, Syed A, Bhandari S. Iron (III) isomaltoside 1000. *Experts Rev. Hematol.* 2013;3(6):239-46.
31. Markus RJ, Hans BA, Sören F, T. Nawroth, V Schünemann, U Kolb, W Hofmeister, M Muñoz, K. Bock, M Meldal, P Langguth A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltose 1000, a new iron preparation for intravenous administration, and its clinical significance. *Europ. J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2011;78:480-91.
32. Martínez García RM. Supplements in pregnancy: the latest recommendations. *Nutrit. Hosp.* 2016;33(4):336.
33. Musallam KM. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2011;378(9800):1396-407.
34. Nair M, Choudhury MK, Choudhury SS, Kakoty SD, Sarma UC, Webster P, Knight M. Association between maternal anaemia and pregnancy outcomes: a cohort study in Assam, India. *B.M.J.G.H.* 2016;1:000026.
35. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Rec. Rep.* 1998;47(3):1-29.
36. Rena Rosas JP, DeRegil LM, Gomez Malave H, Flores Urrutia MC, Downswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database S.R..* 2015;10:SD009997.
37. Reyman C, Bian XM, Blanco Capito LR, Chong C, Mahmud G, Rehman R. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. *J Perin. Med.* 2011;39(2):113-21.
38. Sheikh M, Hantoushzadeh S, Shariat M, Farahani Z, Ebrahimiinasab O. The efficacy of early iron supplementation on postpartum depression, a randomized double blind placebo controlled trial. *Europ. J Nutrit.* 2017;56(2):901-8.
39. Vandevijvere S, Amsalkhir S, Oyen HV. Iron status and its determinants in a nationally representative sample of pregnant women. *J. Ac. Nutr. Diet.* 2013;23:2212-672.

Библиографическая ссылка:

Пихут П.П., Цахилова С.Г., Баблюян А.Г. Критические состояния у матери и плода: лечение железодефицитной анемии у рожениц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-7.pdf> (дата обращения: 25.09.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16733*

Bibliographic reference:

Pikhut PP, Tsakhilova SG, Babloyan AH. Kriticheskie sostojaniya u materi i ploda: lechenie zhelezodeficitnoj anemii u rodit'nic [Critical conditions in the mother and fetus: treatment of iron deficiency anemia in postpartum women]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2020 [cited 2020 Sep 25];5 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-7.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16733

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

К.А. КОШЕЛЕВ, Н.Н. БЕЛОУСОВ

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, ул. Советская д.4, г. Тверь, 170000, Россия

Аннотация. При комплексной оценке качества стоматологического лечения в ортопедической стоматологии одним из критериев является срок использования зубного протеза. На этот показатель влияет большое количество факторов, одним из которых является наличие сопутствующей соматической патологии у пациента. Среди наиболее значимых заболеваний выделяется сахарный диабет. **Целью исследования** стало изучение корреляции сроков использования различных видов зубных протезов с наличием сахарного диабета в анамнезе пациентов. В качестве **материала исследования** приведены данные ретроспективного анализа пациентов, обратившихся в стоматологическую поликлинику Тверского медицинского университета с целью повторного протезирования. Из общей массы обследованных выделены группы по виду зубного протеза и наличию или отсутствию сахарного диабета в анамнезе. Применялись стандартные для частичной потери зубов методы клинического и параклинического обследования пациентов, методы статистической обработки. **В результате** получены данные о половозрастной структуре обратившихся, проведена оценка сроков использования зубных протезов в зависимости от наличия исследуемой патологии и вида протеза. Определено, что наличие сахарного диабета обосновано влияет на ближайший и отдаленный прогноз стоматологического ортопедического лечения, возраст и пол при этом не имеют статистически значимого значения. В группе пациентов с сахарным диабетом, с установленными впервые зубными протезами, выявлено уменьшение срока комфортной эксплуатации. **Выводах** даны практические рекомендации для уменьшения негативных последствий влияния сахарного диабета на ближайший и отдаленный прогноз протезирования.

Ключевые слова: прогноз стоматологического лечения, сахарный диабет, отдаленные результаты протезирования зубов.

PREDICTING THE RESULTS OF DENTAL ORTHOPEDIC TREATMENT IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

K.A. KOSHELEV, N.N. BELOUSOV

Tver State Medical University of the Ministry of health of Russia, Sovetskaya Str., 4, Tver, 170000, Russia

Abstract. In the comprehensive assessment of the quality of dental treatment in orthopedic dentistry, one of the criteria is the period of use of the dental prosthesis. This indicator is influenced by a large number of factors, one of which is the presence of concomitant somatic pathology in the patient. Among the most significant diseases is diabetes mellitus. **Research purpose** was to study the correlation of the terms of use of various types of dentures with the presence of hypertension in the history of patients. **Materials and methods.** We present data from a retrospective analysis of patients who applied to the dental clinic of Tver Medical University for repeated prosthetics. From the total mass of the examined patients, the groups were identified by the type of dental prosthesis and the presence or absence of diabetes mellitus in the anamnesis. Standard methods of clinical and paraclinical examination of patients and methods of statistical processing were used for partial tooth loss. **Results.** Data on the gender and age structure of the applicants were obtained. The period of dental prostheses use was estimated depending on the presence of the studied pathology and the type of prosthesis. It was determined that the presence of diabetes has a reasonable impact on the immediate and long-term prognosis of dental orthopedic treatment, while age and gender do not have a statistically significant value. In the group of patients with diabetes mellitus, with dental prostheses installed for the first time, a decrease in the period of comfortable operation was revealed. **Conclusion.** The conclusions provide practical recommendations to reduce the negative effects of diabetes on the immediate and long-term prognosis of prosthetics

Keywords: prognosis of dental treatment, diabetes mellitus, long-term results of dental prosthetics.

Введение. На результат комплексного стоматологического лечения, включающего протезирование зубов и зубных рядов, оказывает влияние огромное количество факторов. На некоторые из них стоматолог-ортопед повлиять не способен, но большая часть – подлежит коррекции или, по меньшей мере, существует возможность снизить степень их воздействия. Изучая вопросы краткосрочного и отдаленного прогнозирования, нами и нашими коллегами был выделен ряд таких параметров [1, 4]. Среди них – каче-

ство оказанной помощи, наличие индивидуальных психологических особенностей пациентов и прочее [6, 8]. Отдельной когортой стоят общесоматические заболевания, сопряженные со стоматологической патологией. Гипертоническая болезнь, нарушение обмена кальция, вследствие заболеваний щитовидной и паращитовидных желез, изменение строения микрососудистого русла в тканях пародонта и протезного ложа – доказано влияют на предполагаемые сроки адаптации к зубным протезам и предполагаемый срок их использования [7]. Вопрос влияния *сахарного диабета* (СД) на стоматологическое здоровье представлен в профильной литературе целой панорамой разнообразных трудов [2, 3, 11-13]. При этом, корреляции сроков использования зубных протезов с этим, несомненно, значимым заболеванием – исследована недостаточно и, на сегодняшний день, требует более тщательного рассмотрения в аспектах статистики, механизмов воздействия и мер профилактики. В связи с этим нами было принято решение провести описанное ниже исследование.

Цель исследования – изучение влияния сахарного диабета первого и второго типов на прогноз стоматологического ортопедического лечения.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели нами было проведено обследование стратифицированной по полу, типу протеза и наличию сопутствующего СД выборки из 304 пациентов, обратившихся для ортопедического стоматологического лечения в поликлинику ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России в 2016-2019 гг. Определение требуемых размеров групп проведено при помощи модуля *Sample Size*, программы *DESCRIBE 3.18*, пакета *WinPEPI 11.39 (J.H. Abramson)* для порогового уровня статистической значимости 5%, мощности 80%, распространенности и минимально значимых различий, установленных по литературным данным [9]. Все пациенты были поделены по виду протеза на две когорты – съемные зубные протезы и несъемные, ввиду различных сроков адаптации к протезам и отличающихся механизмов воздействия на организм и протезное ложе. Из общей массы обследованных контрольную группу составили 233 пациента, не имевшие в анамнезе СД и других общесоматических заболеваний, которые могли повлиять на прогноз протезирования (гипертоническая болезнь, нарушения обмена кальция и т.п.). Из них со съемными протезами – 122, с несъемными – 111. Группу исследования составил 71 пациент с установленным диагнозом – СД. Из них – со съемными протезами – 36, с несъемными – 35. Также было проведено деление на подгруппы по признаку повторного или первичного протезирования, т.е. выяснялось является ли протез, с которым пациент обратился в клинику впервые установленным или до этого уже использовались другие зубные протезы. Необходимо отметить, что мы не делали различий по типу СД или тяжести его течения, так как это представляется затруднительным в плане сбора материала и не имеет принципиального значения, ввиду идентичных механизмов повреждения микрососудов при разных типах СД. Критерием включения пациентов в исследование была подтвержденная необходимость повторного протезирования. Были отдельно изучены и структурированы причины обращений. Результаты исследования опубликованные ранее [5]. Использовались стандартные для выявленных диагнозов клинические (опрос, осмотр и др.) и параклинические (рентгенологические, функциональные) методы обследования. Статистическая обработка данных была проведена с помощью статистического пакета *Statistica 6.1.*, в соответствии с требованиями к статистической обработке в исследованиях подобного рода [10].

Результаты и их обсуждение. Первым шагом нами был проведен анализ половозрастной структуры обследованных. Половая структура представлена в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Распределение обследованных пациентов с несъемными протезами по полу

группа	ПОЛ				всего	
	мужчины		женщины			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
контрольная группа	57	51,4	54	48,6	111	100,0
сахарный диабет	19	54,3	16	45,7	35	100,0

Таблица 2

Распределение обследованных пациентов со съемными протезами по полу

группа	ПОЛ				всего	
	мужчины		женщины			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
контрольная группа	65	53,3	57	46,7	122	100,0
сахарный диабет	18	50,0	18	50,0	36	100,0

Сроки ношения для мужчин и женщин и женщин статистически значимо не различались ($p=0,650$).

Средний возраст пациентов из общей выборки, использующих несъемные протезы, составил $51,95 \pm 0,868$ в годах, возраст пациентов со съёмными протезами – $54,41 \pm 0,828$. Различия были статистически не значимы (бутстреп на 1000 выборок z -критерий, $p=0,09$).

При анализе зависимости сроков эксплуатации протезов от пола и возраста пациентов нами не было обнаружено статистически достоверной разницы между пациентами контрольной и исследуемой групп.

Здесь и далее сроки ношения протезов представлены в месяцах для удобства расчетов и наглядности. Несмотря на тот факт, что не все пациенты могли с точностью указать месяц установки зубного протеза, время года и сам год могли вспомнить практически все пациенты, таком случае мы брали центральный месяц времени года для статистики, что дает статистическую погрешность, которая не влияет на достоверность результатов. Значительные различия в сроках использования протезов в зависимости от наличия СД были выявлены в группе с несъемными протезами (рис. 1). Средние сроки ношения несъемных протезов для пациентов контрольной группы составили $65,12 \pm 2,120$, для пациентов с СД – $35,69 \pm 2,504$. Различия были статистически значимы (бутстреп на 1000 выборок t тест Стьюдента для независимых переменных; $p < 0,001$).

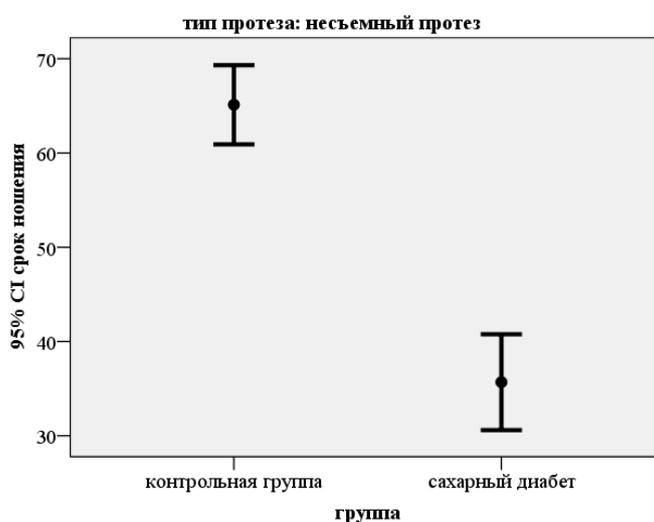


Рис. 1. Сроки ношения пациентами несъемных протезов

Средние сроки ношения съемных протезов для пациентов контрольной группы составили $53,39 \pm 1,375$, для пациентов с сахарным диабетом – $37,14 \pm 2,104$. Различия были также статистически значимы (рис. 2).

Очевидно, что к уменьшению сроков эксплуатации зубных протезов у пациентов с СД приводят деформации протезного ложа, изменения в микрососудистом русле пародонта, снижение местного иммунитета в полости рта и т.д. Полученные нами результаты по срокам использования как съемных, так и несъемных зубных протезов однозначно указывают на значительное влияние СД на прогноз их использования. Для установления механизмов такого влияния, степени воздействия и изучения возможностей для снижения его воздействия, представлял интерес анализ наличия взаимосвязей между сроком использования протеза пациентами и первичным или повторным протезированием. Хотя количество пациентов в подгруппах оказалось небольшим, его хватило для выявления устойчивой тенденции воздействия фактора повторного/первичного протезирования на срок использования протеза в группе с СД. Ниже приведена таблица с данными по пациентам со съёмными протезами (табл. 3).

Различия были статистически значимыми (точный тест Фишера; $p = 0,04$). По всей видимости, при первичном использовании съёмного протеза у пациентов с СД идет достаточно быстрая атрофия костной основы протезного ложа, подстегиваемая ацидозом, активирующим остеокластный механизм. Через какое-то время скорость атрофии снижается ввиду сохранения более плотных костных структур. Поэтому мы наблюдали более продолжительное ношение съёмных протезов в группе повторно протезированных. Кроме того, изменение микрососудов слизистой и подслизистого слоя протезного ложа приводит к снижению амортизирующей способности буферных зон. Эти явления приводят к появлению несоответствия протеза протезному ложу, вызывая балансирование протеза, неудобство при эксплуатации и частым поломкам съёмного протеза.

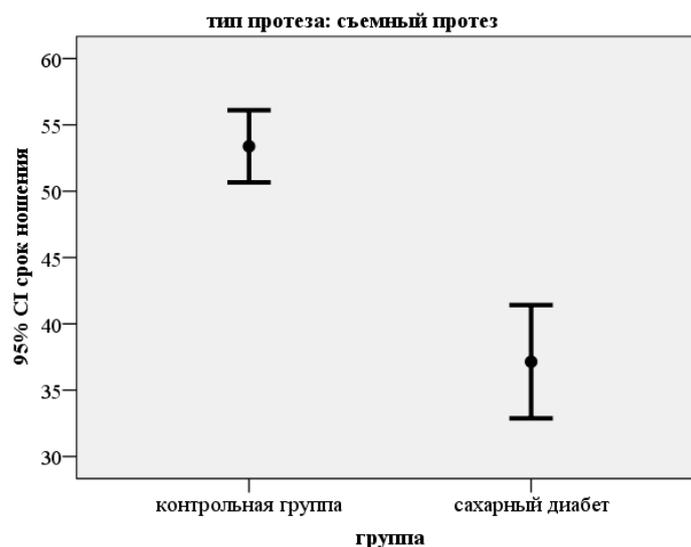


Рис. 2. Сроки ношения пациентами съемных протезов

Таблица 3

Срок использования съемных зубных протезов у пациентов в зависимости от вида протезирования

группа	вид протезирования				всего	
	первичное		повторное		n	%
	n	Срок исп.	n	Срок исп.		
контрольная группа	66	54,16±1,820	56	56,33±1,407	122	100,0
сахарный диабет	16	31±2,504	20	39±2,153	36	100,0

При анализе подобных данных в группе пациентов с несъемными протезами, нами была получена похожая картина, но с меньшей разницей в цифрах (табл. 4).

Таблица 4

Срок использования несъемных зубных протезов у пациентов в зависимости от вида протезирования

группа	вид протезирования				всего	
	первичное		повторное		n	%
	n	Срок исп.	n	Срок исп.		
контрольная группа	51	64,16±1,820	60	65,33±1,407	111	100,0
сахарный диабет	15	33,99±2,504	20	37,04±2,153	35	100,0

В группе с несъемными протезами наблюдалась устойчивая тенденция к зависимости срока эксплуатации зубного протеза от повторного или первичного протезирования в группе пациентов с СД (точный тест Фишера; $p=0,06$).

Выводы:

- 1) У пациентов с СД следует ожидать ухудшения прогноза по сроку комфортной эксплуатации съемных и несъемных зубных протезов в сравнении со здоровыми пациентами.
- 2) Возраст и пол пациентов одинаково влияют на прогноз протезирования у пациентов с СД и без него.
- 3) В наиболее ранние сроки осложнения стоматологического ортопедического лечения возникают у пациентов с СД, протезированных впервые.
- 4) У пациентов с СД необходимо корректировать ожидания от предстоящего ортопедического лечения и разрабатывать индивидуальный календарь диспансеризации для профилактики осложнений лечения.

Литература

1. Бутова В.Г., Кирилина М.Р., Лебедева А.Ф., Жеребцов А.Ю. Методические подходы к изучению сроков пользования и сроков службы зубных протезов // *Стоматология для всех*. 2010. № 2. С. 26–28.
2. Жирнова А.И., Щербаков А.С., Червинец Ю.В. Клинические особенности тканей полости рта у пациентов с сахарным диабетом, проходящих ортопедическое стоматологическое лечение протезами из различных конструкционных материалов // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20795> (дата обращения: 10.04.2020).
3. Косоруков Н.В., Струев И.В., Захаров А.В. Заболевания слизистой оболочки протезного ложа улиц, пользующихся съёмными зубными конструкциями // *Проблемы стоматологии*. 2007. № 6. С. 22–23.
4. Кошелев К.А. Оценка восстановления речевой функции после ортопедического лечения пациентов с потерей зубов: дис. ... к.м.н. Тверь, 2016. 130 с.
5. Кошелев К.А., Белоусов Н.Н., Иванова С.Б. Анализ отдаленных результатов стоматологического лечения // *Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье*. 2018. № 6(36). С. 135–139.
6. Кошелев К.А., Белоусов Н.Н., Иванова С.Б. Анализ причин повторных обращений пациентов за стоматологической помощью // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2018. Т. 17, № 3. С. 125–130.
7. Кошелев К.А., Белоусов Н.Н., Ткачева М.А., Курочкин А.П. Изучение структуры повторной обращаемости пациентов и сроков использования несъемных зубных протезов // *Вестник Медицинского стоматологического института*. 2019. № 4 (51). С. 48–52.
8. Кошелев К.А., Мурашова Л.А., Белоусов Н.Н., Евстифеева Е.А., Филиппченкова С.И. Оценка рефлексивности пациентов с зубными протезами при прогнозировании отдаленных результатов стоматологического ортопедического лечения // *Вестник Медицинского стоматологического института*. 2019. №3 (50). С. 43–46.
9. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая Медицина, 2016. 480 с.
10. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Учебное пособие / под ред. В.П. Леонова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 216 с.
11. Babu K.L.G., Subramaniam P., Kaje K. Assessment of dental caries and gingival status among a group of type 1 diabetes mellitus and healthy children of South India - a comparative study // *J.Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2018. Vol. 31, №12. P. 1305–1310. DOI: 10.1515/jpem-2018-0335.
12. Barylo O.S., Kanishyna O.S., Shkilniak L.I. The effects of diabetes mellitus on patients' oral health // *Wiad Lek*. 2018. Vol. 71, №5. P. 1026–1031.
13. Isabel C. Gay. The effect of periodontal therapy on glycemic control in a Hispanic population with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *J Clin Periodontol*. 2014. №41(7). P. 673–680.

References

1. Butova VG, Kirilina MR, Lebedeva AF, Zherebcov AJu. Metodicheskie podhody k izuche-niju srokov pol'zovaniya i srokov sluzhby zubnyh protezov [Methodological approaches to studying the terms of use and service life of dental prostheses]. *Stomatologija dlja vseh*. 2010;2:26-8. Russian.
2. Zhirnova AI, Shherbakov AS, Chervinec JuV. Klinicheskie osobennosti tkanej polosti rta u pacientov s saharным diabetom, prohodjashhih ortopedicheskoe stomatologicheskoe lechenie protezami iz razlichnyh konstrukcionnyh materialov [clinical features of oral cavity tissues in patients with diabetes mellitus undergoing orthopedic dental treatment with various structural materials]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015 [cited 2020 Apr 10];4. Russian. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20795>.
3. Kosorukov NV, Struev IV, Zaharov AV. Zabelevaniya slizistoj obolochki proteznogo lozha ulic, pol'zujushhihsja semnymi zubnymi konstrukcijami [diseases of the mucous membrane of the prosthetic bed of streets using removable dental structures]. *Problemy stomatologii*. 2007;6:22-3. Russian.
4. Koshelev KA. Ocenka vosstanovlenija rechevoj funkcii posle ortopedicheskogo lechenija pacientov s poterej zubov [Assessment of speech function recovery after orthopedic treatment of patients with tooth loss] [Dissertation]. Tver'; 2016. Russian.
5. Koshelev KA, Belousov NN, Ivanova SB. Analiz otdalennyh rezul'tatov stomatologicheskogo lechenija [analysis of long-term results of dental treatment]. *Vestnik medicinskogo instituta "REAVIZ": reabilitacija, vrach i zdorov'e*. 2018;6(36):135-9. Russian.
6. Koshelev KA, Belousov NN, Ivanova SB. Analiz prichin povtornyh obrashhenij pacientov za stomatologicheskij pomoshh'ju [Analysis of the reasons for repeated requests of patients for dental care]. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2018;17(3):125-30. Russian.

7. Koshelev KA, Belousov NN, Tkacheva MA, Kurochkin AP. Izuchenie struktury povtornoj obrashhaemosti pacientov i srokov ispol'zovaniya nesemyh zubnyh protezov [Study of the structure of patient re-circulation and terms of use of fixed dentures]. Vestnik Medicinskogo stomatologicheskogo instituta. 2019;4(51):48-52. Russian.

8. Koshelev KA, Murashova LA, Belousov NN, Evstifeeva EA, Filippchenkova SI. Ocenka reflektivnosti pacientov s zubnymi protezami pri prognozirovanii otdalennyh rezul'tatov stomatologicheskogo ortopedicheskogo lechenija [assessment of reflexivity of patients with dentures in predicting long-term results of dental orthopedic treatment]. Vestnik Medicinskogo stomatologicheskogo instituta. 2019;3(50):43-6. Russian.

9. Lang TA, Sesik M. Kak opisivat' statistiku v medicine [How to describe statistics in medicine]. Rukovodstvo dlja avtorov, redaktorov i recenzentov. Moscow: Prakticheskaja Medicina; 2016. Russian.

10. Petri A, Sjebin K. Nagljadnaja medicinskaja statistika [visual medical statistics. Textbook]. Uchebnoe posobie. pod red. VP. Leonova. Moscow: GJeOTAR-Media; 2015. Russian.

11. Babu KLG, Subramaniam P, Kaje K. Assessment of dental caries and gingival status among a group of type 1 diabetes mellitus and healthychildren of South India - a comparative study. J.Pediatr. Endocrinol. Metab. 2018;31(12):1305-10. DOI: 10.1515/jpem-2018-0335.

12. Barylo OS, Kanishyna OS, Shkilniak LI. The effects of diabetes mellitus on patients' oral health. Wiad Lek. 2018;71(5):1026-31.

13. Isabel C. Gay. The effect of periodontal therapy on glycemic control in a Hispanic population with type 2 diabetes:a randomized controlled trial. J Clin Periodontol. 2014;41(7):673-80.

Библиографическая ссылка:

Кошелев К.А., Белоусов Н.Н. Прогнозирование результатов стоматологического ортопедического лечения у пациентов с сахарным диабетом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-8.pdf> (дата обращения: 01.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16680*

Bibliographic reference:

Koshelev KA, Belousov NN. Prognozirovanie rezul'tatov stomatologicheskogo ortopedicheskogo lechenija u pacientov s saharным diabetom [Predicting the results of dental orthopedic treatment in patients with diabetes mellitus]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Oct 01];5 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-8.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16680

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

ВНУТРИРОТОВЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ЛИЦ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

Э.Д. ШИХНАБИЕВА, Д.А. ШИХНЕБИЕВ, М.М. КИШЕВ, Р.М. АБУКОВ

*Дагестанский государственный медицинский университет,
пл. Ленина, д. 1, г. Махачкала, 367000, Россия*

Аннотация. *Цель исследования* – изучить особенности внутриротовых (стоматологических) проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц позднего подросткового возраста. **Материалы и методы исследования.** Было обследовано 114 пациентов в возрасте 15-19 лет с верифицированным диагнозом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни был выставлен на основании результатов клинического и эндоскопического исследований, а для оценки стоматологического статуса пациенты были осмотрены стоматологом – проводилось клиническое обследование органов и тканей полости рта. **Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования показали наличие у пациентов позднего подросткового возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, помимо пищеводных, и внепищеводных (внутриротовых) проявлений заболевания, о преобладании у них же, особенно при наличии эзофагеального и дуоденального рефлюксов, генерализованных форм воспалительных поражений тканей пародонта. Клиницисты нередко не учитывают патогенетическую связь внутриротовых проявлений и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что в большинстве случаев приводит к длительному и малоэффективному лечению. **Заключение.** Для предотвращения прогрессирования изменений в полости рта и возникновения осложнений данная категория пациентов нуждается в проведении лечебно-профилактических мероприятий, в том числе направленных и на лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, внепищеводные проявления, стоматологические проявления, внутриротовые проявления.

INTRAORAL MANIFESTATIONS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASES IN ADOLESCENCE

E.D. SHIKHNABIEVA, D.A. SHIKHNEBIEV, M.M. KISHEV, R.M. ABUKOV

Dagestan State Medical University, Lenin Sq., 1, Makhachkala, 367000, Russia

Abstract. *Research purpose* is to study the features of intraoral (dental) manifestations of gastroesophageal reflux disease in adolescence. **Materials and research methods.** 114 patients aged 15-19 years with a verified diagnosis of gastroesophageal reflux disease were examined. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease was made on the basis of the results of clinical and endoscopic studies, and patients were examined by a dentist to evaluate their dental status - a clinical examination of organs and tissues of the oral cavity was performed. **Results and their discussion.** The results of the study showed the presence of esophageal and duodenal reflux, generalized forms of inflammatory lesions of periodontal tissues in adolescence with gastroesophageal reflux disease in addition to esophageal and extra-esophageal (intraoral) manifestations of the disease. Clinicians often do not take into account the pathogenetic relationship of intraoral manifestations and gastroesophageal reflux disease, which in most cases leads to prolonged and ineffective treatment. **Conclusions.** To prevent the progression of changes in the oral cavity and the occurrence of complications, these patient need therapeutic and preventive measures, including for treatment gastroesophageal reflux disease.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, extraesophageal manifestations, dental manifestations, intraoral manifestations.

Актуальность. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)*, при котором воспаление стенок пищевода возникает вследствие ретроградного рефлюкса желудочного или дуоденального содержимого в пищевод, в настоящее время является одной из наиболее часто встречающихся патологий в гастроэнтерологической практике. Следует отметить, что с конца XX века произошло увеличение абсолютного числа больных ГЭРБ среди лиц всех возрастных групп [2]. Если в 90-х годах прошлого столетия симптомы ГЭРБ (изжога, отрыжка и др.) имели место у 20-40%, то в начале XXI века – у 40-60% населения земного шара. Интерес к данному заболеванию обусловлен также тем, что ГЭРБ характеризуется тенденцией к «омоложению», склонна к развитию опасных для жизни осложнений (стриктуры и язвы пищевода, кровотечения, перфорация, развитие пищевода Баррета, аденокарцинома пищевода), а также

возможностью рецидива клинических и эндоскопических проявлений заболевания после окончания курса терапии и рефрактерным течением у отдельных больных [5].

ГЭРБ представляет значительный интерес не только для интернистов, но и для врачей других специальностей, что обусловлено внепищеводными проявлениями заболевания («маски» ГЭРБ) [3-5]. Экстрапищеводные проявления ГЭРБ могут быть представлены симптомами заболеваний органов, близлежащих к пищеводу – *глотки* (ощущение боли, кома, инородного тела в глотке, першение, желание «почистить горло», осиплость голоса, хронический ларингофарингит, язвы и гранулемы голосовых связок, стеноз гортани); *трахеи и бронхов* (хронический кашель, астма неаллергическая), *легких* (аспирационная пневмония, ателектаз, абсцесс легких), *сердца* (преходящие нарушения ритма и проводимости, боли за грудиной некоронарогенного происхождения). Среди внепищеводных проявлений ГЭРБ отдельной группой выделены также такие специфические стоматологические симптомы, как нарушение вкусовых ощущений, жжение языка, щек, поражение твердых тканей зубов (эрозии и истончение эмали зубов), кариес, гранулема, пародонтит [1, 6]. Группа экспертов по ГЭРБ (Монреаль, 2006) считает рефлюкс-кариес достоверно связанным с ГЭРБ внепищеводным симптомом заболевания. Кроме того, к числу специфических клинических симптомов ГЭРБ относят также слюнотечение вследствие ваготонии.

При наличии внепищеводной симптоматики ГЭРБ возникают не только трудности при постановке диагноза, но и нередко допускаются ошибки в терапии. Особенно это проявляется у лиц молодого возраста, поскольку не все пациенты этого возраста с ГЭРБ или другими заболеваниями пищеварительной системы попадают в поле зрения медицинских работников, в том числе и стоматологов. И та часть из них, которая обращается к стоматологам, оториноларингологам или терапевтам, предъявляют жалобы, характерные для хронической стоматологической, оториноларингологической, кардиальной или бронхопьюльмональной патологии; при этом у них отсутствуют жалобы на изжогу, регургитацию, боли в сердце и другие симптомы, позволяющие заподозрить ГЭРБ.

Цель исследования – изучить особенности внутриротовых (стоматологических) проявлений ГЭРБ у лиц позднего подросткового возраста.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 114 пациентов позднего подросткового возраста (15-19 лет) с верифицированным диагнозом ГЭРБ, которые проходили обследование и лечение в Республиканском центре охраны здоровья подростков и студенческой молодежи (г. Махачкала) в 2015-2018 гг. Среди них мальчики составляли 39,9%, девочки – 60,1%. Продолжительность заболевания составляла 2-5 лет.

Диагноз ГЭРБ пациентам был выставлен на основании результатов клинического и эндоскопического (эзофагогастродуоденоскопии) исследований. Для оценки стоматологического статуса пациенты были осмотрены стоматологом в Республиканской стоматологической поликлинике – проводилось клиническое обследование органов и тканей полости рта. При этом учитывалась кровоточивость десен по данным анамнеза, фиксировались состояние зубных тканей (некариозные и кариозные поражения), наличие патологической подвижности, изучались изменения слизистой оболочки полости рта. Для оценки распространенности воспалительного процесса в тканях использовали следующие индексы: папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, пародонтальный индекс по *Russel*, индекс кровоточивости по *Muhlemann*, индекс гигиены по *Green-Vermillion*. Налет на языке оценивали визуально с помощью индекса *WTC*.

При постановке пародонтального диагноза пользовалась классификацией заболеваний пародонта, утвержденной на XVI Пленуме правления Всесоюзного научного общества стоматологов (1983).

Критериями включения в исследование были: лица в возрасте 15-19 лет с наличием хотя бы одного симптома ГЭРБ, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования являлись: невозможность или нежелание дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании; участие в другом исследовании; пациенты с коморбидной патологией других органов и систем организма, которые могут повлиять на результаты исследования.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью стандартных пакетов программ «*Microsoft Excel*», «*Statistica 6.0*» с вычислением долевых значений. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали, что из пищеводных симптомов ГЭРБ (рис. 1): у всех исследованных (100%) отмечалась изжога, у 32,5% – жжение (боли) в нижней трети грудины, у 17,5% – регургитация пищей и у 33,1% – отрыжка. Эти симптомы, как известно, наиболее четко отражают недостаточность нижнего пищеводного сфинктера. В 34,9% случаев пациенты отмечали усиление изжоги после приема пищи, в 32,2% случаев – при изменении положения тела, а у 32,9% изжога сопровождалась неприятными ощущениями в эпигастральной области, чувством переполнения и периодическим вздутием живота. У 34 (29,8%) пациентов выявлялись нарушения сна. Большинство обследованных эти нарушения связывали с наличием изжоги в ночное время суток. У небольшого числа больных (7,0%) отмечалась тошнота.



Рис. 1. Частота основных клинических пищеводных проявлений ГЭРБ (в %) (n=144)

Кроме того, у обследованных пациентов отмечались такие жалобы, как: ощущение сухости в полости рта и сухость губ – у 54 (47,4%), неприятный запах изо рта – у 29 (25,4%), жжение и болезненность участков языка при приеме пищи – у 44 (38,6%), ощущение кислого во рту – у 43 (37,7%), ощущение горечи и кислого во рту – 22 (19,3%). При объективном исследовании были выявлены: обильный налет на языке – у 28 (24,6%), заеды в углах рта – у 23 (20,1%), дискомфорт в полости рта – у 22 (19,3%), кариес – у 78 (68,4%), кровоточивость дёсен во время чистки зубов – у 83 (72,8%). При обследовании тканей пародонта у 58 (50,8%) были выявлены гингивиты, у 25 (21,9%) – пародонтиты. Среди воспалительных заболеваний пародонта несколько чаще встречались генерализованные формы: гингивит – у 32 (55,2%), пародонтит – у 14 (56,0%) (локализованные гингивиты и пародонтиты – у 44,8% и у 44,0% соответственно).

В настоящее время принято выделять 2 формы ГЭРБ: 1. Эндоскопически негативную (без признаков эзофагита) и эндоскопически позитивную (с признаками эзофагита) [7]. Среди обследованных нами больных с наличием клинических признаков ГЭРБ эндоскопические изменения со стороны слизистой оболочки пищевода не были выявлены у 66 (57,9%) пациентов, а у 48 (42,1%) при эндоскопии отчетливо просматривались воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода различной степени. С учетом этого, исследованные больные были распределены на 2 группы: 1-я группа без эзофагита (66 пациентов), 2-я группа с эзофагитом (48 пациентов). Среди пациентов 2-й группы при эзофагогастродуоденоскопии у 26 в полости желудка не были выявлены примеси желчи, а у 22 наряду с наличием эрозий в области пищевода обнаружена желчь в желудке. С учетом дуоденального компонента пациентов 2-й группы мы разделили на 2 подгруппы: 2А – с эзофагеальным рефлюксом (26 пациентов) и 2Б – с эзофагеальным и дуоденальным рефлюксом (22 пациента).

Основные жалобы, распространенность и интенсивность поражений зубов кариесом и поражений пародонта мы анализировали в этих группах дифференцированно.

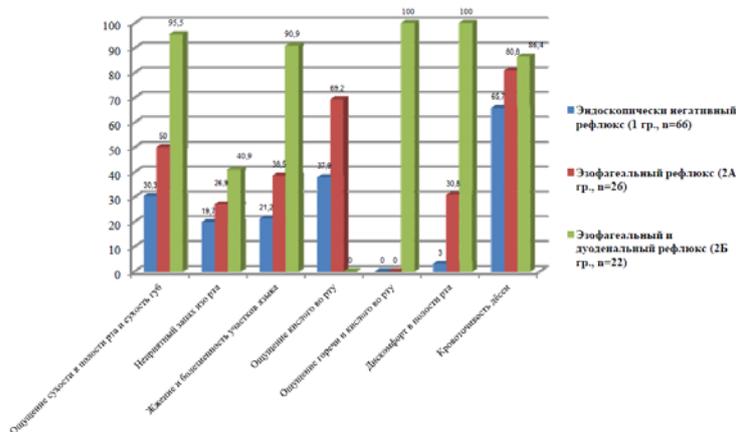


Рис. 2. Частота встречаемости основных жалоб у исследованных групп больных с ГЭРБ (в %)

Как видно из данных рис. 2, у пациентов 1-й группы (с неэрозивным рефлюксом) отмечались менее выраженные субъективные ощущения по сравнению с пациентами 2-й (с эзофагеальным рефлюксом) и 3-й (с эзофагеальным и дуоденальным рефлюксом) групп. В 1-й группе в жалобах был дискомфорт в полости рта у 2 (3,0%), ощущение сухости во рту – у 20 (30,3%), жжение и болезненность языка – у 14

(21,2%) пациентов, во 2А подгруппе – у 8 (30,8%), у 13 (50,0%) и у 10 (38,5%) соответственно, во 2Б подгруппе – у всех (100,0%) пациентов отмечался дискомфорт, у 20 (95,5%) – ощущение сухости во рту, у 20 (90,9%) – жжение и болезненность языка. При опросе также было выяснено, что большая часть пациентов с ГЭРБ отмечает кровоточивость дёсен во время чистки зубов: 1 группа – 65,7% лиц, 2А группа – 80,8%, 2Б группа – 86,4 ($p_{1-2}=0,067$, $p_{2-3}=0,128$, $p_{1-3}=0,032$). При стоматологическом осмотре кариес зубов в группах пациентов был выявлен: у 38 (57,6%) – при неэрозивным рефлюксе, у 20 (76,9%) – при эзофагеальном рефлюксе и у 20 (90,9%) – при эзофагеальном и дуоденальном рефлюксе.

Структура заболеваний пародонта у пациентов исследованных групп отражена в таблице.

Таблица

Структура заболеваний пародонта у исследованных групп больных с ГЭРБ (в %)

Заболевания пародонта	Эндоскопически негативный рефлюкс	Эзофагеальный рефлюкс	Эзофагеальный и дуоденальный рефлюкс
Гингивит локализованный (n=26)	53,9	26,9	19,2
Гингивит генерализованный (n=32)	28,1	34,4	37,5
Пародонтит локализованный (n=11)	45,5	36,3	18,2
Пародонтит генерализованный (n=14)	28,6	28,6	42,8

Как видно из данных таблицы, локализованные формы гингивита и пародонтита значительно чаще имели место при эзофагеальном рефлюксе, генерализованный гингивит чаще встречался при эзофагеальном и эзофагеальном-дуоденальном рефлюксе, генерализованный пародонтит – при эзофагеальном и дуоденальном рефлюксе.

Заключение. Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о наличии у пациентов позднего подросткового возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, помимо пищеводных симптомов, также и внепищеводных проявлений заболевания, среди которых преобладают изменения со стороны слизистой оболочки полости рта и языка. У них же чаще выявляются генерализованные формы воспалительных поражений тканей пародонта. Внутриротовые изменения чаще выявляются при эзофагеальном и дуоденальном рефлюксе с забросом содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки в пищевод и далее в ротовую полость. Вместе с тем, зачастую клиницисты не учитывают патогенетическую связь внутриротовых проявлений и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что в большинстве случаев приводит к длительному и малоэффективному лечению. Для предотвращения дальнейшего прогрессирования изменений в полости рта и возникновения осложнений данная категория пациентов нуждается в проведении лечебно-профилактических мероприятий, в том числе направленных и на лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Литература

1. Джамалдинова Т.Д., Максимовская Л.Н., Ли Е.Д. Проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в полости рта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. №9. С. 23–27.
2. Кардашева С.С., Шульпекова Ю.О., Лещенко В.И. Гастроэзофагеальный рефлюкс: новые перспективы лечения // Медицинский совет. 2017. №11. С. 92–99.
3. Костюкевич О.И., Рылова А.К., Рылова Н.В., Былова Н.А., Колесникова Е.А., Корсунская М.И., Симбирцева А.С. Внепищеводные маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018. №7(II). С. 76–81.
4. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов и возможные пути их решения // Медицинский совет. 2016. №19. С. 134–137.
5. Циммерман Я.С., Вологжанина Л.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современное состояние проблемы и перспективы // Клиническая медицина. 2016. № 94(7). С. 485–496.
6. Шихнабиева Э.Д., Шихнабиева М.Д. Стоматологические и отоларингологические проявления при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Материалы V Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной пульмонологии». Махачкала, 2018. С. 217–218.

References

1. Dzhamaaldinova TD, Maksimovskaja LN, Li ED. Projavlenija gastrojezofageal'noj refljuksnoj bolezni v polosti rta [ymptoms of gastroesophageal reflux disease in the mouth]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2010;9:23-7. Russian.
2. Kardasheva SS, Shul'pekova JuO, Leshhenko VI. Gastrojezofageal'nyj refljuks: novye perspektivy lechenija [gastroesophageal reflux: new treatment prospects]. Medicinskij sovet. 2017;11:92-9. Russian.
3. Kostjuevich OI, Rylova AK, Rylova NV, Bylova NA, Kolesnikova EA, Korsunskaja MI, Simbirceva AS. Vneshhevodnye maski gastrojezofageal'noj refljuksnoj bolezni [Extraesophageal masks Of gastroesophageal reflux disease]. Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie. 2018;7(II):76-81. Russian.
4. Truhan LJu, Truhan DI. Stomatologicheskie problemy gastrojenterologicheskix pacientov i vozmozhnye puti ih reshenija [Dental problems of gastroenterological patients and possible ways to solve them]. Medicinskij sovet. 2016;19:134-7. Russian.
5. Cimmerman JaS, Vologzhanina LG. Gastrojezofageal'naja refljuksnaja bolezni': sovremennoe sostojanie problemy i perspektivy [gastroesophageal reflux disease: current state of the problem and prospects]. Klinicheskaja medicina. 2016;94(7):485-96. Russian.
6. Shih nabieva JeD, Shih nabieva MD. Stomatologicheskie i otolaringologicheskie projavlenija pri gastrojezofageal'noj refljuksnoj bolezni [ENT and Dental manifestations in gastroesophageal reflux disease]. Materialy V Respublikanskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy sovremennoj pul'mologii». Mahachkala; 2018. Russian.

Библиографическая ссылка:

Шихнабиева Э.Д., Шихнебиев Д.А., Кишев М.М., Абуков Р.М. Внутриротовые проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц подросткового возраста // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-9.pdf> (дата обращения: 06.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16656*

Bibliographic reference:

Shikh nabieva ED, Shikhnebiev DA, Kisev MM, Abukov RM. Vnutrirotovye projavlenija gastrojezofageal'noj refljuksnoj bolezni u lic podrostkovogo vozrasta [Intraoral manifestations of gastroesophageal reflux diseases in adolescence]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Oct 06];5 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-9.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16656

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

**ЭСТЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ГИПОПЛАЗИИ ЭМАЛИ
(клинический случай)**

Г.М.-А. БУДАЙЧИЕВ, М.М. АТАЛАЕВ, М.А. БУДАЙЧИЕВА, К.А. ИЛЬЯСОВ

*Дагестанский государственный медицинский университет, пл. Ленина, д. 1, г. Махачкала, 367000, Россия,
e-mail: gasan.budaychiev005@mail.ru*

Аннотация. Гипоплазия эмали зуба может развиваться из-за ряда системных факторов, приводя к дефектам и неровностям поверхностного слоя зубной эмали. Характер этих изменений варьирует от легкой формы до более тяжелых случаев. **Цель исследования** – на примере клинического случая изучить эффективность лечения дефекта зубной эмали в виде пятен при помощи неинвазивной микроабразивной техники шлифования зубной эмали для улучшения внешнего вида зубов с учетом возраста пациента. **Материалы и методы исследования.** Анамнез и клиническое обследование позволило диагностировать гипоплазию зубной эмали верхних передних зубов. По форме и цвету повреждений для лечения был выбран микроабразивный агент *Whiteness RM*, который наносили непосредственно на измененную область эмали при помощи шприца и растирали резиновой лопаткой в 6 подходов по 10 секунд. После каждого подхода микроабразивный агент смывали водой. **Результаты и их обсуждение.** После завершения 6 процедур на обрабатываемую поверхность зуба наносили нейтральный фтористый агент. В результате удалось добиться удовлетворительного косметического эффекта без повышения чувствительности зубов. Неинвазивная микроабразивная техника поверхностной обработки применяется для удаления измененных участков эмали путем шлифовки эмали абразивным материалом и резиновыми щеточками для удаления поверхностного слоя эмали и, соответственно, полного или частичного удаления пятен. Данная процедура улучшает внешний вид зуба и удовлетворенность пациентов результатом. **Выводы.** Коррекцию пятен на зубной эмали у подростков можно проводить при помощи микроабразивной техники шлифовки зубной эмали. Тем не менее, в некоторых случаях невозможно полностью устранить дефект. Необходимо учитывать толщину зубной эмали, чтобы избежать оголения дентина и повышения чувствительности зуба после лечения.

Ключевые слова: зубная эмаль, гипоплазия эмали, микроабразия эмали.

**AESTHETIC CORRECTION OF HYPOPLASIA OF THE ENAMEL
(clinical case)**

G.M.-A. BUDAICHIEV, M.M. ATALAEV, M.A. BUDAICHIEVA, K.A. ILYASOV

Dagestan State Medical University, Lenin Sq., 1, Makhachkala, 367000, Russia

Abstract. Hypoplasia of the tooth enamel can develop due to a number of systemic factors, leading to defects and irregularities in the surface layer of the tooth enamel. The nature of these changes varies from mild to more severe cases. **The research purpose** is to study the effectiveness of treatment of a dental enamel defect in the form of spots using a non-invasive microabrasive technique of grinding tooth enamel to improve the appearance of teeth, taking into account the patient's age. **Materials and research methods.** Anamnesis and clinical examination allow to diagnose hypoplasia of the tooth enamel of the upper front teeth. According to the shape and color of the damage, the microabrasive agent Whiteness RM (FGM) was selected for treatment. It was applied directly to the damaged area of the enamel using a syringe and rubbed with a rubber spatula in 6 approaches of 10 seconds. After each approach, the microabrasive agent was washed off with water. **Results and their discussion.** After completing 6 procedures, a neutral fluoride agent was applied to the treated tooth surface. As a result, it was possible to achieve a satisfactory cosmetic effect without increasing the sensitivity of the teeth. Non-invasive microabrasive surface treatment technique is used to remove altered areas of enamel by grinding the enamel with an abrasive material and rubber brushes to remove the surface layer of enamel and, accordingly, complete or partial removal of stains. This procedure improves the appearance of the tooth and patient satisfaction with the result. **Conclusions.** Correction of spots on the tooth enamel in adolescents can be carried out using microabrasive technique of grinding the tooth enamel. However, in some cases it is not possible to completely eliminate the defect. It is necessary to take into account the thickness of the tooth enamel to avoid exposing the dentin and avoid increasing the sensitivity of the tooth after treatment.

Keywords: tooth enamel, enamel hypoplasia, enamel microabrasion.

Введение. Распространенность некариозных поражений зубов, в частности гипоплазии эмали, несмотря на применение различных методов профилактики и лечения, продолжает расти. Гипоплазия эмали зуба может развиваться из-за ряда системных факторов (местных или наследственных), приводя к дефектам и неровностям поверхностного слоя зубной эмали. Характер этих изменений варьирует от легкой формы (эрозия поверхностного слоя эмали) до более тяжелых случаев (оголение коронки зуба). Если амелобластическая активность давно прекратилась, то у пациента будут наблюдаться обширные области дефектов зубной эмали [2].

Повреждения зубной эмали (ямки, бороздки или другие неровности) указывают на характер гипоплазии (типичный и нетипичный). Местное проявление повреждения коронки зуба связано с наличием амелобластической активности в момент травмирования эмали [1]. Метод выбора для лечения патологических изменений в области твердых тканей, вызванных гипоплазией зубной эмали, включает отбеливание зубов, микроабразивные техники шлифовки эмали, прямые и непрямые адгезивные техники восстановления [5]. Тем не менее, основной минимально инвазивный метод включает микростачивание зубной эмали в комбинации с отбеливанием зубов, или без него, для эстетической коррекции проблем внешнего вида зубов. Изначально, микроабразивная техника включала применение 18% соляной кислоты и шлифование до удаления обесцвеченного слоя эмали. Эта техника решает проблему удаления белых пятен с поверхностного слоя зубной эмали, вызванных флюорозом, деминерализацией после протезирования, локализованной гипоплазией после травмы или зубной инфекции, идиопатической гипоплазией или обесцвечиванием [6]. Гипоплазия связана с нарушениями амелогенеза, которые приводят к проблемам формирования органической матрицы эмали и в разной степени влияют на элементы структуры зубов [4].

Беловатые или тусклые пятна на зубной эмали указывают на гипоминерализацию области, ограниченной несколькими микронами под внешним минерализованным слоем. Данная область становится визуально более белой из-за повышенной пористости, которая снижает проницаемость зуба путем перераспределения потоков лучей света в данной области. Тусклость может уменьшаться со временем в результате изменений, происходящих в поверхностном слое зубной эмали под действием реминерализации [3].

Цель исследования – на примере клинического случая изучить эффективность лечения дефекта зубной эмали в виде пятен при помощи неинвазивной микроабразивной техники шлифования зубной эмали для улучшения внешнего вида зубов с учетом возраста пациента.

Материалы и методы исследования. В стоматологической клинике Альтера г. Каспийска поступил пациент (12 лет, пол мужской) с жалобами на изменение цвета эмали передних зубов. Анамнез и клиническое обследование позволило диагностировать гипоплазию зубной эмали верхних передних зубов (рис. 1).



Рис. 1. Начальное состояние зубной эмали, белые пятна на буккальных поверхностях зубов



Рис. 2. Нанесение микроабразивного агента.

По форме и цвету повреждений для лечения был выбран микроабразивный агент *Whiteness RM (FGM)* (рис. 2а), который наносили непосредственно на измененную область эмали при помощи шприца

(рис. 2б) и растирали при помощи резиновой лопатки в 6 подходов по 10 секунд. После каждого подхода микроабразивный агент смывали водой.

Результаты и их обсуждение. После завершения 6 процедур на обрабатываемую поверхность зуба наносили нейтральный фтористый агент. В результате удалось добиться удовлетворительного косметического эффекта без повышения чувствительности зубов (рис. 3а-в.)

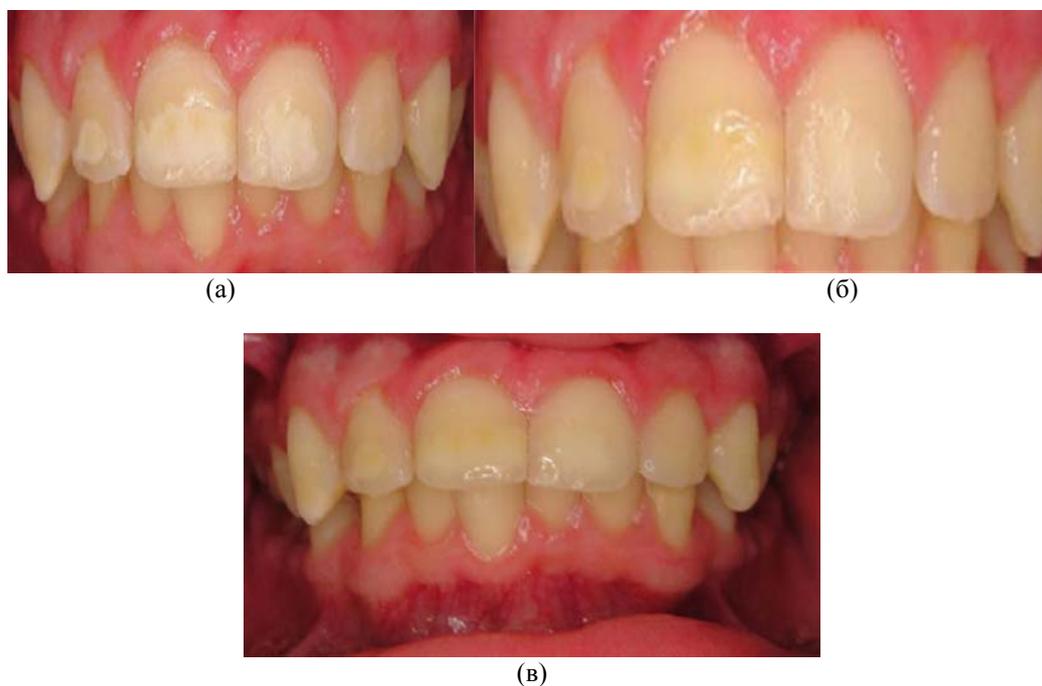


Рис. 3. До и после микроабразивной обработки

Данная техника поверхностной обработки применяется для удаления измененных участков эмали путем шлифовки эмали абразивным материалом и резиновыми щеточками для удаления поверхностного слоя эмали и, соответственно, полного или частичного удаления пятен. Данная процедура улучшает внешний вид зуба и удовлетворенность пациентов результатом.

Процедура является контролируемой и не инвазивной, что обеспечивает минимальное удаление слоя эмали и, соответственно, полное или частичное удаление измененной области без необходимости проведения дополнительных процедур.

Виниры также обеспечивают удовлетворительный результат, искусственно воспроизводя естественные характеристики зуба, тем не менее, в случаях, когда внешний вид не является критичным требованием, можно не прибегать к данному решению.

В отличие от большинства случаев, когда эстетические решения крайне необходимы, например, прямое или не прямое восстановление, объем которого зависит от объема лечения и социально-экономического статуса пациента, микроабразивные техники могут применяться в более простых случаях или, когда требуется учитывать возраст пациента.

Выводы. Коррекцию пятен на зубной эмали у подростков можно проводить при помощи микроабразивной техники шлифовки зубной эмали. Тем не менее, в некоторых случаях невозможно полностью устранить дефект. Необходимо учитывать толщину зубной эмали, чтобы избежать оголения дентина и избежать повышения чувствительности зуба после лечения.

Литература

1. Дурова И.Э. Клинический случай тяжелой формы системной гипоплазии в периоде сменного прикуса // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015. Т 5, №10. С. 1255–1256
2. Крыль И.А. Особенности лечения пятнистой формы системной гипоплазии эмали у детей на стадии незавершенной минерализации эмали // Вестник проблем биологии и медицины. 2017. №2. С. 363–366.
3. Akin H.A., Tasveren S.C., Yeler D.Y. Interdisciplinary approach to treating a patient with amelogenesis imperfecta: a clinical report // J Esthet Restor Dent. 2007. Vol. 19(3). P. 131–135.

4. Peariasamy K.M., Anderson P.A., Brook A.P. A quantitative study of the effect of pumicing and etching on the remineralisation of enamel opacities // *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2001. Vol. 11(3). P. 193–200.

5. Robinson F.G., Haubenreich J.E. Oral rehabilitation of a young adult with hypoplastic amelogenesis imperfecta: a clinical report // *J Prosthet Dent*. 2006. Vol. 95(1). P. 10–13.

6. Sabatini C.D., Guzmán-Armstrong S.V. A conservative treatment for amelogenesis imperfecta with direct resin composite restorations: a case report // *J Esthet Restor Dent*. 2009. Vol.21(3). P. 161–169.

References

1. Durova IJe. Klinicheskij sluchaj tjazhelej formy sistemoj gipoplazii v periode smennogo prikusa [clinical case of severe systemic hypoplasia in the period of removable bite]. *Bjulleten' medicinskih internet-konferencij*. 2015;5(10):1255-6. Russian.

2. Kryl' IA. Osobennosti lechenija pjatnistoj formy sistemoj gipoplazii jemali u detej na stadii nezavershennoj mineralizacii jemali [features of treatment of spotty forms of systemic enamel hypoplasia in children at the stage of incomplete enamel mineralization]. *Vestnik problem biologii i mediciny*. 2017;2:363-6. Russian.

3. Akin HA, Tasveren SC, Yeler DY. Interdisciplinary approach to treating a patient with amelogenesis imperfecta: a clinical report. *J Esthet Restor Dent*. 2007;19(3):131-5.

4. Peariasamy KM, Anderson PA, Brook AR. A quantitative study of the effect of pumicing and etching on the remineralisation of enamel opacities. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2001;11(3):193-200.

5. Robinson FG, Haubenreich JE. Oral rehabilitation of a young adult with hypoplastic amelogenesis imperfecta: a clinical report. *J Prosthet Dent*. 2006;95(1):10-3.

6. Sabatini CD, Guzmán-Armstrong SV. A conservative treatment for amelogenesis imperfecta with direct resin composite restorations: a case report. *J Esthet Restor Dent*. 2009;21(3):161-9.

Библиографическая ссылка:

Будайчиев Г.М.-А., Аталаев М.М., Будайчиева М.А., Ильясов К.А. Эстетическая коррекция гипоплазии эмали (клинический случай) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание*. 2020. №5. Публикация 1-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-10.pdf> (дата обращения: 08.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16722*

Bibliographic reference:

Budaichiev GM-A, Atalaev MM, Budaichieva MA, Ilyasov KA. Jesteticheskaja korrkcija gipoplazii jemali (klinicheskij sluchaj) [Aesthetic correction of hypoplasia of the enamel (clinical case)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2020 [cited 2020 Oct 08];5 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-10.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16722

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ОБЗОР ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ
ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

Д.А. ШВЕЦ*, С.В. ПОВЕТКИН**

* *БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница»,
Бульвар Победы, д.10, г. Орёл, 302028, Россия, e-mail: denpost-card@mail.ru*

** *Курский государственный медицинский университет,
ул. К.Маркса, д.3, г. Курск, 305041 Россия, e-mail: clinfarm@kursknet.ru*

Аннотация. Постоянное увеличение объёма информации в кардиологии делает актуальным разработку новых методов анализа данных. Используя существующие подходы оценки риска, невозможно спрогнозировать около половины эпизодов острого коронарного синдрома. Машинное обучение больших данных может привести к улучшению результатов диагностики и лечения при более низких затратах. Индуктивный подход позволяет выявлять закономерности, возникающие в результате анализа данных и разрабатывать алгоритмы, способные учиться самостоятельно. Несмотря на то, что модели оценки сердечно-сосудистого риска, полученные на основе методов машинного обучения превосходят традиционные калькуляторы риска, до настоящего времени не было проведено ни одного крупномасштабного исследования с применением машинного обучения для доказательства прогностической роли в общей популяции с использованием рутинных клинических данных. Кроме того, нет чётких рекомендаций, какой из алгоритмов будет работать лучше в той или иной ситуации. Использование эмпирического подхода при выборе метода машинного обучения и принцип «чёрного ящика» затрудняют проведение крупных исследований и внедрение методов машинного обучения в клиническую практику. Данный обзор литературы знакомит исследователей с новыми направлениями, перспективами и трудностями при использовании методов машинного обучения для прогнозирования сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: машинное обучение, сердечно-сосудистый риск.

**COMPARATIVE REVIEW OF THE USE OF MACHINE LEARNING METHODS
FOR PREDICTING CARDIOVASCULAR RISK**

D.A. SHVETS*, S.V. POVETKIN**

* *Orel clinical regional hospital, Victory Boulevard, 10, Orel, 302028, Russia, e-mail: denpost-card@mail.ru*

** *Kursk State Medical University, K. Marx Str., 3, Kursk, 305041, Russia, e-mail: clinfarm@kursknet.ru*

Abstract. Constant augmentation in the volume of information in cardiology makes the development of new data analysis methods really timely and pressing. It is not possible to predict about half of the cases of Acute Coronary Syndrome while applying only already existing risk evaluation approaches. Machine learning of large data may result in the improvement of diagnostics results and treatment with lower expenditures. An inductive approach allows identifying regularities appearing as a result of data analysis and developing algorithms capable of self-education. Despite the fact that models of cardiovascular risks derived on the basis of machine learning methods surpass traditional risk calculators, so far not a single large scale research has been carried out which would employ machine learning with the purpose of confirmation of predictive role in a general population with the help of routine clinical findings. Besides, there are no well-defined recommendations which of the algorithms will work better in different situations. The use an empirical approach while choosing a machine learning method and black box principle complicate a wide-scale research and implementation machine learning method into clinical experience. The given background paper introduces researches to new directions, perspectives, and difficulties associated with machine learning methods for cardiovascular risk prediction.

Keywords: machine learning, cardiovascular risk.

В связи со старением населения, растущей урбанизацией, глобализацией, *сердечно-сосудистые заболевания* (ССЗ) остаются ведущей причиной инвалидности и преждевременной смерти во всем мире. Исследования в области сердечно-сосудистой медицины привели к терапевтическим достижениям и снижению темпов роста сердечно-сосудистой смертности за последние 50 лет. Несмотря на усилия по совершенствованию профилактики, диагностики и лечения, уровень смертности и заболеваемости ССЗ растёт из года в год. Исследования показали, что приблизительно 80% смертей, связанных с ССЗ, случаются в странах с низким и средним уровнем дохода, и ожидается, что к 2030 году их число возрастет до 23,3 миллионов [20, 23, 25].

В последнее время в кардиологии наблюдается некоторая стагнация в развитии новых методов лечения. Считается, что традиционная парадигма, основанная на крупномасштабных исследованиях конкретных патологий недостаточна для снижения бремени ССЗ [9]. Актуальна разработка новых форм сердечно-сосудистых исследований, способных экономически эффективно анализировать большие объемы информации. При этом, большие данные могут предложить альтернативу традиционному дедуктивному подходу. «Эра больших данных» в здравоохранении только начинается. Распространение электронной истории болезни, повышение доступности цифровых медицинских данных из таких источников, как приложения, биосенсоры и различные коммуникационные технологии способствовали увеличению доступности больших данных [23]. Эти постоянно растущие массивы данных позволяют применять аналитические методы, такие как машинное обучение (*machine learning (ML)*), для выполнения сложных итерационных операций и разработки алгоритмов прогнозирования. Использование инструментов анализа больших данных в кардиологии может привести к улучшению результатов лечения при более низких затратах [12, 17, 19]. В настоящее время количество наряду с качеством данных определяют точность полученного результата. Следовательно, анализируемые данные указывают исследователям на наиболее перспективное направление. Помогают в решении поставленных задач хранилища оперативных данных, облачные сервисы, которые периодически извлекают, реорганизуют данные для оперативного запроса и обеспечивают мгновенный доступ к информации [10, 20]. По мере того, как сбор информации становится проще и дешевле, можно ожидать увеличения количества исследований, основанных на объединении данных. Однако, данные часто собираются после выписки больного из стационара частично или полностью вручную из медицинской карты, что является ограничением для их сбора в рамках регистра [23]. Швеция и Великобритания одними из первых стали собирать данные по больным с *острым коронарным синдромом* (ОКС) в национальном масштабе [14, 20]. В ряде стран электронные медицинские записи в организациях здравоохранения хранятся на центральных серверах, что позволяет осуществлять разработку новых алгоритмов за пределами учреждения здравоохранения с использованием программного обеспечения для облачных вычислений [24]. Такие подходы имеют индуктивные элементы [9]. При этом, генерация гипотез не перекладывается на машины, а закономерности, возникающие в результате анализа данных, принимаются в качестве полезных подсказок. Дальнейший шаг – принятие клинических решений, при котором алгоритмы будут иметь возможность учиться самостоятельно [10, 17, 19].

Основой сердечно-сосудистой эпидемиологии является прогнозирование риска негативных событий на относительно длительные периоды времени (5-10 лет). Тема прогноза имеет важное значение в кардиологии, закладывая основу для принятия клинических решений. Точная стратификация риска для пациента с ОКС остаётся сложной задачей, играющей важную роль в доказательной медицине [6, 14, 16]. Эпидемиологические исследования, организуемые для получения таких прогностических моделей, часто содержат сотни или тысячи переменных. Поэтому, методы *ML* эффективны в качестве средства выявления наилучших предикторов из большого количества точек фенотипических данных [3]. Коронарная болезнь сердца – многофакторное заболевание, требующее персонализированного подхода к лечению, что усложняет проведение эффективных лечебных и профилактических мероприятий. С помощью *ML* можно охватить сложность, присущую механизмам заболевания и выявить наиболее подходящие фенотипы для эффективного патогенетического лечения [9, 10]. Считается, что даже высокоэффективные методы лечения имеют неоднородный эффект на индивидуальном уровне. Исходя из этого, большие данные могут быть основой персонализированной медицины, когда алгоритмы *ML* предсказывают индивидуальный риск для пациента и более точно определяют точки приложения конкретных методов лечения. Многомерные данные, извлеченные такими технологиями, в сочетании с потенциалом для двустороннего взаимодействия в реальном времени между пациентами и врачами, обещают более детальную и динамичную индивидуализированную помощь [4, 6, 9, 25].

ML является новым разделом в области инновационной медицины, который все чаще используется в клинических исследованиях с целью улучшения прогностического моделирования и выяснения новых предикторов негативного исхода. Стимулирующим фактором для использования *ML* в кардиологии явилось появление беспрецедентно большого числа клинически значимых признаков и высокоспецифичных диагностических тестов [10]. Однако, несмотря на очевидные перспективы, использование *ML* в обработке больших данных вызывает много вопросов. На сегодняшний день не было проведено ни одного крупномасштабного исследования с применением *ML* для доказательства прогностической роли в общей популяции с использованием рутинных клинических данных [2, 8, 15, 17, 20, 24]. В последние годы появилось много данных, но не больше доказательств возможности клинического применения *ML*. Без таких доказательств потенциал больших данных и машинного обучения в сердечно-сосудистой медицине не может быть реализован [23].

Концепция больших данных была впервые выдвинута в 1997 году. Под этим термином понимают наборы данных, которые являются слишком большими или сложными для традиционной статистики. Не существует согласованного определения и признанного порога больших данных. По мнению некоторых авторов, для определения размера больших данных предложен $\log(n \times p)$ превосходящий или равный 7

(например, 100000 больных, имеющих 100 признаков). Помимо размера, проблема больших данных заключается в их сложности, основанной на гетерогенности, многомерности и том факте, что они являются динамическими (все предыдущие отдельные измерения динамически связаны). Наиболее популярное описание больших данных было предложено *D. Laney* в 2001 году и известно в академическом мире как “3Vs”: *volume, variety, velocity* (объем, разнообразие, скорость) [20]. *Искусственный интеллект* (ИИ) определяется как теория и разработка компьютерных программ и систем, способных выполнять сложные задачи, требующие человеческого уровня интеллекта [4, 23]. *ML* – это подмножество искусственного интеллекта, которое использует алгоритмы, автономно получающие знания путем извлечения шаблонов из данных [2]. *ML* относится к семейству алгоритмов, имеющих общую способность итеративно выяснять закономерности (обучаться), с целью оптимизации задач прогнозирования или классификации [4]. *ML* это союз между математикой и информатикой, который обусловлен уникальными вычислительными задачами построения статистических моделей из больших наборов данных [6]. Кроме того, *ML* – это программное решение на основании больших данных с возможностью делать прогнозы без предварительного программирования [20]. Искусственная *нейронная сеть* (НС) имитируют структуру нервной системы человека и являясь непараметрической методикой с хорошо известной способностью к обобщению. НС может предсказывать отдаленные исходы с заранее выбранными уровнями чувствительности и специфичности. Глубокое обучение – это тип машинного обучения, который включает в себя нейронные сети, предназначенные для моделирования высокоуровневых абстракций из множественных слоев обработки данных с часто чередующимися линейными и нелинейными преобразованиями [8].

Существует множество моделей, оценивающих риск ближайших и отдаленных осложнений при ОКС. Многие из них получены на основании небольших когортных исследований и не используются на практике, потому что врачи считают их неудобными и трудоемкими. Традиционные статистические подходы, такие как логистическая регрессия или модель рисков Кокса позволяют делать выводы об ассоциациях между ограниченным числом линейно связанных переменных без полной характеристики системы [4, 9, 19]. Появление новых данных в традиционных алгоритмах вызывает необходимость в их пересчете. При таком подходе устанавливаются многочисленные критерии исключения, вводятся заранее определенные переменные, с предполагаемой связью с исходом. Как правило не учитывается потенциальная прогностическая ценность взаимодействия между несколькими факторами риска и первичным результатом. Кроме того, традиционные модели построены на статических особенностях пациента и пренебрегают влиянием динамической информации о лечении. Вследствие таких ограничений существующие алгоритмы обычно демонстрируют скромную прогностическую эффективность [2, 8, 20]. Сердечно-сосудистых риск в настоящее время прогнозируют статистическими моделями, полученными на основании исследований 25-30-ти летней давности. Учитывая, что риск больных ОКС в данных исследованиях был выше, чем в настоящее время и, принимая во внимание возможное изменение роли отдельных факторов риска, диагностическая точность ранних статистических моделей снижается. Это особенно важно в связи с тем, что в последнее время произошли значительные изменения в эпидемиологии *инфаркта миокарда* (ИМ), характеризующиеся сдвигом в структуре заболеваемости, улучшением краткосрочных методов ведения и вторичной профилактики, снижением ранней смертности, переходом от инцидентов к рецидивам и от догоспитальной смертности к госпитализированным ИМ, а также увеличением бремени заболеваемости и смертности от некардиальных причин [4]. Используя существующие подходы оценки риска, невозможно спрогнозировать около половины эпизодов ОКС. Кроме того, традиционные оценки риска улучшили определение начальной терапевтической стратегии при ОКС, однако они не предназначены для учета последствий стационарной терапии или оценки риска более мягких исходов. Такой подход оказался менее точен в оценке риска отдельных пациентов. В тоже время, ряд больных получают ненужное профилактическое лечение на основании таких прогнозов. Указанные обстоятельства побуждают исследователей искать новые подходы к моделированию и предсказанию риска [5, 11, 14, 17, 18, 24].

Недостатком когортных исследований является чрезмерное упрощение модели для удобства использования в клинической практике. Поэтому, некоторые взаимосвязи не оцениваются, что потенциально приводит к менее удовлетворительным прогностическим характеристикам [4]. В целом, использование традиционных статистических методов может быть затруднительным или нецелесообразным с учетом сложного характера больших данных. Кроме того, включение основных (традиционных), но нелинейно связанных факторов риска в такие модели снижает их прогностическое значение. По этой причине всё чаще применяются новые статистические методы, такие как *ML* [3]. Если традиционная статистика оценивает и объясняет данные, то *ML* нацелено на достижение практического прогнозирования, на основе имеющихся данных. Алгоритмы *ML*, благодаря свойству обучаться, адаптируются к различным изменениям, каждый раз применяя новые данные для поиска решения поставленной задачи [3, 10]. С помощью методов *ML* можно идентифицировать больных после ОКС как с повышенным риском клинических событий, так и с высокой нагрузкой неконтролируемых факторов риска. Модели с *ML*, использующие

большие данные, обеспечивают долгосрочные прогнозы с точностью, сопоставимой или превосходящей хорошо проверенные оценки сердечно-сосудистого риска [15, 16].

Таблица 1

Сравнение прогностической точности оценки сердечно-сосудистого риска традиционными моделями и *ML*

Автор, страна	Количество больных, источник данных: исследование, база данных, <i>EHR</i>	Методы <i>ML</i> , модель оценки риска	Факторы негативного исхода, длительность наблюдения, <i>AUC</i> метода
<i>Motwani M.</i> , США [10]	10300 <i>CONFIRM</i>	<i>LogitBoost</i> , <i>LR</i>	смертность 5 лет <i>LogitBoost</i> =0,79 <i>LR</i> =0,64
<i>Kakadiaris I.A.</i> , США [11]	6459 <i>MESA</i> и <i>FLEMENGHO</i>	<i>SVM</i>	<i>MACE</i> 13 лет <i>SVM</i> =0,94, калькулятор риска <i>ACC/AHA</i> =0,72.
<i>Pieszko K.</i> , Польша [16]	5053 <i>EHR</i>	<i>XGBoost</i> , <i>GRACE 2 (LR)</i>	смертность 1 год <i>XGBoost</i> =0,72, калькулятор <i>GRACE</i> =0,71
<i>VanHouten J.P.</i> , США [21]	20078 <i>EHR</i>	<i>RF</i> , нейросеть, <i>RR</i> , <i>TIMI</i> , <i>GRACE (LR)</i>	смертность 30 дней <i>RF</i> =0,85, Нейросеть=0,82 <i>RR</i> =0,81, <i>TIMI</i> =0,74 <i>GRACE</i> =0,62.
<i>Wallert J.</i> , Швеция [22]	51943 <i>SWEDHEART/RIKS-HIA</i>	<i>LR</i> , <i>Boosted C5.0</i> (ансамбль решений), <i>RF</i> , <i>SVM</i>	смертность 2 года <i>LR</i> =0,83, <i>Boosted</i> =0,81 <i>RF</i> =0,842, <i>SVM</i> =0,845
<i>Weng S.F.</i> , Великобритания [24]	383592 <i>CPRD</i>	<i>LR</i> , <i>RF</i> , <i>XGBoost</i> , нейросеть	развитие <i>CC3</i> 10 лет <i>LR</i> =0,760, <i>RF</i> =0,745, <i>XGBoost</i> =0,761, нейросеть=0,764
<i>Ahmad T.</i> , Швеция [1]	44 886 <i>SwedeHF</i>	<i>k-NN</i> , модель СН в Сиэтле, <i>MAGGIC</i>	СН после <i>ОКС</i> 1 год <i>k-NN</i> =0,83 модель СН в Сиэтле=0,73 <i>MAGGIC</i> =0,74
<i>Al'Aref S.J.</i> , США [2]	479 804, <i>PCIRS</i>	<i>AdaBoost</i> , <i>XGBoost</i> , <i>RF</i> , <i>LR</i> .	Внутрибольничная смертность <i>AdaBoost</i> =0,923, <i>XGBoost</i> =0,906, <i>RF</i> =0,892 <i>LR</i> = 0,908
<i>Ambale-Venkatesh B.</i> , США [3]	6814 <i>MESA</i>	<i>RF</i> , регрессия Кокса	<i>MACE</i> 12 лет <i>RF</i> =0,86, регрессия Кокса=0,8
<i>Blom M.C.</i> , Швеция [5]	120940 Шведский регистр <i>ОКС</i> , <i>EHR</i>	<i>LR</i> , <i>SVM</i> , <i>k-NN</i> , <i>AdaBoost</i> , <i>RF</i> , <i>MLP</i> .	Смертность 30 дней <i>LR</i> =0,94, <i>SVM</i> =0,94, <i>k-NN</i> =0,92, <i>AdaBoost</i> =0,5, <i>RF</i> =0,93, <i>MLP</i> =0,87
<i>Duan H.</i> , Китай [7]	2930 <i>EHR</i>	<i>LR</i> , <i>Boosted-RMTM</i> , <i>mix model</i> , <i>CNN</i>	<i>MACE</i> во время госпитализации <i>LR</i> =0,64, <i>Boosted</i> =0,7, <i>mix model</i> =0,68, <i>CNN</i> =0,713
<i>Kwon J.M.</i> , Южная Корея [13]	25977 <i>KorMI</i>	<i>DL</i> , <i>RF</i> , <i>LR</i>	Смертность 6 месяцев <i>DL</i> =0,87, <i>RF</i> =0,85, <i>LR</i> =0,84

Примечание: *EHR* – электронная медицинская карта; большие сердечно-сосудистые события (*MACE*); площадь под *ROC*-кривой (*AUC*); *GRACE*, *TIMI* – модели на основе регистров *ОКС*; *сердечная недостаточность* (СН); *LogitBoost* – ансамблевый метод: сочетание логистической регрессии (*LR*) и *boosting*; *экстремальный градиентный boosting* (*XGBoost*); *random forest* (*RF*); *свёрточная нейронная сеть* (*CNN*); *многослойный перцептрон* (*MLP*); *глубокое обучение* (*DL*); градиентный бустинг (*Boosted-RMTM*), смешанная модель (*mix model*); *гребневая регрессия* (*RR*)

Кардиология является одной из областей медицины с наибольшей перспективой применения машинного обучения для извлечения закономерностей из больших данных. В последнее время в кардиологии всё чаще используются методы *ML* для прогнозирования выживаемости пациентов и для оценки эффективности различных лечебных стратегий [8, 11, 16]. Не существует универсального алгоритма для решения конкретной задачи. Наиболее популярные алгоритмы, используемые в машинном обучении: линейная и логистическая регрессия, линейный дискриминантный анализ, деревья принятия решений, наивный Байесовский классификатор, *k*-ближайших соседей (*k-nearest neighbors algorithm, k-NN*), метод опорных векторов (*support vector machine, SVM*), бэггинг (*bootstrap aggregating*) и *random forest, boosting* и *adaptive boosting (AdaBoost)*, нейросети [9, 10, 13, 23]. Существуют и сочетанные алгоритмы, использующие сильные стороны каждого: например, логистическая регрессия и нейросетевой анализ [15]. В некоторых исследованиях выявляются более высокие показатели точности методов *ML* (табл. 1) [5, 10, 13, 24].

Как видно из представленной таблицы, методы *ML* имеют преимущества над традиционными статистическими методами и моделями. В отдельных исследованиях, сравнивающих методы машинного обучения больших данных с традиционными статистическими методами, не показано значимого преимущества при оценке прогноза [10, 15, 18].

Основные виды машинного обучения: классическое (контролируемое и неконтролируемое), обучение с подкреплением, ансамблевые методы и нейросети. Контролируемое обучение осуществляется на основе помеченных данных и обычно используется для оценки риска. Типичными задачами, решаемыми при обучении под наблюдением (контролем), являются классификация и регрессия. Лучший пример контролируемого обучения в кардиологии - *Framingham Risk Score* при ишемической болезни сердца. Неконтролируемое обучение выводит структурные отношения и зависимости из данных без каких-либо предварительных знаний или ограничений [5, 12, 20]. В данную группу входят кластеризация, поиск правил и уменьшение размерности (обобщение). Эти модели используются главным образом для получения новых сведений о структуре данных, что позволяет развивать прецизионное фенотипирование и дифференцированный подход к лечению различных подтипов сердечно-сосудистых заболеваний. В обучении с подкреплением модель учится принимать решения, получая вознаграждение за свои действия [9, 10, 25]. В настоящее время существует большое разнообразие алгоритмов машинного обучения и моделей данных. При этом нет чётких рекомендаций, какой из алгоритмов будет работать лучше в той или иной ситуации. Эмпирический подход состоит в том, чтобы попробовать несколько алгоритмов, что может занять много времени. Специалисты по машинному обучению имеют набор инструментов для извлечения функций и предварительной обработки, а также подмножество контролируемых и неконтролируемых алгоритмов обучения, которые они привыкли использовать [6]. Нейросетевые модели считаются «чёрными ящиками» и, как правило, дают мало информации о том, что и как они изучают [10, 13]. *CNN* представляют собой эволюцию традиционных нейронных сетей и в настоящее время являются самыми популярными моделями. *CNN* сильно не зависят от местоположения и масштаба объекта и требуют меньше вычислительной мощности. Модель, которая хорошо обучена на одной большой исходной задаче, может быть использована для быстрого успеха для решения другой. *Рекуррентные нейронные сети (RNN)* могут быть использованы для изучения и прогнозирования последовательных данных, таких как электрокардиограмма, непрерывные измерения артериального давления и кривые перфузии. Вместо типичных сетей прямой передачи они не обрабатывают данные на определенном временном интервале, а отслеживают предшествующие данные и изменения данных с течением времени [4, 6].

Несмотря на оптимизм, нужно осознавать недостатки и потенциальные угрозы, которые присущи таким мощным инструментам, как искусственный интеллект. Существенным фактором, затрудняющим внедрение машинного обучения в медицине, является потребность в больших данных, которые не всегда доступны. До настоящего времени подавляющее большинство медицинских карт предназначены не для исследований, а для отчётов страховым компаниям [4]. Кроме того, при глобализации регистров нужно учесть существующие различия в рекомендациях [17, 18]. Качество моделей прогнозирования зависит от набора данных. При низком качестве исходных данных существует возможность распространения дезинформации, что может привести к неверной интерпретации данных и ненужному вмешательству. Принцип «чёрного ящика» может привести к неточности прогноза, величина которого будет увеличиваться при дальнейшем смещении данных. Кроме того, отсутствуют доказательства возможности интеграции полученных данных в клиническую практику [10, 13, 18]. Эти непредвиденные последствия являются общими для любой новой технологии и должны быть тщательно рассмотрены перед внедрением моделей в больших масштабах. Нужны большие сравнительные исследования, которые позволят доказать преимущества технологии *ML* [17]. Существуют различные проблемы, тормозящие процесс внедрения больших данных в кардиологии. Среди них: чрезмерное количество пропусков и проблема дисбаланса данных [23]. Одной из проблем больших медицинских данных является сложность интеграции результатов анализа в ежедневную кардиологическую практику. Интерпретация результатов анализа может быть искажена субъективными предположениями или манипуляциями аналитиков. Качество данных может

является сомнительным, что не позволяет сделать однозначные выводы [20]. Техника глубокого обучения не может быть запрограммирована на получение новых знаний о физиологии сердца, а скорее зависит от повседневных особенностей, которые могут не иметь интуитивного смысла за пределами наборов данных. Несмотря на это, существует оптимизм в использовании сложных статистических методов анализа в раскрытии причинно-следственных выводов [10]. В настоящее время искусственные сети могут дать лишь узкие представления о патофизиологических процессах и далеки от решения абстрактных задач, которые под силу только человеческому мозгу. Таким образом, существуют противоречивые данные о возможности клинического применения ИИ. Считается, что большинство современных моделей *DL* не предназначены для прогнозирования, а также не имеют возможности прогнозировать предполагаемое время наступления неблагоприятного события [4]. Прежде чем пытаться предсказывать развитие заболевания, нужно иметь максимальное количество патофизиологических данных. Однако, учесть все предикторы невозможно. Трудно предположить, что с помощью неконтролируемого обучения с его ограниченным набором аберрантных путей можно раскрыть патофизиологический смысл заболевания. Вследствие этого концепция прецизионной медицины вряд ли будет полезна [6, 10, 18, 25]. К сожалению, анализ больших массивов данных все еще зачастую не оптимален из-за недостаточного знания исследователем имеющихся статистических и методических инструментов [20]. Несмотря на улучшение технологии, нельзя быть окончательно уверенным в её надёжности. *ML* можно использовать как дополнительную помощь для оптимизации в принятии решения [14, 25]. Неизвестна практическая и медицинская ценность информации, полученной на основе данной технологии [25]. Существует сложность с объяснением механизмов и подходов при оценке ССР [13]. Большая проблема в настоящее время – защита конфиденциальности данных. Как правило цель исследования увязывается с индивидуальным согласием на момент сбора данных, что затрудняет их повторное использование. Тем не менее, многие ценные данные могут быть «обезличены» и использованы повторно [10, 14, 20, 23]. Сложности существуют при использовании современных мобильных устройств для наблюдения за пациентами после ОКС. Непонятны механизмы финансовой и юридической ответственности производителей таких устройств [6].

Считается, что исследования больших данных и медицинская информатика помогут преобразовать медицинскую практику. Наличие больших данных и новых методов анализа могут привести к разработке программ, оценивающих состояние больного с точностью врача. Применение прогностических моделей на основе рутинных клинико-инструментальных и лабораторных данных позволит проводить индивидуальную терапию пациента и прогнозировать ответ на терапию [4]. Большие данные обещают изменить многие решения в области здравоохранения, основываясь на более мощной прогностической аналитике. Однако, в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства этой концепции [18]. Существуют оптимистичные перспективы использования ИИ в сердечно-сосудистой медицине. Результаты показали, что оценка риска, основанная на ИИ, превосходит традиционное клиническое суждение и улучшает способность предсказывать будущие события, что является основным направлением в эпоху прецизионной медицины [25]. Однако, необходимо ещё изучить целесообразность применения машинного обучения в клинической практике [9, 24]. Дополнительные опции электронных устройств в виде исследования физиологических потенциалов, способствуют накоплению больших наборов данных. Такой подход создаст основу для непрерывного динамического мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы, что является шагом к персонализированной медицине [14]. В ближайшие десятилетия ряд хорошо разработанных исследований с применением больших данных откроет новую парадигму в медицине. Компьютерное моделирование позволит моделировать персонализированное сердце путем интеграции нескольких диагностических данных и обеспечит платформу для виртуальной оценки и оптимизации терапии. Такие синтетические данные, созданные путем анализа существующих данных с использованием методов машинного обучения, могут быть эффективной альтернативой для подготовки обучающих данных [10].

Заключение. Машинное обучение больших данных в настоящее время всесторонне изучается. Однако, назвать искусственным интеллектом современный уровень машинного обучения нельзя. Машина служит помощником врачу, экономя время, выполняя рутинную работу, однако, в настоящее время нет основания считать, что машина может принимать решения самостоятельно. Эмпатия, проявление и восприятие эмоций недостижимо для современного уровня машинного обучения. Увеличение объёма данных и наличие высоких вычислительных скоростей ещё недостаточно для создания разумных алгоритмов, способных предсказывать событие. Очевидно, что всегда имеет место неточность прогноза, связанная с невозможностью сбора всей информации о процессе или явлении. Непрерывное мониторирование биосигналов (электрокардиограмма, артериальное давление, эхокардиография и др.) предполагает появление большого количества информации в режиме реального времени. Можно предположить, что многие диагностические методы исследования перейдут в цифровой формат. Врачебный контроль при сборе и оценке информации будет снижаться, ограничиваясь проведением дифференциального диагноза и выбором наиболее подходящего метода исследования, в том числе оптимального алгоритма анализа

данных. Причём, данные алгоритмы могут иметь для лечебного процесса такое же важное значение, как и другие методы исследования.

Предполагается, что объединение различных регистров ОКС позволит создать и обучить большой объём данных. Хранилище обученных данных должно быть доступно для любого лечебного учреждения. Двустороннее взаимодействие с такими данными позволит сопоставлять новый случай ОКС с группой идентичных данных с целью получения прогностических характеристик. Так как диагностические возможности каждого медицинского центра различные, то общий набор признаков (факторов) по каждому новому случаю ОКС будет различаться. В силу такого несовпадения формата данных и в зависимости от самих данных (количественные, порядковые, повторные измерения), могут потребоваться различные алгоритмы, которые наиболее эффективно прогнозируют исходы и определяют лечебную тактику. Таким образом, при единых данных могут быть созданы различные алгоритмы, отличающиеся прогностической мощностью и областью применения.

Убедительных доказательств преимуществ машинного обучения над другими методами статистического анализа не выявлено. Учитывая потенциал всестороннего индуктивного анализа больших данных, можно ожидать появления больших многоцентровых сравнительных исследований с использованием различных алгоритмов машинного обучения.

Литература

1. Ahmad T., Lund L.H., Rao P. Machine Learning Methods Improve Prognostication, Identify Clinically Distinct Phenotypes, and Detect Heterogeneity in Response to Therapy in a Large Cohort of Heart Failure Patients // *J Am Heart Assoc.* 2018. Vol. 7(8). P. e008081. DOI: 10.1161/JAHA.117.008081
2. Al'Aref S.J., Singh G., van Rosendaal A.R.. Determinants of In-Hospital Mortality After Percutaneous Coronary Intervention: A Machine Learning Approach // *Journal of the American Heart Association.* 2019. Vol. 8(5). P. 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011160>
3. Ambale-Venkatesh B., Yang X., Wu C.O. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Circ Res.* 2017. Vol. 121(9). P. 1092–1101. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311312
4. Benjamins J.W., van Leeuwen K., Hofstra L. A primer in artificial intelligence in cardiovascular medicine // *Neth Heart J.* 2019. Vol. 27(9). P. 392–402. DOI: 10.1007/s12471-019-1286-6
5. Blom M.C., Ashfaq A., Sant'Anna A. Training machine learning models to predict 30-day mortality in patients discharged from the emergency department: a retrospective, population-based registry study // *BMJ Open.* 2019. Vol. 9(8). P. e028015. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028015
6. Deo R.C. Machine Learning in Medicine // *Circulation.* 2015. Vol. 132(17). P. 1920–1930. DOI: doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593
7. Duan H., Sun Z., Dong W. Utilizing dynamic treatment information for MACE prediction of acute coronary syndrome // *BMC Med Inform Decis Mak.* 2019. Vol. 19(5). P. 1–11. DOI: 10.1186/s12911-018-0730-7
8. Henglin M., Stein G., Hushcha P.V. Machine Learning Approaches in Cardiovascular Imaging // *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2017. Vol. 10(10). P. e005614. DOI: doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.005614
9. Johnson K.W., Shameer K., Glicksberg B.S. Enabling Precision Cardiology Through Multiscale Biology and Systems Medicine // *JACC: Basic to Translational Science.* 2017. Vol. 2(3). P. 311–237. DOI: doi.org/10.1016/j.jacbts.2016.11.010
10. Kagiya N., Shrestha S., Farjo P.D. Artificial Intelligence: Practical Primer for Clinical Research in Cardiovascular Disease // *Journal of the American Heart Association.* 2019. Vol. 27(8). P. e012788. DOI: doi.org/10.1161/JAHA.119.012788
11. Kakadiaris I.A., Vrigkas M., Yen A.A. Machine Learning Outperforms ACC/AHA CVD Risk Calculator in MESA // *Journal of the American Heart Association.* 2018. Vol. 7(22). P. e00947620. DOI: doi.org/10.1161/JAHA.118.009476
12. Krittanawong C., Zhang H., Wang Z. Review Topic of the Week Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine // *Journal of the American College of Cardiology.* 2017. Vol. 69(21). P. 2657–2664. DOI: doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.571
13. Kwon J.M., Jeon K.H., Kim H.M. Deep-learning-based risk stratification for mortality of patients with acute myocardial infarction // *PLoS One.* 2019. Vol. 14(10). P. e0224502. DOI: [10.1371/journal.pone.0224502](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224502)
14. Mayer-Schönberger V. Big Data for cardiology: novel discovery? // *European Heart Journal.* 2016. Vol. 37(12). P. 996–1001. DOI: doi.org/10.1093/eurheartj/ehv648
15. Myers P.D., Scirica B.M., Stult C.M. Machine Learning Improves Risk Stratification After Acute Coronary Syndrome // *Scientific Reports.* 2017. Vol. 7(1). P. 1–12. DOI: doi.org/10.1038/s41598-017-12951-x

16. Pieszko K., Hiczkiewicz J., Budzianowski P. Predicting Long-Term Mortality after Acute Coronary Syndrome Using Machine Learning Techniques and Hematological Markers // *Dis Markers*. 2019. ID 9056402. P. 1–9. DOI: 10.1155/2019/9056402
17. Rodriguez F., Scheinker D., Harrington R.A. Promise and Perils of Big Data and Artificial Intelligence in Clinical Medicine and Biomedical Research // *Circulation Research*. 2018. Vol. 123(12). P. 1282–1284. DOI: doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314119
18. Shah S.H., Arnett D., Houser S.R., Ginsburg G.S., MacRae C., Mital S., Loscalzo J., Hall J.L. Opportunities for the Cardiovascular Community in the Precision Medicine Initiative // *Circulation*. 2016. Vol. 133(2). P. 226–231. DOI: doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019475
19. Shah R.U., Rumsfeld J.S. Big Data in Cardiology // *European Heart Journal*. 2017. Vol. 38(24). P. 1865–1867. DOI: doi.org/10.1093/eurheartj/ehx284
20. Silverio A., Cavallo P., De Rosa R. Big Health Data and Cardiovascular Diseases: A Challenge for Research, an Opportunity for Clinical Care // *Front Med (Lausanne)*. 2019. Vol. 25(6). P. 1–10. DOI: 10.3389/fmed.2019.00036
21. VanHouten J.P., Starmer J.M., Lorenzi N.M. Machine learning for risk prediction of acute coronary syndrome // *AMIA Annu Symp Proc*. 2014. Vol. 2014. P. 1940–1949.
22. Wallert J., Tomasoni M., Madison G. Predicting two-year survival versus non-survival after first myocardial infarction using machine learning and Swedish national register data // *BMC Med Inform Decis Mak*. 2017. Vol. 17(1). P. 1–11. DOI: 10.1186 / s12911-017-0500-Y
23. Weintraub W.S., Fahed A.C., Rumsfeld J.S. Translational Medicine in the Era of Big Data and Machine Learning // *Circulation Research*. 2018. Vol. 123(11). P. 1202–1204. DOI: doi.org/ 10.1161/CIRCRESAHA.118.313944
24. Weng S.F., Reys J., Kai J. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? // *PLoS One*. 2017. Vol. 12(4). P. e0174944. DOI: 10.1371/journal.pone.0174944
25. Yan Y., Zhang J.W., Zang G.Y. The primary use of artificial intelligence in cardiovascular diseases: what kind of potential role does artificial intelligence play in future medicine? // *J Geriatr Cardiol*. 2019. Vol. 16(8). P. 585–591. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.08.010

References

1. Ahmad T, Lund LH, Rao P. Machine Learning Methods Improve Prognostication, Identify Clinically Distinct Phenotypes, and Detect Heterogeneity in Response to Therapy in a Large Cohort of Heart Failure Patients. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e008081. DOI: 10.1161 / JAHA.117.008081
2. Al'Aref SJ, Singh G, van Rosendael AR.. Determinants of In-Hospital Mortality After Percutaneous Coronary Intervention: A Machine Learning Approach. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(5):1-9. DOI: https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011160
3. Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2017;121(9):1092-101. DOI: 10.1161/ CIRCRESAHA.117.311312
4. Benjamins JW, van Leeuwen K, Hofstra L. A primer in artificial intelligence in cardiovascular medicine. *Neth Heart J*. 2019;27(9):392-402. DOI: 10.1007/s12471-019-1286-6
5. Blom MC, Ashfaq A, Sant'Anna A. Training machine learning models to predict 30-day mortality in patients discharged from the emergency department: a retrospective, population-based registry study. *BMJ Open*. 2019;9(8):e028015. DOI: 10.1136 / bmjopen-2018-028015
6. Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation*. 2015;132(17):1920-30. DOI: doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593
7. Duan H, Sun Z, Dong W. Utilizing dynamic treatment information for MACE prediction of acute coronary syndrome. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19(5):1-11. DOI: 10.1186/s12911-018-0730-7
8. Henglin M, Stein G, Hushcha PV. Machine Learning Approaches in Cardiovascular Imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(10):e005614. DOI: doi.org/10.1161/ CIRCIMAGING.117.005614
9. Johnson KW, Shameer K, Glicksberg BS. Enabling Precision Cardiology Through Multiscale Biology and Systems Medicine. *JACC: Basic to Translational Science*. 2017;2(3):311-37. DOI: doi.org/ 10.1016/j.jacbts.2016.11.010
10. Kagiya N, Shrestha S, Farjo PD. Artificial Intelligence: Practical Primer for Clinical Research in Cardiovascular Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2019;27(8):e012788 doi.org/10.1161 /JAHA.119.012788
11. Kakadiaris IA, Vrigkas M, Yen AA. Machine Learning Outperforms ACC/AHA CVD Risk Calculator in MESA. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(22):e00947620. DOI: doi.org/10.1161/JAHA.118.009476

12. Krittanawong C, Zhang H, Wang Z. Review Topic of the Week Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(21):2657-64. DOI: doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.571
13. Kwon JM, Jeon KH, Kim HM. Deep-learning-based risk stratification for mortality of patients with acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2019;14(10):e0224502. DOI: 10.1371/journal.pone.0224502
14. Mayer-Schönberger V. Big Data for cardiology: novel discovery? *European Heart Journal*. 2016;37(12):996-1001. DOI: doi.org/10.1093/eurheartj/ehv648
15. Myers PD, Scirica BM, Stult CM. Machine Learning Improves Risk Stratification After Acute Coronary Syndrome. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1-12. DOI: doi.org/10.1038/s41598-017-12951-x
16. Pieszko K, Hiczkiewicz J, Budzianowski P. Predicting Long-Term Mortality after Acute Coronary Syndrome Using Machine Learning Techniques and Hematological Markers. *Dis Markers*. 2019;1-9. DOI: 10.1155/2019/9056402
17. Rodriguez F, Scheinker D, Harrington RA. Promise and Perils of Big Data and Artificial Intelligence in Clinical Medicine and Biomedical Research. *Circulation Research*. 2018;123(12):1282-4. DOI: doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314119
18. Shah SH, Arnett D, Houser SR, Ginsburg GS, MacRae C, Mital S, Loscalzo J, Hall JL. Opportunities for the Cardiovascular Community in the Precision Medicine Initiative. *Circulation*. 2016;133(2):226-31. DOI: doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019475
19. Shah RU, Rumsfeld JS. Big Data in Cardiology. *European Heart Journal*. 2017;38(24):1865-7. DOI: doi.org/10.1093/eurheartj/ehx284
20. Silverio A, Cavallo P, De Rosa R. Big Health Data and Cardiovascular Diseases: A Challenge for Research, an Opportunity for Clinical Care. *Front Med (Lausanne)*. 2019;25(6):1-10. DOI: 10.3389/fmed.2019.00036
21. VanHouten JP, Starmer JM, Lorenzi NM. Machine learning for risk prediction of acute coronary syndrome. *AMIA Annu Symp Proc*. 2014;2014:1940-9.
22. Wallert J, Tomasoni M, Madison G. Predicting two-year survival versus non-survival after first myocardial infarction using machine learning and Swedish national register data. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2017;17(1):1-11. DOI: 10.1186/s12911-017-0500-Y
23. Weintraub WS, Fahed AC, Rumsfeld JS. Translational Medicine in the Era of Big Data and Machine Learning. *Circulation Research*. 2018;123(11):1202-4. DOI: doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313944
24. Weng SF, Reys J, Kai J. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS One*. 2017;12(4):e0174944. DOI: 10.1371/journal.pone.0174944
25. Yan Y, Zhang JW, Zang GY. The primary use of artificial intelligence in cardiovascular diseases: what kind of potential role does artificial intelligence play in future medicine? *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(8):585-91. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.08.010

Библиографическая ссылка:

Швец Д.А., Поветкин С.В. Сравнительный обзор использования методов машинного обучения для прогнозирования сердечно-сосудистого риска // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-11.pdf> (дата обращения: 12.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16711*

Bibliographic reference:

Shvets DA, Povetkin SV. Sravnitel'nyj obzor ispol'zovanija metodov mashinnogo obuchenija dlja prognozirovanija serdechno-sosudistogo riska [Comparative review of the use of machine learning methods for predicting cardiovascular risk]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2020 [cited 2020 Oct 12];5 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-11.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16711

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РАН В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

А.С. МОШКИН

*ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»,
ул. Комсомольская, д. 95, г. Орел, 302026, Россия*

Аннотация. *Целью исследования* было в эксперименте на крысах линии «Вистар» оценить особенности течения инфицированных ран, в результате местного лечения с использованием различных доз миелопида и хлоргексидина с группой контроля. *Материалы и методы исследования.* Для оценки морфологических особенностей заживления в наблюдение проведено изучение количества клеточных элементов на единицу площади (1 мм^2) микропрепаратов, используя метод световой микроскопии при изучении биоптатов ран животных на седьмой день от начала лечения. В период с первого по седьмой день наблюдения за лечением оценивались результаты локального использования миелопида в дозах 300 мкг и 600 мкг на 1 мл, водного раствора хлоргексидина биглюконата 0,05%, их сочетания (миелопид 600 мкг на 1 мл и хлоргексидина биглюконата 0,05%), выполнялось сравнение данных с контрольной группой животных (без лечения). В каждой группе было по 8 животных (всего 56). Результаты были обработаны методами статистического анализа. *Результаты и их обсуждение.* Среди контрольной группы животных без специфического лечения количество клеточных элементов с первого дня и на протяжении периода наблюдения значительно не изменялось. Применение в местном лечении миелопида в дозе 300 мкг на 1 мл продемонстрировало значительное увеличение общего количества клеточных элементов в структуре ран, значительное повышение лимфоцитов, клеток гистиоцитарного ряда и фибробластов, но количество фиброцитов к седьмому дню значительно не изменилось. Использование миелопида в дозе 600 мкг на 1 мл привело к повышению количества оцениваемых клеточных структур, при снижении количества лимфоцитов, фиброцитов и моноцитов. Сочетание миелопида и хлоргексидина биглюконата привело к преобладанию фиброцитов и снижению количества лимфоцитов. Местное применение водного раствора хлоргексидина биглюконата 0,05% в лечение ран привело к снижению количества лимфоцитов и фиброцитов. *Заключение.* В результате местного применения миелопида и хлоргексидина биглюконата в экспериментальной работе на крысах линии «Вистар» позволило выявить неоспоримые преимущества комбинированной терапии инфицированных ран. Снижение воспалительной реакции и благоприятное течение процессов заживления проявлялось в снижении количества лимфоцитов и фиброцитов в структуре биоптатов ран к седьмому дню наблюдения.

Ключевые слова: гнойные раны, хлоргексидина биглюконат, миелопид

PROPERTIES OF THE EXPERIMENTAL WOUND HEALING IN CONDITIONS OF LOCAL IMMUNOTHERAPY

A.S. MOSHKIN

*Orel State University named after I. S. Turgenev, Ministry of Science and Higher Education of the Russia,
Komsomolskaya Str., 95, Orel, 302026, Russia*

Abstract. The research purpose was to carry out the experiment in rats line *Vistar* for evaluating the characteristics of the course of infected wounds, as a result of local treatment with various doses Myelopid and chlorhexidine bigluconate with the control group. To assess the morphological features of healing in observation, a study was made of the number of cellular elements per unit area (1 mm^2) of micropreparations using light microscopy in the study of animal wound biopsy samples on the seventh day from the start of treatment. In the period from the first to the seventh day of treatment monitoring, the results of local use of myelopid at doses of 300 μg and 600 μg per 1 ml, an aqueous solution of chlorhexidine bigluconate 0,05%, their combination (myelopid 600 μg per 1 ml and chlorhexidine bigluconate 0,05%), data were compared with the control group of animals (without treatment). In each group there were 8 animals (56 in total). The results were processed by statistical analysis methods. Among the control group of animals without specific treatment, the number of cellular elements from the first day and during the observation period did not significantly change. The use in the local treatment of myelopid at a dose of 300 μg per 1 ml showed a significant increase in the total number of cellular elements in the structure of wounds, a significant increase in lymphocytes, histiocytic cells and fibroblasts, but the number of fibrocytes by the seventh day did not change significantly. The use of myelopid at a dose of 600 μg per 1 ml led to an increase in the number of estimated cell structures, with a decrease in the number of lymphocytes and fibrocytes.

phocytes, fibrocytes and monocytes. The combination of myelopid and chlorhexidine bigluconate led to the predominance of fibrocytes and a decrease in the number of lymphocytes. Topical application of an aqueous solution of chlorhexidine bigluconate 0,05% in the treatment of wounds has led to a decrease in the number of lymphocytes and fibrocytes. As a result, the local application of chlorhexidine and myelopid bigluconate in experimental work with rats line *Vistar* revealed the undeniable advantages of combination therapy of infected wounds. A decrease in the inflammatory reaction and a favorable course of healing processes was manifested in a decrease in the number of lymphocytes and fibrocytes in the structure of wound biopsies by the seventh day of observation.

Keywords: purulent wounds, chlorhexidine bigluconate, myelopid

Актуальность. Хирургическая инфекция является важной проблемой клинической медицины, зачастую связана с изменением локальных факторов иммунной системы в области раневого очага [1, 4]. Многие работы показали высокую эффективность применения различных биологически активных веществ обладающих противомикробным действием [3, 5], и средств оказывающих воздействие на факторы локального и системного иммунного ответа [2, 8]. В большинстве работ используемые модели гнойных ран иллюстрируют проведение лечебных манипуляций в острую фазу альтерации, наиболее яркого проявления гнойного заболевания [2, 3]. В практической медицине зачастую приходится сталкиваться с длительно протекающими воспалительными заболеваниями на фоне отягощенного анамнеза или безрезультативного самостоятельного лечения пациентов [1, 8]. Такая клиническая картина может носить менее выраженные признаки острой гнойной деструкции, но сопровождается вяло текущими процессами грануляции. Оценка микроскопической картины в процессе экспериментального наблюдения позволяет эффективно прогнозировать клинические результаты заживления ран [2, 6, 7], а более подробная оценка характеристики клеточных элементов позволяет глубже понимать особенности процессов репарации [9, 10] при использовании различных методов лечения.

Цель исследования. В эксперименте на крысах линии «Вистар» оценить особенности течения инфицированных ран, сравнить морфологическую микроскопическую картину в результате местного лечения с использованием различных доз миелопида, хлоргексидина биглюконата и группы контроля (без лечения) с применением метода световой микроскопии на 7-й день от начала лечения.

Материалы и методы исследования. Эксперимент был поставлен на самцах и самках белых крыс «Вистар». Во время исследования животные помещались в индивидуальные клетки, им обеспечивались единые условия содержания и питания для всех подопытных. При планировании и выполнении экспериментов были соблюдены принципы Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении с животными.

Были сформированы 6 групп, включавших по 8 животных в каждой (всего 56):

1. были выведены в начале эксперимента для первоначальной оценки структуры гнойной раны;
2. контрольная группа без лечения (проводилась только смена повязок);
3. местное лечение с использованием марлевых повязок смоченных 300 мкг миелопида на 1 мл (1-я группа)
4. местное лечение с использованием марлевых повязок смоченных 600 мкг миелопида на 1 мл (2-я группа)
5. местное лечение с использованием марлевых повязок смоченных 600 мкг миелопида на 1 мл и хлоргексидина биглюконата 0,05% (3-я группа)
6. местное лечение с использованием марлевых повязок смоченных хлоргексидина биглюконата 0,05% (4-я группа)

Моделирование гнойных ран проводилось по следующей методике: у животных с использованием эфирного наркоза при соблюдении правил асептики выполнялась обработка кожных покровов с разметкой области операции по трафарету между лопатками с последующим иссечением тканей. Дополнительная травматизация дна и краев раны выполнялась зажимом Кохера. В ране оставляли тампон с культурой золотистого стафилококка (2 млрд на 1 мл) после чего ушивали ее наглухо.

Предварительно экспериментальным путём был установлен срок в 5 суток для формирования абсцесса и развития выраженной пиогенной капсулы. К началу экспериментального лечения у животных был выражен локальный отек, гиперемия, флюктуация. Согласно условиям наблюдения вскрытие абсцесса проводилось, удаление марлевого тампона и гнойного отделяемого. Контракция раны предупреждалась за счет фиксации механизма удерживающей рамки с крышкой.

В ходе эксперимента ежедневно выполнялось промывание раны физиологическим раствором, смена марлевых салфеток с растворами лекарственных средств согласно делению на серии.

Для сравнения и оценки лечения на 7-й день наблюдения животные выводились из эксперимента, производился забор тканей из дна и краев ран с фиксацией в растворе 10% нейтрального формалина с дальнейшим изготовлением микропрепаратов окрашенных гематоксилин-эозином. Изучение микропрепаратов выполняли с использованием иммерсионной системы светового микроскопа.

Полученные данные обрабатывались методами математической статистики в *Microsoft Excel 2007* с определением средних значений ($M \pm m$), 1 и 3 квартиля [$Q1-Q3$]. Существенность распределения результатов оценивали по коэффициенту Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Среди контрольной группы животных без специфического лечения (контрольная группа) количество клеточных элементов с первого дня и на протяжении периода наблюдения значительно не изменялось. Результаты микроскопии биоптатов ран животных до начала лечения представлены в табл. 1. На момент начала эксперимента в ране определялись близкие величины клеток гистиоцитарного ряда, фибробластов и фиброцитов, значительное количество лимфоцитов.

Таблица 1

Распределение клеточных элементов в биоптатах ран животных до лечения (на 0,1 мм²)

Всего клеток, $M \pm m$, [$Q1-Q3$]	лимфоцитов, $M \pm m$, [$Q1-Q3$]	моноцитов, $M \pm m$, [$Q1-Q3$]	Гистиоциты и фибробласты, $M \pm m$, [$Q1-Q3$]	фиброциты, $M \pm m$, [$Q1-Q3$]	эозинофилов, $M \pm m$, [$Q1-Q3$]
47,4±7,4 [40,0-51,8]	18,2±4,2 [14,0-20,8]	5,9±0,9 [5,3-6,8]	12,3±4,8 [8,3-17,3]	10,4±3,0 [7,3-12,8]	0,6±0,8 [0,0-0,8]

В группе контроля на протяжении наблюдения структура оцениваемого клеточного состава в ране была слабо подвержена изменениям во время эксперимента. Общие сведения о количестве структурных элементов в 0,1 мм в биоптате дна ран на начало наблюдения составляло 47,4±7,4 [40,0-51,8], к 7-му дню лечения 50,2±9,0 [41,5-52,5]. Микроскопическая картина биоптатов ран на 7-й день наблюдения представлена на рис. 1.

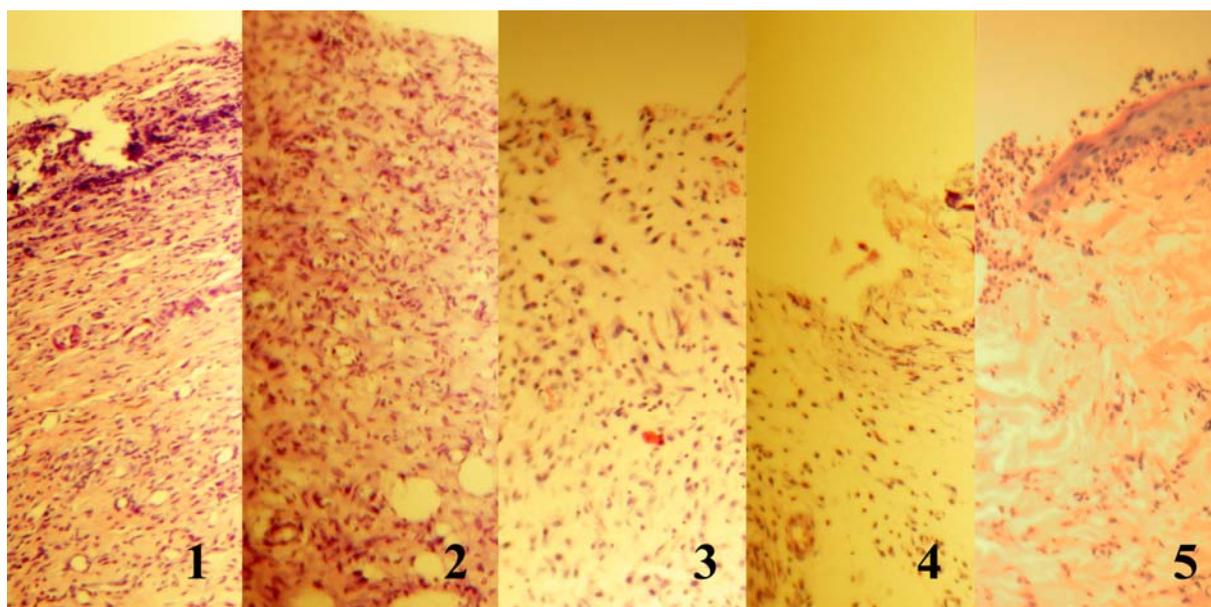


Рис. 1. Фотографии биоптатов ран животных на 7-й день наблюдения (световая микроскопия, $\times 100$, окраска гематоксилин-эозином): 1 – группа контроля (без лечения), 2 – при местном лечении миелопидом 300 мкг на 1 мл, 3 – при лечении миелопидом в дозе 600 мкг на 1 мл, 4 – при местном использовании миелопида 600 мкг на 1 мл и водного раствора хлоргексидина биглюконата 0,05%, 5 – при местном лечении водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%

Данные наблюдаемые у животных к 7-му дню в контрольной группе представлены в табл. 2. Определялось немного большее количество фиброцитов, фибробластов и клеток гистиоцитарного ряда в прежних отношениях, небольшое уменьшение числа лимфоцитов. Количество моноцитов в контрольной группе значительно не изменилось, несколько чаще стали определяться эозинофилы.

Таблица 2

Распределение клеточных элементов в биоптатах ран контрольной группы животных на 7 день наблюдения (на 0,1 мм²)

Всего клеток, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]	лимфоцитов, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]	моноцитов, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]	Гистиоциты и фибробласты, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]	фиброциты, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]	эозинофилов, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]
50,2±9,0 [41,5-52,5]	15,9±4,3 [11,3-17,8]	5,7±0,9 [4,0-6,0]	14,4±3,9 [11,0-18,0]	12,3±3,8 [9,3-12,5]	1,9±1,7 [0,0-3,8]

Применение в местном лечении миелопида в количестве 300 мкг на 1 мл продемонстрировало значительное увеличение общего количества клеточных элементов в структуре ран, выраженное повышение лимфоцитов, клеток гистиоцитарного ряда и фибробластов. Количество фиброцитов к 7-му дню наблюдения оказалось близко к исходным величинам до начала лечения и несколько меньшее количество моноцитов. Результаты, полученные при местном лечении миелопидом в дозе 300 мкг на 1 мл, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Распределение клеточных элементов в биоптатах ран группы животных получавших местное лечение 300 мкг миелопида в 1 мл, на 7 день наблюдения (на 0,1 мм²)

Всего клеток, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]	лимфоцитов, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]	моноцитов, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]	Гистиоциты и фибробласты, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]	фиброциты, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]	эозинофилов, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]
85,6±15,7 [69,3-94,0]	22,3±9,9 [13,5-26,3]	2,9±0,9 [2,0-3,3]	37,7±9,0 [32,5-44,3]	10,2±3,5 [7,5-13,0]	2,2±1,2 [1,0-3,0]
<i>P</i> <0,05	<i>P</i> <0,05	<i>P</i> >0,05	<i>P</i> <0,05	<i>P</i> <0,05	<i>P</i> >0,05

Использование для местного лечения миелопида в дозе 600 мкг на 1 мл (табл. 4) демонстрировало немногим большее количество оцениваемых клеточных структур, чем в контрольной группе со снижением количества лимфоцитов, фиброцитов и моноцитов в ране. При этом отмечалось большее количество клеток гистиоцитарного ряда и фиброцитов чем в группе контроля, но уступающее величине, зарегистрированной при использовании миелопида в дозе 300 мкг на 1 мл.

Таблица 4

Распределение клеточных элементов в биоптатах ран группы животных получавших местное лечение 600 мкг миелопида на 1 мл, на 7 день наблюдения (на 0,1 мм²)

Всего клеток, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]	лимфоцитов, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]	моноцитов, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]	Гистиоциты и фибробласты, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]	фиброциты, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]	эозинофилов, <i>M±m,</i> [Q1-Q3]
53,9±21,1 [32,0-71,0]	9,6±4,8 [5,0-13,0]	2,5±1,2 [1,8-3,3]	24,1±10,6 [15,8-30,0]	7,0±2,8 [4,8-9,3]	0,8±0,9 [0,0-1,3]
<i>P</i> <0,05	<i>P</i> <0,05	<i>P</i> >0,05	<i>P</i> <0,05	<i>P</i> <0,05	<i>P</i> >0,05

Использование миелопида в дозе 600 мкг на 1 мл и водного раствора хлоргексидина биглюконата 0,05% позволило получить результаты представленные в табл. 5. К 7-му дню данного способа лечения определялось значительное количество оцениваемых клеточных структур, немногим большее, чем в группе контроля, но с преобладанием фиброцитов. Отмечалось умеренное количество клеток гистиоцитарного ряда и фиброцитов, значительное снижение количества лимфоцитов.

Таблица 5

Распределение клеточных элементов в биоптатах ран группы животных получавших местное лечение 600 мкг миелопида на 1 мл с водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%, на 7 день наблюдения (на 0,1 мм²)

Всего клеток, $M\pm m$, [Q1-Q3]	лимфоцитов, $M\pm m$, [Q1-Q3]	моноцитов, $M\pm m$, [Q1-Q3]	Гистиоциты и фибробласты, $M\pm m$, [Q1-Q3]	фиброциты, $M\pm m$, [Q1-Q3]	эозинофилов, $M\pm m$, [Q1-Q3]
51,2±9,2 [45,8-58,5]	8,5±2,9 [6,3-11,3]	3,5±1,1 [3,0-4,8]	13,0±3,0 [10,3-15,5]	17,4±3,7 [14,3-20,3]	1,8±1,6 [0,0-3,8]
$P<0,05$	$P<0,05$	$P>0,05$	$P<0,05$	$P<0,05$	$P>0,05$

Использование хлоргексидина на 7-й день содержание оцениваемых клеточных элементов было наименьшим среди наблюдаемых групп животных (табл. 6). Определялось наибольшее снижение количества лимфоцитов и фиброцитов, несколько чаще определялись моноциты. Клетки гистиоцитарного ряда и фиброциты определялись в умеренном количестве.

Таблица 6

Распределение клеточных элементов в биоптатах ран группы животных получавших местное лечение водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05% на 7 день лечения (на 0,1 мм²)

Всего клеток, $M\pm m$, [Q1-Q3]	лимфоцитов, $M\pm m$, [Q1-Q3]	моноцитов, $M\pm m$, [Q1-Q3]	Гистиоциты и фибробласты, $M\pm m$, [Q1-Q3]	фиброциты, $M\pm m$, [Q1-Q3]	эозинофилов, $M\pm m$, [Q1-Q3]
38,1±7,7 [31,5-44,3]	8,4±2,5 [6,3-10,5]	6,8±1,8 [5,3-8,8]	12,4±4,2 [9,0-16,5]	9,5±2,8 [7,3-12,0]	1,0±0,8 [0,0-1,8]
$P<0,05$	$P<0,05$	$P>0,05$	$P<0,05$	$P<0,05$	$P>0,05$

В результате наблюдения было отмечено более высокое содержание клеточных элементов в ранах, среди животных получавших лечение миелопидом в дозе 300 мкг на 1 мл, у них так же наблюдалось более высокое содержание лимфоцитов, определялось умеренное преобладание фибробластов и клеток гистиоцитарного ряда. Содержание моноцитов было выше, чем в контрольной группе только при местном лечении водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%, в остальных случаях определялось снижение их количества. Общее содержание фибробластов к 7-му дню было близко с группой контроля в группах пролеченных миелопидом в дозировке 300 мкг на 1 мл и при использовании хлоргексидина биглюконата.

Самое низкое содержание клеточных элементов определялось в ранах у животных получающих местное лечение только раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%. Содержание лимфоцитов в ранах у животных получавших лечение хлоргексидина биглюконата и при его сочетании с миелопидом в дозе 600 мкг на 1 мл было схоже, но немного ниже, чем при использовании только миелопида в разведении 600 мкг на 1 мл. Наибольшее содержание фиброцитов и клеток гистиоцитарного ряда определялось в сериях с использованием миелопида в дозах 300 и 600 мкг на 1 мл.

Выводы. Полученные результаты демонстрируют важную роль локальной иммунокоррекции в лечении гнойных ран, её влияние на структуру процесса регенерации в ране. Впервые подробно описана динамика изменения клеточных структур в ранах при сравнение локальной иммунокоррекции с использованием миелопида и сочетанием его с местным антисептиком (хлоргексидина биглюконат). Использование локальной иммунокоррекции миелопидом сопровождалось усилением лимфоцитарной инфильтрации при использовании доз 300 мкг на 1 мл. Схожие данные были получены при применении 600 мкг миелопида на 1 мл и его сочетании с водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%, что позволило наиболее выражено снизить лимфоцитарную инфильтрацию и количество фиброцитов в структуре ран у животных. Таким образом, изучение особенностей микроскопического пейзажа гнойных ран при экспериментальном наблюдении позволило регистрировать наименее выраженные процессы фиброза и лимфоцитарной инфильтрации при использовании комбинированного лечения, а в дальнейшем прогнозировать более благоприятные результаты процесса заживления в целом.

Литература

1. Андреев В.А., Сбойчаков В.Б., Нарольская Д.П., Суменова Д.К. Новые подходы к лечению гнойных ран. V Лужские научные чтения. Современное научное знание: теория и практика материалы международной научной конференции, 2017. С. 170–173.
2. Глухов А.А., Алексеева Н.Т., Остроушко А.П. Морфофункциональные изменения в тканях при заживлении ран на фоне применения тромбоцитарного концентрата // Новости хирургии. 2013. № 21(1). С. 12–22.
3. Григорян А.Ю., Белозерова А.В. Использование некоторых антисептиков в лечении экспериментальных гнойных ран // Молодежный инновационный вестник. 2017. Т. 6, №1. С. 23–25.
4. Земсков А.М., Толмачева А.В., Земскова В.А., Добросоцких Г.В. Комплексная иммунотерапия как метод лечения внутрибольничных хирургических инфекций. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014 Т. 8, №1 С. 65–69.
5. Мошкин А.С. Особенности динамики лейкоцитарной инфильтрации ран при местном лечении гнойных ран водными дисперсиями оксидных наноструктур металлов // Medicus. 2017. №1(13). С. 81–83.
6. Мошкин А.С., Халилов М.А., Глазков А.Н. Цитологические особенности заживления гнойных ран при местном применении водных дисперсий оксидных наноструктур металлов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 1-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-7.pdf> (дата обращения: 29.05.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16367.
7. Суковатых Б.С., Гордов М.Ю., Боломатов Н.В. Влияние моноклеарной фракции аутологичного костного мозга и препарата «миелопид» на микроциркуляцию при критической ишемии конечностей в эксперименте // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2018. Т.13, № 2. С. 26–32.
8. Халилов М.А. Клиникоиммунологическая эффективность способов локальной иммунокоррекции с использованием миелопида и NO терапии в комплексном лечении гнойных ран: автореферат дис.... д.м.н. Курск, 2010.
9. Brigitte G., Marco C., Antonio J., Shahragim T. Trends in tissue repair and regeneration // Development. 2017. № 144. P. 357–364. DOI:10.1242/dev.144279.
10. Kang J., Hu J., Karra R., Dickson A.L., Tornì V.A. Modulation of tissue repair by regeneration enhancer elements // Nature. 2016. №532. P. 201–206.

References

1. Andreev VA, Sbojchakov VB, Narol'skaja DP, Sumenova DK. Novye podhody k lecheniju gnojnyh ran [New approaches to the treatment of purulent wounds. V Luga scientific readings. Modern scientific knowledge]. V Luzhskie nauchnye chtenija. Sovremennoe nauchnoe znanie: teorija i praktika materialy mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii; 2017. Russian.
2. Gluhov AA, Alekseeva NT, Ostroushko AP. Morfofunkcional'nye izmenenija v tkanjah pri zazhivlenii ran na fone primenenija trombocitarnogo koncentrata [Morphofunctional changes in tissues during wound healing during the use of platelet concentrate]. Novosti hirurgii. 2013;21(1):12-22. Russian.
3. Grigorjan AJu, Belozerova AV. Ispol'zovanie nekotoryh antiseptikov v lechenii jeksperimental'nyh gnojnyh ran [the Use of some antiseptics in the treatment of experimental purulent wounds]. Molodezhnyj innovacionnyj vestnik. 2017;6(1):23-5. Russian.
4. Zemskov AM, Tolmacheva AV, Zemskova VA, Dobrosockih GV. Kompleksnaja immunoterapija kak metod lechenija vnutribol'nichnyh hirurgicheskikh infekcij [Complex immunotherapy as a method of treatment of nosocomial surgical infections]. Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoj hirurgii. 2014;8(1):65-9. Russian.
5. Moshkin AS. Osobennosti dinamiki lejkcocitarnoj infil'tracii ran pri mestnom lechenii gnojnyh ran vodnymi dispersijami oksidnyh nanostruktur metallov [Features of the dynamics of leukocyte infiltration of wounds in the local treatment of purulent wounds with water dispersions of metal oxide nanostructures]. Medicus. 2017;1(13):81-3. Russian.
6. Moshkin AS, Halilov MA, Glazkov AN. Citologicheskie osobennosti zazhivlenija gnojnyh ran pri mestnom primenenii vodnyh dispersij oksidnyh nanostruktur metallov [Cytological features of healing of purulent wounds with local application of water dispersions of metal oxide nanostructures]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2019 [cited 2019 May 29];3 [about 7 p.] Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-7.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16367.
7. Sukovatyh BS, Gordov MJu, Bolomatov NV. Vlijanie mononuklearnoj frakcii autologichnogo kostnogo mozga i preparata «mielopid» na mikroциркуляцију pri kriticheskoj ishемии konechnostej v jeksperimente [influence of mononuclear fraction of autologous bone Marrow and the drug "myelopid" on microcirculation in critical limb ischemia in the experiment]. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo

Centra im. NI. Pirogova. 2018;13(2):26-32. Russian.

8. Halilov MA. Klinikoimmunologicheskaja jeffektivnost' sposobov lokal'noj immunokorrekcii s ispol'zovaniem mielopida i NO terapii v kompleksnom lechenii gnojnyh ran [clinical and Immunological effectiveness of local immunocorrection methods using myelopid and NO therapy in the complex treatment of purulent wounds] [dissertation]. Kursk; 2010. Russian.

9. Brigitte G, Marco C, Antonio J, Shahragim T. Trends in tissue repair and regeneration. Development. 2017;144:357-64. DOI:10.1242/dev.144279.

10. Kang J, Hu J, Karra R, Dickson AL, Tornì VA. Modulation of tissue repair by regeneration enhancer elements. Nature. 2016;532:201-6.

Библиографическая ссылка:

Мошкин А.С. Особенности заживления экспериментальных ран в условиях локальной иммунотерапии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-12.pdf> (дата обращения: 14.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16686*

Bibliographic reference:

Moshkin AS. Osobennosti zazhivlenija jeksperimental'nyh ran v uslovijah lokal'noj immunoterapii [Properties of the experimental wound healing in conditions of local immunotherapy]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Oct 14];5 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-12.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16686

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

ИЗМЕРЕНИЕ МИКРОТВЕРДОСТИ СВЕТОТВЕРЖДАЕМЫХ
КОМПОЗИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ КОМПАНИИ *IDS* (ГЕРМАНИЯ) ПРИ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ
УСТРОЙСТВАМИ РАЗЛИЧНОГО ТИПА

С.А. ОВЧИННИКОВА, В.Н. КУРОЧКИН

*Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России,
ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, Красноярский край, 660022, Россия,
e-mail: narikova@inbox.ru*

Аннотация. В работе представлены результаты изменений микротвердости светоотверждаемых композиционных материалов компании *Superior Dental Materials* (товарный знак *IDS*) (Германия) в зависимости от полимеризации устройствами галогенного, фотодиодного и фотодиодного поливолнового типов. **Материалы и методы исследования.** В рамках данного исследования нами были получены различные значения показателя микротвердости по Виккерсу образцов светоотверждаемых композиционных материалов. Полимеризацию образцов проводили в соответствии с инструкцией производителя. В рамках исследования нами также было проведено добровольное анонимное анкетирование, по вопросам предпочтения использования фотополимеризаторов различного типа. **Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты свидетельствуют о наличии взаимосвязи между показателями микротвердости стоматологических композиционных материалов и типом источника полимеризации. Устройства фотодиодного и фотодиодного поливолнового типов позволяют получить равномерную полимеризацию лицевой и тыльной поверхностей материала в сравнении с образцами, отверждаемыми фотополимеризаторами галогенного типа. При исследовании микротвердости текучего композиционного материала получены достоверные данные, свидетельствующие о лучшей глубине полимеризации фотодиодным поливолновым устройством. Добровольное анонимное анкетирование позволило выявить тот факт, что более половины опрошенных врачей-стоматологов в своей практике при отверждении композиционных материалов предпочитают использовать фотополимеризаторы галогенного типа.

Ключевые слова: микротвердость, стоматологические композиционные материалы, фотополимеризационные устройства, тип источника полимеризации

MEASUREMENT OF MICROHARDNESS OF LIGHT-CURING COMPOSITE MATERIALS FROM
IDS (GERMANY) DURING POLYMERIZATION WITH VARIOUS TYPES OF DEVICES

S.A. OVCHINNIKOVA, V.N. KUROCHKIN

*Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of
Healthcare of Russia, Partizan Zheleznyak Str., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia, e-mail: narikova@inbox.ru*

Abstract. This paper presents the results of changes in the microhardness of light-curing composite materials from *Superior Dental Materials* (*IDS* trademark) (Germany) depending on the polymerization of halogen, photodiode, and photodiode poly-wave types. **Materials and methods.** As part of this study, we obtained various values of the Vickers microhardness index for samples of light-cured composite materials. Polymerization of samples was performed in accordance with the manufacturer's instructions. As part of the study, we also conducted a voluntary anonymous survey on the preference for using different types of photopolymerizers. **Results and discussions.** The obtained results indicate that there is a relationship between the microhardness of dental composite materials and the type of polymerization source. Devices of photodiode and photodiode polywave types allow obtaining uniform polymerization of the front and back surfaces of the material in comparison with samples that are cured by halogen-type photopolymerizers. When studying the microhardness of a fluid composite material, reliable data were obtained indicating the best polymerization depth by a photodiode polywave device. A voluntary anonymous survey revealed the fact that more than half of the surveyed dentists in their practice prefer to use halogen-type photopolymerizers when curing composite materials. **Conclusion.** Our research confirms the need to inform practicing dentists about the quality of polymerization of dental materials, compliance with polymerization protocols, and the choice of dental photopolymerization devices that achieve acceptable results of microhardness of fillings and, as a result, ensure long-term "survival" of restorations. In our opinion, the study of this issue concerns the safety of the patient's health, since the completeness of polymerization concerns many researchers from the point of view of the biocompatibility of modern materials and technologies.

Keywords: microhardness of dental composite materials, photopolymerization devices, type of polymerization source

Актуальность. В стоматологическом материаловедении большое место занимают исследования, касающиеся качества полимеризации стоматологических материалов при использовании *стоматологических фотополимеризационных устройств* (СФУ) различного типа [1, 3]; влияния времени экспозиции на полноту полимеризации светоотверждаемых композиционных материалов [2]; влияния различных красителей на стабильность цвета, шероховатость поверхности и микротвердость стоматологических материалов основе композитных смол, толщины слоев композиционного материала и времени полимеризации, при которых достигаются приемлемые результаты микротвердости пломб [5], влияния протоколов светоотверждения на современные полимерные композитные материалы, а также использования различных стратегий нанесения покрытий, ингибирующего воздух [4].

Исходя из вышеизложенного, **целью исследования** явилось сравнение изменений микротвердости светоотверждаемых композиционных материалов в зависимости от полимеризации устройствами галогенного, фотодиодного и фотодиодного поливолнового типов.

Материалы и методы исследования. Нами был исследован показатель микротвердости по Виккерсу (H_V) образцов светоотверждаемых композиционных материалов компании *Superior Dental Materials* (товарный знак *IDS*) (Германия):

- *LC Microhybrid* (оттенок A_3) – микрогибридного композиционного материала,
- *LC Nanofill* (оттенок A_3) – нанофильного композиционного материала,
- также в исследование были взяты образцы наногибридного текучего композита *Hi-Flow NANO* (оттенок A_3).

С целью определения микротвердости были изготовлены цилиндрические образцы в виде диска диаметром 5 мм и толщиной 2 мм.

Образцы полимеризовали с помощью СФУ:

- галогенного типа «*Megalux CS*» (*Megadenta*). Перед полимеризацией определяли мощность светового потока, которая составила 630 мВт/см.
- фотодиодного типа – «*Demi*» (*Demetron*),
- фотодиодного поливолнового – «*Bluephase N*» (*Ivoclar-Vivadent*), у которых также определяли мощность светового потока, которая составила 1060 мВт/см и 1310 мВт/см соответственно.

Полимеризацию образцов проводили в соответствии с инструкцией производителя: в течение 20 секунд с одной стороны через целлулоидную матричную полоску в условиях контакта световода с матрицей.

H_V определяли в десяти точках с *лицевой* (ЛП) и *тыльной поверхностей* (ТП) образца, с помощью микротвердометра ПМТ – 3 М (ЛОМО) с нагрузкой 4,9 Н, через 24 часа после полимеризации. Всего произведено 180 измерений.

Микротвердость по Виккерсу рассчитывали по формуле, учитывая нагрузку, приложенную на испытываемый образец, время приложения нагрузки, форму поверхности испытываемого образца и среднюю длину диагонали полученного отпечатка: $H_V = 0,189 \times F/d^2 \times 1000000$, где H_V – микротвердость по Виккерсу; F – нагрузка на испытываемый образец (Н); d – средняя длина диагонали отпечатка индентора (мкм).

Также в рамках исследования нами было проведено добровольное анонимное анкетирование, по вопросам предпочтения использования врачами-стоматологами СФУ различного типа в своей клинической практике. В опросе приняли участие 81 врач-стоматолог, практикующие на территории Красноярского края, республик Хакассия и Тыва.

Обработка полученных данных проведена с использованием программы статистического анализа «*PASW Statistic 19.0 для Windows*» с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Обработка вариационных рядов включала подсчет значений средних арифметических величин (M). Основываясь на равенстве дисперсий, достоверности различий определяли по критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Исследованием установлено влияние типа источника полимеризации на изменение H_V как на лицевой, так и на тыльной поверхностях всех образцов светоотверждаемых материалов.

Так исследование H_V образцов микрогибридного светоотверждаемого композита *LC Microgibrid* показало, что выше значения микротвердости были получены при полимеризации данной группы материалов полимеризатором галогенного типа. Следует отметить, что значения H_V лицевой поверхности и тыльной поверхностей данных образцов значительно отличались: на лицевой поверхности они были выше, чем на тыльной. Показатель H_V изменялся от $65,32 \pm 3,13$ до $56,91 \pm 5,13$ соответственно.

Полимеризация устройствами фотодиодного и фотодиодного поливолнового типов давала более равномерные значения показателя H_V как на лицевой, так и на тыльной поверхностях образцов материала. Показатели H_V при полимеризации фотодиодным поливолновым устройством были выше, в сравнении со значениями, полученными при полимеризации фотодиодным устройством: $55,67 \pm 5,56$ на лицевой

и $52,30 \pm 1,19$ на тыльных поверхностях материала, полимеризованного фотодиодным поливолновым устройством и $42,37 \pm 6,78$ и $43,66 \pm 13,22$ фотодиодным полимеризатором (рис. 1).

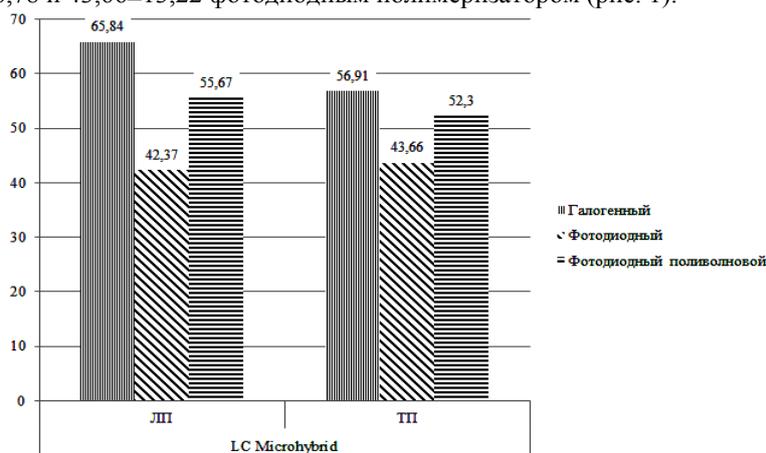


Рис. 1. Показатели H_V светоотверждаемого микрогибридного композиционного материала LC Microhybrid фотополимеризаторами различного типа

При полимеризации лицевой поверхности светоотверждаемого нанофильного материала LC Nanofill показатель H_V не имел достоверных различий в зависимости от полимеризации устройством галогенного или фотодиодного поливолнового типа ($p=0,2$). Нами были получены практически равные значения микротвердости, которые составили: $60,21 \pm 4,38$ при полимеризации галогенным и $57,74 \pm 3,70$ фотодиодным поливолновым полимеризатором соответственно.

Полученные значения микротвердости лицевой поверхности материала, отверждаемого фотодиодным устройством были несколько ниже в сравнении с вышеуказанными устройствами, и составили $45,91 \pm 0,58$, но также имели высокие значения.

Анализ полученных значений микротвердости тыльной поверхности позволил выявить тот факт, что полимеризация устройствами фотодиодного и фотодиодного поливолнового типов дает соизмеримо высокие значения микротвердости, как и при отверждении лицевой поверхности материала. При сравнении микротвердости тыльной и лицевой поверхностей образцов, полимеризуемых данными устройствами не были обнаружены достоверные различия в значении H_V : полимеризация фотодиодным ($p=0,466$); фотодиодным поливолновым устройством – ($p=0,438$).

При полимеризации образца материала LC Nanofill устройством галогенного типа показатели H_V лицевой поверхности и тыльной поверхностей имели достоверные различия ($p=0,0005$) и составили $60,21 \pm 4,38$ и $48,87 \pm 4,38$ (рис. 2).

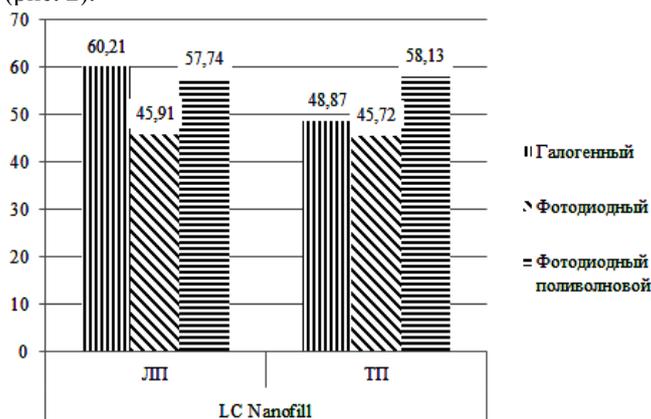


Рис. 2. Показатели H_V светоотверждаемого нанофильного композиционного материала LC Nanofill фотополимеризаторами различного типа

При исследовании микротвердости текучего композита HiFlow NANO, нами были получены достоверные данные, свидетельствующие о лучшей глубине полимеризации фотодиодным поливолновым устройством «Bluephase N». Показатели H_V лицевой поверхности и тыльной сторон образца материала, полимеризованного данным фотополимеризатором были более высокими в отличие от показателей образцов, полимеризованных галогеновым и фотодиодным полимеризаторами (рис. 3).

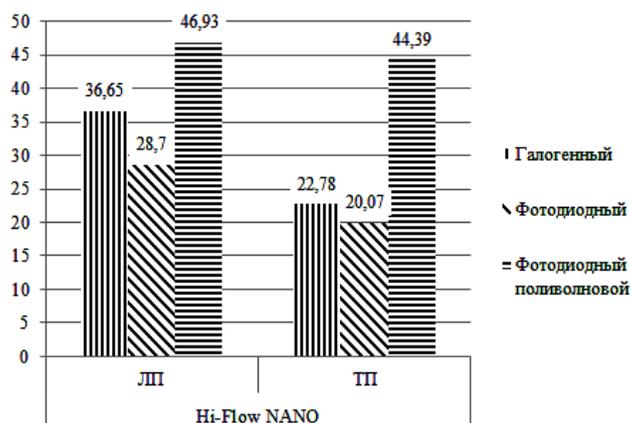


Рис. 3. Показатели H_V светоотверждаемого текучего композиционного материала *HiFlow NANO* фотополимеризаторами различного типа

Так, показатель H_V при полимеризации фотодиодным поливолновым устройством составлял $46,93 \pm 12,18$ на лицевой и $44,39 \pm 16,48$ на тыльной поверхностях образца. Данные значения микротвердости сравнимы со значениями отверждения светоотверждаемого нанофильного композиционного материала *LC Nanofill* и светоотверждаемого микрогибридного композиционного материала *LC Microgibrid* фотополимеризаторами диодного типа.

Следует отметить, что невысокие значения микротвердости, полученные при исследовании образцов текучего композиционного материала могут быть связаны с низким процентом наполнения текучего композита неорганическим наполнителем.

В рамках исследования нами также было проведено добровольное анонимное анкетирование врачей-стоматологов, использующих в своей практике композиционные пломбирочные материалы, которые предусматривают ведение протоколов полимеризации. Одним из вопросов анкетирования был «Тип фотополимеризатора, который Вы используете в работе?» (рис. 4).

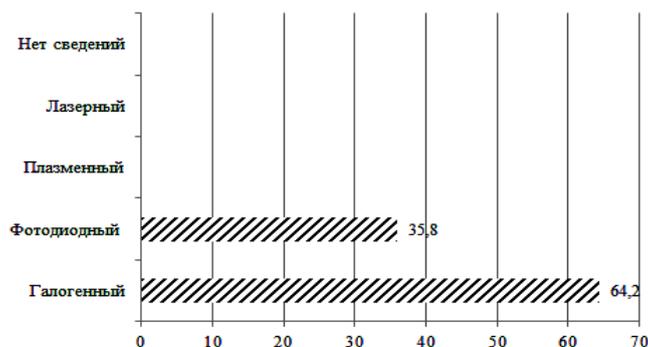


Рис. 4. Результаты анкетирования по вопросу предпочтений в использовании фотополимеризационных устройств (%)

Из рис. 4 видно, что более половины опрошенных в своей работе используют СФУ галогенного типа – (64,2%), а 35,8% респондентов применяют при полимеризации композиционных материалов устройства фотодиодного типа без уточнения марки и производителя.

Выводы:

1. Устройства фотодиодного и фотодиодного поливолнового типов позволяют получить равномерную полимеризацию лицевой и тыльной поверхностей материала в сравнении с образцами, отверждаемыми фотополимеризаторами галогенного типа. При исследовании микротвердости тыльной и лицевой поверхностей образцов, полимеризуемых данными устройствами не были обнаружены достоверные различия в значении H_V : полимеризация фотодиодным ($p=0,466$); фотодиодным поливолновым устройством – ($p=0,438$).

2. При исследовании микротвердости текучего композита *HiFlow NANO* получены достоверные данные, свидетельствующие о лучшей глубине полимеризации фотодиодным поливолновым устройством.

вом «Bluephase N»: значения H_V составили $46,93 \pm 12,18$ на лицевой и $44,39 \pm 16,48$ – на тыльной поверхности образца.

3. Анализ анкет респондентов показал, что более половины врачей-стоматологов (64,2%) в своей практике предпочитают фотополимеризаторы галогенного типа.

Заключение. Проведенное нами исследование подтверждает необходимость информирования практикующих врачей-стоматологов по вопросам качества полимеризации стоматологических материалов, соблюдения протоколов полимеризации, выбор стоматологических фотополимеризационных устройств, при которых достигаются приемлемые результаты микротвердости пломб и, как следствие, обеспечивается долговременная «выживаемость» реставраций.

На наш взгляд изучение данного вопроса касается безопасности здоровья пациента, так как полнота полимеризации волнует многих исследователей с точки зрения биосовместимости современных материалов и технологий.

Литература

1. Нарыкова С.А., Алямовский В.В. Сравнение микротвердости светоотверждаемого композита при различных протоколах полимеризации. Сибирский стоматологический форум. Инновационные подходы к образованию, науке и практике в стоматологии: Тр. X Всерос. науч.-практ. конф., 16-18 марта 2016 г. Красноярск: Знак, 2016. С. 112.

2. Нарыкова С.А., Алямовский В.В., Дуж А.Н. Характеристика показателей микротвердости светоотверждаемого композита при различных протоколах полимеризации // Сибирское медицинское обозрение. 2015. №4. С. 39–42.

3. de A Souza M.B., Briso A.L., de Oliveira-Reis B., Dos Santos P.H., Fagundes T.C. Influence of light-curing units on surface microhardness and color change of composite resins after challenge // J. Contemp. Dent. Pract. 2019. №20(2). P. 204–210.

4. Marigo L., Nocca G., Fiorenzano G., Callà C., Castagnola R., Cordaro M, Paolone G, Sauro S. Influences of different air-inhibition Coatings on monomer release, microhardness, and color Stability of two composite materials // Biomed. Res. Int. 2019. №4240264. DOI: 10.1155/2019/4240264.

5. Sartori N., Knezevic A., Peruchi L.D., Phark J.H., Duarte S.Jr. Effects of light attenuation through dental tissues on cure depth of composite resins // Acta Stomato.l Croat. 2019. № 53(2). P. 95–105. DOI: 10.15644/asc53/2/1.

References

1. Narykova SA, Aljamovskij VV. Sravnenie mikrotverdsti svetootverzhdaemogo kompozita pri razlichnyh protokolah polimerizacii [comparison of microhardness of light-cured composite under different polymerization protocols]. Sibirskij stomatologicheskij forum. Innovacionnye podhody k obrazovaniju, nauke i praktike v stomatologii: Tr. H Vseros. nauch.-prakt. konf., 16-18 marta 2016 g. Krasnojarsk: Znak; 2016. Russian.

2. Narykova SA, Aljamovskij VV, Duzh AN. Harakteristika pokazatelej mikrotverdsti sve-tootverzhdaemogo kompozita pri razlichnyh protokolah polimerizacii [characteristics of microhardness indicators of a newly cured composite under various polymerization]. Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2015;4:39-42. Russian.

3. de A Souza MB, Briso AL, de Oliveira-Reis B, Dos Santos PH, Fagundes TC. Influence of light-curing units on surface microhardness and color change of composite resins after challenge. J. Contemp. Dent. Pract. 2019;20(2):204-10.

4. Marigo L, Nocca G, Fiorenzano G, Callà C, Castagnola R, Cordaro M, Paolone G, Sauro S. Influences of different air-inhibition Coatings on monomer release, microhardness, and color Stability of two composite materials. Biomed. Res. Int. 2019;4240264. DOI: 10.1155/2019/4240264.

5. Sartori N, Knezevic A, Peruchi LD, Phark JH, Duarte SJr. Effects of light attenuation through dental tissues on cure depth of composite resins. Acta Stomato.l Croat. 2019;53(2):95-105. DOI: 10.15644/asc53/2/1.

Библиографическая ссылка:

Овчинникова С.А., Курочкин В.Н. Измерение микротвердости светоотверждаемых композитных материалов компании IDS (Германия) при полимеризации устройствами различного типа // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-13.pdf> (дата обращения: 16.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16682*

Bibliographic reference:

Ovchinnikova SA, Kurochkin VN. Izmerenie mikrotverdsti svetootverzhdaemyh kompozitnyh materialov kompanii IDS (Germanija) pri polimerizacii ustrojstvami razlichnogo tipa [Measurement of microhardness of light-curing composite materials from IDS (Germany) during polymerization with various types of devices]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Oct 16];5 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-13.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16682

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

ЗАВИСИМОСТЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ ОТ ИХ СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКОГО ПОЛОЖЕНИЯ

А.С. КУЛАКОВА*, И.А. ФИЛИНА**, С.С. НИКИШИНА***

* ГАУЗ «Брянская областная больница №1»,
проспект Станке Димитрова, д. 86, г. Брянск, 241033, Россия, e-mail: Kulakovaas@mail.ru
** ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет, им. И.С. Тургенева»,
ул. Октябрьская, д. 25, г. Орёл, 302028, Россия, e-mail: iafilina@yandex.ru
*** БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница»,
бульвар Победы, д. 10, г. Орёл, 302028, Россия, e-mail: sveta.s.92@mail.ru

Аннотация. Цель исследования – анализ влияния социально-демографического положения пациентов с метаболическими нарушениями на их качество жизни. **Материалы и методы исследования.** В исследовании принимало участие 65 пациентов с избыточным весом. Среди исследуемых ожирение 1 степени имели 36 (55,4 %); 2 степени – 23 (35,4%); 3 степени – 6 (9,2%) респондентов. Средний возраст составлял 40±20 лет. Оценка показателей качества жизни проводилась с помощью опросника SF-36. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что лица старшей возрастной категории имели более низкие показатели физического (35,54 vs 45,27, $p < 0,00001$) и психологического (39,37 vs 47,25, $p = 0,0005$) компонентов здоровья. Выявлено, что у женщин физический (36,83 vs 48,94, $p < 0,00001$) и психологический (42,13 vs 46,44, $p = 0,055$) компоненты имели более низкое значение, чем у мужчин. Установлено, что более высокий суммарный физический (37,61 vs 42,00, $p = 0,038$) и психологический компоненты (37,26 vs 46,75, $p < 0,00001$) имели лица с высшим образованием. **Выводы.** Результаты исследования показали, что среди пациентов с ожирением более низкие показатели качества жизни по всем шкалам опросника SF-36 имели лица старше 45 лет, женщины и менее образованные субъекты.

Ключевые слова: метаболические нарушения, качество жизни, физический и психологический компоненты.

DEPENDENCE OF LIFE QUALITY OF PATIENTS WITH OBESITY FROM THEIR SOCIO-DEMOGRAPHIC POSITION

A.S. KULAKOVA*, I.A. FILINA**, S.S. NIKISHINA***

* SAHI "Bryansk Regional Hospital No. 1", Stanko Dimitrov Avenue, 86, Bryansk, 241033, Russia,
e-mail: Kulakovaas@mail.ru

** FSBEI of HE "Oryol State University named after I.S. Turgenev",
Oktjabrskaya street, 25, Orel, 302028, Russia, email: iafilina@yandex.ru

*** BHF of Oryol region "Oryol Regional Clinical Hospital", Victory boulevard, 10, Orel, 302028, Russia,
e-mail: sveta.s.92@mail.ru

Abstract. The research purpose is to analyze the influence of the socio-demographic position of patients with metabolic disorders on their quality of life. **Materials and methods.** The study involved 65 overweight patients. Among the studied patients, 36 (55.4%) had obesity of the 1st degree; 2 degrees – 23 (35.4%); 3 degrees - 6 (9.2%) of respondents. The average age was 40 ± 20 years. Evaluation of quality of life was carried out using the SF-36 questionnaire. **Results.** It was found that the older age group had lower indicators of physical (35.54 vs 45.27, $p < 0.00001$) and psychological (39.37 vs 47.25, $p = 0.0005$) health components. It was found that in women, the physical (36.83 vs 48.94, $p < 0.00001$) and psychological (42.13 vs 46.44, $p = 0.055$) components had a lower value than in men. It was found that persons with higher education had higher total physical (37.61 vs 42.00, $p = 0.038$) and psychological components (37.26 vs 46.75, $p < 0.00001$). **Conclusions.** The results of the study showed that among obese patients, people over 45 years of age, women and less educated subjects had lower quality of life indicators on all scales of the SF-36 questionnaire.

Keywords: metabolic disorders, quality of life, physical and psychological components.

Введение. Основная причина избыточного веса и ожирения – нарушение энергетического баланса между потребляемыми и расходуемыми калориями. Рацион питания современных людей содержит много высококалорийных продуктов с повышенным содержанием жира и сахара, а образ жизни характеризуется гипокинезией [1, 2, 6].

Для многих хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, поражения опорно-двигательного аппарата и другие, ожирение является ключевым фактором риска. Люди с ожирением менее склонны к занятости, чем люди с нормальным весом. Они не так продуктивны на работе и зарабатывают примерно на 10% меньше, чем люди, не страдающие ожирением [3, 7-9, 11].

Жировая ткань представляет собой сложный эндокринный орган. Она продуцирует адипокины, играющие важную роль в метаболизме, воспалении, а также системном воздействии на другие органы. Увеличение висцеральной жировой ткани сопровождается притоком иммунных клеток. Согласно работам некоторых авторов установлено, что висцеральные тучные клетки у пациентов с ожирением продуцируют большое количество провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6). Исследования учёных показывают, что моноциты, макрофаги, дендритные, лимфоидные клетки могут играть роль в воспалительном процессе, связанном с ожирением. Из-за наличия такого спектра иммунных клеток некоторые исследователи рассматривают жировую ткань как лимфоидный орган, где одновременно могут проходить физиологические и патологические иммунные процессы [4, 5, 11].

Цель исследования – анализ влияния социально-демографического положения пациентов с метаболическими нарушениями на их качество жизни.

Материалы и методы исследования. Для выявления влияния социально-демографического положения пациентов с метаболическими нарушениями на качество жизни было проведено анкетирование. В исследовании принимало участие 137 респондентов, средний возраст которых составлял 40 ± 20 лет.

Критериями включения служили лица не моложе 18 и старше 65 лет.

Критериями исключения из проводимого исследования служили: сопутствующие соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации, наличие на момент исследования острых респираторных инфекций, отказ больного от проводимого исследования. Из анкетированных у 65 лиц выявлен избыточный вес. Ожирение первой степени имели 36 человек (55,4 %); второй степени 23 (35,4%); ожирение третьей степени 6 (9,2 %) респондентов. Среди исследуемых с метаболическим синдромом было проведено когортное рандомизированное исследование.

Оценка показателей качества жизни проводилась с помощью опросника *SF-36* [10]. В опроснике имеются шкалы, которые определяют: *Physical Functioning – PF* (физическую активность или физическое функционирование); *Role-Physical Functioning – RP* (физические проблемы в ограничении деятельности или физическое ролевое функционирование); *Bodily pain – BP* (физическую боль); *General Health – GH* (общее восприятие состояния здоровья); *Vitality – VT* (жизнеспособность или жизненную активность); *Social Functioning – SF* (социальную активность или социальное функционирование); *Role-Emotional – RE* (эмоциональные проблемы в ограничении деятельности или психологическое ролевое функционирование); *Mental Health – MH* (психическое здоровье). В исследовании были использованы статистические показатели: *M* – средняя арифметическая; *m* – средняя ошибка средней арифметической; *t* – критерий Стьюдента; *df* = 63 (число степеней свободы); *p-value* – достигнутый уровень статистической значимости. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Ответы на вопросы выражались в баллах от 0 до 100. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с применением прикладных программ для ЭВМ *Microsoft® Office® (Excel®, Access®)*.

Результаты и их обсуждение. Проведено исследование в плане влияния социально-демографического положения пациентов с метаболическими нарушениями на их качество жизни. В исследовании принимали участие лица разных возрастных категорий, 33 (50,8%) человека в возрасте от 18 до 45 лет и 32 (49,2%) старше 45 лет (табл. 1).

Установлено, что лица старшей возрастной категории имели более низкие показатели физического компонента здоровья (35,54 vs 45,27), $p < 0,00001$. В результате опроса установлено, что респондентам с ожирением от 45 лет и старше гораздо труднее выполнять повседневные физические нагрузки, чем более молодым лицам. Выявлено, что лица старше 45 лет в отношении физической составляющей имели более низкие показатели по все шкалам анкеты *SF-36* (табл. 1).

В отношении психологического компонента также лица старшей возрастной категории имели более низкие показатели (39,37 vs 47,25), $p = 0,0005$, в то же время в плане социального функционирования *SF* (66,07 vs 74,15, $p = 0,1127$) и психического здоровья *MH* (52,38 vs 60,6, $p = 0,065$) различия незначительны (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели физического и психологического компонентов здоровья
 в зависимости от возраста**

Статистические показатели	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
старше 45 лет								
<i>M</i>	36,19	19,05	56,52	34,24	46,90	66,07	31,75	52,38
<i>m</i>	3,72	5,84	4,08	2,75	3,53	3,87	8,33	3,59
18-45 лет								
<i>M</i>	66,70	59,94	68,63	49,18	56,48	74,15	55,30	60,60
<i>m</i>	3,32	5,19	3,00	2,66	3,02	3,20	5,86	2,50
<i>t</i>	6,12	5,23	2,39	3,9	3,9	1,61	2,31	1,88
<i>p</i>	<0,0001	0,000002	0,0198	0,00024	0,00024	0,1127	0,024	0,065

В исследовании принимали участие 19 (29,2%) мужчин и 46 (70,8%) женщин. Установлено, что у женщин физический компонент имел более низкое значение, чем у мужчин (36,83 vs 48,94 $p<0,00001$). Выявлено, что лица женского пола в отношении физической составляющей имели более низкие показатели по все шкалам анкеты SF-36 (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели физического и психологического компонентов здоровья
 в зависимости от пола**

Статистические показатели	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
лица женского пола								
<i>M</i>	46,22	31,46	59,22	37,50	49,27	65,85	41,46	52,49
<i>m</i>	3,47	5,1	2,79	2,03	2,75	3,02	5,84	2,64
лица мужского пола								
<i>M</i>	75,0	71,35	74,11	56,83	59,38	81,25	59,72	64,58
<i>m</i>	3,75	6,31	4,29	3,64	3,8	3,84	8,45	2,51
<i>t</i>	5,63	4,92	2,91	4,64	2,16	3,15	1,78	3,32
<i>p</i>	<0,0001	<0,0001	0,005	<0,0001	0,035	0,0025	0,08	0,0015

В ходе исследования установлено, что психологический компонент здоровья также ниже у женщин, чем у мужчин, но не значительно (42,13 vs 46,44, $p=0,055$). В принципе, все составляющие психологического компонента ниже у женщин, чем у мужчин, кроме эмоциональных проблем в ограничении деятельности RE (41,46 vs 59,72, $p=0,08$), где различия статистически не значимы (таблица 2). Было выявлено, что полные женщины физически и социально менее активны, чем лица противоположного пола.

В исследовании принимали участие респонденты с высшим профессиональным образованием (42), что составило 64,6%, и с общим средним или средним профессиональным образованием (23), что составило 35,4%. Выявлено, что лица с высшим образованием имели более высокий суммарный физический компонент (37,61 vs 42,00, $p=0,038$), а также психологический компонент (37,26 vs 46,75, $p<0,00001$). Все составляющие физического и психологического компонентов здоровья статистически значимы (табл. 3). При опросе было установлено, что лица с ожирением, не имеющие высшего профессионального образования, чувствуют себя социально незащищенными, они боятся потерять работу, у них нет стимула к карьерному росту. Респонденты с низким образованием меньше занимаются спортом, физкультурой, фитнесом, мотивируя тем, что им не хватает средств.

В ходе исследования установлено, что показатели физического ролевого функционирования (RP), физической активности (PF), общего восприятия здоровья (GH) гораздо ниже у лиц старшего возраста и представителей женского пола, $p<0,0002$. Проблемы с физической болью (BP) имели более лица женского пола, чем мужского (59,2 vs 74,11, $p=0,005$). Выявлено, что у лиц с метаболическим синдромом в возрасте от 18 до 45 лет жизнеспособность (VT) гораздо выше, чем у лиц старшего возраста (46,90 vs 56,48, $p=0,00024$), а социальная активность (SF) выше у мужчин, чем у женщин (65,85 vs 81,25, $p=0,0025$). Установлено, что с психическим здоровьем (MH) имеют гораздо меньше проблем мужчины, чем женщины (52,49 vs 64,58, $p=0,0015$) и лица с высшим профессиональным образованием (46,26 vs 63,86, $p<0,0001$). В отношении психологического ролевого функционирования (RE) лица с высшим образованием также имеют преимущества (24,64 vs 58,73, $p=0,0004$).

**Показатели физического и психологического компонентов здоровья
 в зависимости от образования**

Статистические показатели	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
лица, имеющие общее среднее и среднее профессиональное образование								
<i>M</i>	46,30	33,70	56,35	38,52	42,83	60,87	24,64	46,26
<i>m</i>	4,86	7,97	3,74	3,08	3,93	3,62	7,18	3,50
лица, имеющие высшее образование								
<i>M</i>	62,62	53,70	69,30	47,62	58,57	76,79	58,73	63,86
<i>m</i>	3,75	5,61	3,10	2,82	2,50	3,05	5,70	2,01
<i>t</i>	2,66	2,05	2,67	2,18	3,38	3,36	3,72	4,36
<i>p</i>	0,01	0,044	0,01	0,033	0,001	0,001	0,0004	<0,0001

Выводы. Результаты исследования показали, что среди пациентов с ожирением более низкие показатели качества жизни по всем шкалам опросника SF-36 имели лица старше 45 лет, женщины и менее образованные субъекты.

Установлено, что лица старшей возрастной категории имели более низкие показатели физического (35,54 vs 45,27, $p < 0,00001$) и психологического (39,37 vs 47,25, $p = 0,0005$) компонентов здоровья.

Выявлено, что у женщин физический (36,83 vs 48,94, $p < 0,00001$) и психологический (42,13 vs 46,44, $p = 0,055$) компоненты имели более низкое значение, чем у мужчин.

Установлено, что более высокий суммарный физический (37,61 vs 42,00, $p = 0,038$) и психологический (37,26 vs 46,75, $p < 0,00001$) компоненты имели лица с высшим образованием.

Проведённое исследование качества жизни пациентов с метаболическими нарушениями может иметь большое значение в целенаправленном планировании психологических мероприятий с данной категорией больных.

Литература

1. Börgeson E. AICAR ameliorates high-fat diet-associated pathophysiology in mouse and ex vivo models, independent of adiponectin // *Diabetologia*. 2017. №60. P. 729–739.
2. Dixon J.B. Obesity paradox misunderstands the biology of optimal weight throughout the life cycle // *J. Obes.* 2015. №39(1). P. 82–84.
3. Colombo F. We must tackle the growing burden of obesity Head // Health Division, OECD Directorate for Employment, Labour and Social Affairs. 2017. URL: <http://oecdinsights.org/2017/05/18/we-must-tackle-the-growing-burden-of-obesity/>
4. Ghigliotti G. Adipose Tissue Immune Response: Novel Triggers and Consequences for Chronic Inflammatory Conditions // *Inflammation*. 2014. Vol. 37, №4. P. 1337–1353.
5. Hirai S. Involvement of mast cells in adipose tissue fibrosis // *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2014. № 306(3). P. 247–255.
6. Jensen M. Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 63, № 25. P. 2985–3023.
7. Jonathan M. Immune Regulation in Obesity-Associated Adipose Inflammation // *The Journal of Immunology*. 2013. №191 (2). P. 527–532.
8. Kredel Lea I. Adipose-Tissue and Intestinal Inflammation - Visceral Obesity and Creeping Fat // *Front Immunol*. 2014. №5. P. 462.
9. Kurashima Y. New era for mucosal mast cells: their roles in inflammation, allergic immune responses and adjuvant development // *Experimental and Molecular Medicine*. 2014. №46. P. 83.
10. Ware J.E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass, 1994.
11. Wong E. The role of obesity duration on the association between obesity and risk of physical disability // *Obesity*. 2015. Vol. 23, № 2. P. 443–447.

References

1. Börgeson E. AICAR ameliorates high-fat diet-associated pathophysiology in mouse and ex vivo models, independent of adiponectin. *Diabetologia*. 2017;60:729-39.
2. Dixon JB. Obesity paradox misunderstands the biology of optimal weight throughout the life cycle. *J. Obes.* 2015;39(1):82-4.

3. Colombo F. We must tackle the growing burden of obesity Head. Health Division, OECD Directorate for Employment, Labour and Social Affairs. 2017. Available from: <http://oecdinsights.org/2017/05/18/we-must-tackle-the-growing-burden-of-obesity/>

4. Ghigliotti G. Adipose Tissue Immune Response: Novel Triggers and Consequences for Chronic Inflammatory Conditions. *Inflammation*. 2014;37(4):1337-53.

5. Hirai S. Involvement of mast cells in adipose tissue fibrosis. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2014;306(3):247-55.

6. Jensen M. Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25):2985-3023.

7. Jonathan M. Immune Regulation in Obesity-Associated Adipose Inflammation. *The Journal of Immunology*. 2013;191(2):527-32.

8. Kredel Lea I. Adipose-Tissue and Intestinal Inflammation - Visceral Obesity and Creeping Fat. *Front Immunol*. 2014;5:462.

9. Kurashima Y. New era for mucosal mast cells: their roles in inflammation, allergic immune re-sponses and adjuvant development. *Experimental and Molecular Medicine*. 2014;46:83.

10. Ware JE. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass; 1994.

11. Wong E. The role of obesity duration on the association between obesity and risk of physical disability. *Obesity*. 2015;23(2):443-7.

Библиографическая ссылка:

Кулакова А.С., Филина И.А., Никишина С.С. Зависимость качества жизни пациентов с ожирением от их социально-демографического положения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-14. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-14.pdf> (дата обращения: 20.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16695*

Bibliographic reference:

Kulakova AS, Filina IA, Nikishina SS. Zavisimost' kachestva zhizni pacientov s ozhireniem ot ih social'no-demograficheskogo polozhenija [Dependence of life quality of patients with obesity from their socio-demographic position]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2020 [cited 2020 Oct 20];5 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-14.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16695

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

К ПАТОГЕНЕЗУ ОЖИРЕНИЯ И ОБОСНОВАНИЮ ЕГО
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ
(обзор литературы)

А.А. ХАДАРЦЕВ, С.В. ТОКАРЕВА, Д.А. КОНСТАНТИНОВА

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. Введение. Большое количество зарегистрированных к 2020 г. случаев ожирения взрослых и детей (порядка 2 млрд. взрослых, более 380 млн. детей и подростков) – обуславливают необходимость сведения результатов многочисленных исследований в одну из баз данных, дающих возможность уточнять симптоматику и методы лечения на основе использования данных по патогенезу ожирения. **Цель исследования** – представить врачебной аудитории отдельные результаты разрозненных исследований патогенеза ожирения **Материалы и методы исследования.** Анализ значимых публикаций в *elibrary* и *PubMed*. **Результаты и их обсуждение.** Подчеркнута значимость белкового адипокина лептина, кодируемого геном ожирения и его рецептора, кодируемого геном диабета. Установлена циркадность его функционирования и сопряженность с мелатонином, действием васпина, химерина, *TNF α* в жировой ткани брыжейки тонкого кишечника – у больных абдоминальным ожирением. Отмечена значимость изучения неалкогольной жировой болезни печени, патогенетически связанной с ожирением и инсулинорезистентностью. Определена роль кишечной микробиоты и желчных кислот в ее патогенезе. Показана роль недостаточности витамина *D* в генезе ожирения. Показана значимость немедикаментозных способов коррекции пищевых предпочтений способами транскраниальной электростимуляции и магнитостимуляции отдельных участков головного мозга, проведено их сравнение. **Заключение.** Показана целесообразность дальнейшего изучения интимных механизмов ожирения и представление обобщенной информации о них врачебному сообществу для отработки безопасных и эффективных методов профилактики и лечения.

Ключевые слова: лептин, васпин, химерин, грелин, ожирение, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени, витамин *D*, транскраниальная электростимуляция и магнитостимуляция, сахарный диабет 2 типа.

ON THE PATHOGENESIS OF OBESITY AND THE JUSTIFICATION
OF ITS NON-DRUG CORRECTION
(literature review)

A.A. KHADARTSEV, S.V. TOKAREVA, D.A. KONSTANTINOVA

FSBEI HE "Tula State University", Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. Introduction. A large number of cases of obesity in adults and children registered by 2020 (about 2 billion adults, more than 380 million children and adolescents) - necessitate the collection of the results of numerous studies into one of the databases to clarify the symptoms and treatment methods based on the use of data on the pathogenesis of obesity. **The research purpose** is to present to the medical audience the individual results of disparate studies of the pathogenesis of obesity. **Materials and research methods.** Analysis of significant publications in *elibrary* and *PubMed* was carried out. **Results and its discussion.** The studies highlight the importance of the adipokine protein leptin, encoded by the obesity gene and its receptor, encoded by the diabetes gene. The works established the circadian nature of its functioning and conjugation with melatonin, the action of vaspin, chimerine, *TNF α* in the adipose tissue of the mesentery of the small intestine - in patients with abdominal obesity. The importance of studying non-alcoholic fatty liver disease pathogenetically associated with obesity and insulin resistance is noted. Researchers note the importance of studying non-alcoholic fatty liver disease, pathogenetically associated with obesity and insulin resistance. The works have identified and shown the role of the intestinal microbiota and bile acids in its pathogenesis, as well as the role of vitamin *D* deficiency in the genesis of obesity. The significance of non-drug methods of correcting food preferences by means of transcranial electrostimulation and magnetostimulation of individual parts of the brain is shown, and they are compared. **Conclusion.** The authors demonstrate the feasibility of further studying the intimate mechanisms of obesity and providing generalized information about them to the medical community to develop safe and effective methods of prevention and treatment.

Keywords: leptin, vaspin, chimerin, ghrelin, obesity, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease, vitamin *D*, transcranial electrical stimulation and magnetostimulation, type 2 diabetes mellitus

В обзоре [21] – по данным *Всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ), к 2020 г. зарегистрировано около 2 млрд. взрослых, 340 млн. детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет и 41 млн. детей до 5 лет, имеющих ожирение той или иной степени. В Российской Федерации зафиксирован рост ожирения на 100 тыс. детского населения (в возрасте от 15 до 17 лет) с 2005 по 2018 г. в 2,6 раза (с 289,2 до 762,9) [16, 22]. Увеличение нарушений жирового обмена определяется эволюционным процессом, модифицирующим причины и последствия ожирения. Главными факторами при этом являются наследственность, социально-биологический алиментарный гедонизм, воздействие внешней среды и гиподинамия [17].

Метаболизм *лептина* существенно влияет на протективный эффект, замедляя, или ускоряя развитие осложнений при ожирении. Гиперлептинемия в сочетании с резистентностью к *лептину*, предположительно, обеспечивает нарушение целостности эндотелия сосудов и способствует фиброзу печени [13, 18]. При ожирении в детстве – после 50-55 лет в 100% случаев возникает *стеатоз* печени, обеспечивая обменные нарушения, патологию сердечно-сосудистой системы и рост смертности [11]. Белковый адипокин – *лептин* продуцируется, главным образом, подкожно-жировой клетчаткой, кодируется двумя генами. При этом за лептин отвечает ген ожирения (*ob*-ген), а за рецепторный аппарат лептина в органах-мишенях – ген диабета (*db*-ген). Лептин регулирует энергетический и жировой обмен, при этом баланс осуществляется через влияние лептина на пищевое поведение и жировые депо, инициирует пубертат и поддерживает фертильность. Аппетит регулируется воздействием на аркуатное, вентромедиальное и латеральные ядра гипоталамуса, уменьшая пищевое влечение и, за счет липолиза, увеличивая теплопродукцию [1, 23, 29]. Различают свободные, или растворимые рецепторы *лептина*, и связанные с мембранами. Они находятся в нейронах гипоталамуса, в адипоцитах жировой ткани, в клетках поджелудочной железы и надпочечниках. При этом *лептин* активирует секрецию адипонектина, воздействует на рецепторы, находящиеся в поджелудочной железе, при этом ингибирует синтез инсулина. Количество продуцируемого лептина зависит от количества и размеров адипоцитов [18, 30]. Секреция *лептина* соответствует циркадным биоритмам в течение суток, при максимальном выбросе с 0 часов до 4 часов ночи, и минимальном уровне – с 8 до 12 часов. Суточная секреция *лептина* связывается с ритмом секреции мелатонина. При дисфункции циркадного ритма мелатонина наступает тепловой дисбаланс и нарушение секреции лептина [24].

В исследовании [2] изучена активность генов *LEP*, *SERPINA12*, *RARRES2* и *TNF α* , кодирующих *лептин*, *васпин*, *химерин*, *TNF α* в жировой ткани брыжейки тонкого кишечника – у больных абдоминальным ожирением. Обнаружены изменения сывроточного/плазменного содержания медиаторов, коррелирующие с их продукцией в жировой ткани брыжейки тонкой кишки. Установлено, что при абдоминальном ожирении без *сахарного диабета 2 типа* (СД 2), даже при нормальном уровне глюкозы, имеется рост плазменных уровней инсулина, *C*-пептида и индекса *НОМА-IR*. На фоне высокого уровня глюкозы при абдоминальном ожирении отмечен рост уровней *васпина*, *лептина* и *TNF α* в плазме/сыворотке крови. Содержание *TNF α* при ожирении в сочетании с СД 2 значительно превышало такие же показатели при ожирении без нарушений углеводного обмена. А изменения плазменного уровня *химерина* при ожирении – зависело от состояния углеводного обмена. Без нарушений углеводного обмена – отмечался рост его уровня, а при СД 2 – значения этого показателя были сопоставимы с контролем. *Химерин* участвует в регуляции экспрессии генов при метаболизме глюкозы, ангиогенезе, в процессах пролиферации и дифференцировки адипоцитов. Установлены положительные связи между плазменным уровнем *химерина* с гликированным гемоглобином при II ст. ожирения в сочетании с СД 2, а также факт ингибирования химерином фосфорилирования *киназа-3-гликогенсинтазы* (*GSK3*), необходимой для синтеза и хранения гликогена, что обуславливает повышение плазменного уровня глюкозы. *Васпин*, по-видимому, объединяет ожирение с метаболическими изменениями [20, 44, 46, 47]. Обсуждается роль *грелина* в патогенезе ожирения [4, 19]. Уровень экспрессии гена *SERPINA12*, кодирующего *васпин*, в жировой ткани брыжейки коррелировал с уровнем экспрессии гена *TNF α* при СД 2 типа. Такие данные соответствуют провоспалительному эффекту этого адипокина. При морбидном ожирении уровень экспрессии гена *SERPINA12* был взаимосвязан с индексом *НОМА-IR*. В итоге – определено, что функциональная активность жировой ткани брыжейки тонкого кишечника существенна в патогенезе инсулинорезистентности [3, 5, 14, 26].

В последние годы активно изучается *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП), которая патогенетически связана с ожирением и инсулинорезистентностью [9, 10]. Доказана ключевая роль кишечной микробиоты и желчных кислот в патогенезе НАЖБП. Определена генетическая предрасположенность, обнаружены гены, изменяющие метаболизм липидов и глюкозы в печени и других тканях. Рост заболеваемости НАЖБП и ее тяжесть растет с увеличением степени ожирения. Увеличение жировой ткани обуславливает рост адипоцитокинов (адипокинов), способствующих хроническому воспалению. Ожирение ведет к поступлению в печень *свободных жирных кислот* (СЖК) с развитием ее жировой дистрофии. Одновременно развиваются окислительный стресс и митохондриальная дисфункция, формируется воспалительная реакция, стеатогепатит и фиброз. Основной моделью патогенеза НАЖБП является теория, в которой окислительный стресс играет первичную роль, как исходная точка печеночного и внепеченочного повреждения. Эта модель объединяет метаболическую дисфункцию (из-за взаимодейст-

вия генетических факторов и факторов окружающей среды) с изменениями передачи сигналов между органами и тканями (жировой тканью, поджелудочной железой, кишечника). Стеатоз печени при абдоминальном ожирении связан с хроническим сосудистым воспалением, нарушением фибринолиза, дисфункцией эндотелия. Определена связь между накоплением липидов в печени и инсулинорезистентностью. Накопление в печени липидного метаболита *диацилглицерина (DAG)* способствует активации *протеинкиназы C (PKC)* и резистентности к инсулину в печени. Вызванная *DAG* новая активация *PKC* объясняет развитие резистентности к инсулину. Считалось, что желчные кислоты являются не только сигнальными молекулами для регуляции собственного синтеза, но и поддерживают гомеостаз метаболических процессов глюкозы и липидов. Регуляция осуществляется через желчнокислотноактивированные рецепторы, в том числе ядерные рецепторы [*FXR, NR1H4*], рецепторы витамина *D* [*NR1H3*], рецепторы прегнана *X* [*NR1H2*], и рецепторы, связанные с *G*-белком (*TGR5* и сфингозин-1-фосфатный рецептор 2) [32, 35, 42]. Ранний менархе способствует высокому риску развития НАЖБП в зрелом возрасте. Овариальное старение обуславливает тяжелый стеатоз и НАЖБП с фиброзированием, что наблюдается у женщин в постменопаузе [27].

Подходы к лечению ожирения основываются на патогенетических особенностях его развития. Коррекция центральных механизмов различными немедикаментозными способами – перспективна в борьбе с отдельными звеньями патогенеза ожирения [15]. Неинвазивная стимуляция мозга может осуществляться *транскраниальной магнитной стимуляцией (ТМС)* и *транскраниальной электрической стимуляцией (ТЭС)*. ТМС – основана на принципе электромагнитной индукции, когда в проводящем теле, помещенном в магнитное поле, возникают токи проводимости [25, 28]. *Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС)* – осуществляет долговременную коррекцию возбудимости коры головного мозга через воздействие на пластичность синапсов, секрецию нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов, генетический аппарат нейронов, глиальные клетки, предотвращение апоптоза – в сочетании с собственными биофизическими эффектами магнитного поля. Такой способ, как ТЭС, не вызывает деполяризацию мембраны нейрона и формирование потенциала действия, механизмы эффектов ТЭС изучены в меньшей степени и сопряжены с синаптической пластичностью. ТЭС эффективна при фибромиалгии, депрессиях, аддиктивных расстройствах [34, 38, 39]. Коррекция нарушений пищевого поведения при ожирении позиционируется как новое показание для неинвазивной стимуляции мозга. Полученные результаты нейровизуализационных исследований в регуляции пищевого поведения, обосновывают неинвазивную стимуляцию активности участка мозга, ответственного за пищевое поведение [12, 37, 45]. В 2017 г. были опубликованы результаты первого мета-анализа исследований, посвященных изучению влияния неинвазивной стимуляции мозга на пищевое поведение. Установлено, что применение рТМС или ТЭС – обладает умеренным влиянием на влечение к пище. В ряде случаев были получены противоречивые результаты. ТЭС обладает меньшим спектром нежелательных эффектов, чем рТМС, поэтому *FDA (Food and Drug Administration)* считает воздействие ТЭС, как не несущее значимого риска. Стандартные протоколы и устройства ТЭС практически полностью исключают возможность превышения безопасных параметров (силы и плотности тока) и могут считаться безопасными для пациентов [33, 36, 40].

Установлена связь недостаточности витамина *D* с развитием ожирения [6, 7, 31]. Влияние дефицита витамина *D* обуславливает также более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции *COVID-19*, к факторам возникновения которой относится этот дефицит. Механизмы такого влияния нуждаются в уточнении.

Незаслуженно малое внимание уделяется исследованиям роли разобщающих белков в патогенезе ожирения. Известны митохондриальные белки-разобщители (*uncoupling proteins, UCP*). У млекопитающих периферические ткани содержат разобщающий белок *UCP2* (в печени, почках, селезенке и другие тканях). В скелетных мышцах находится *UCP3*, в ткани головного мозга – *UCP4* и *UCP5*. Они являются гомологами *UCP1*. Среди белков этого семейства первым был изучен *термогенин – Uncoupling Protein 1, Mitochondrial (UCP1) – разобщающий белок 1 (РБ-1)*, находящийся в митохондриях адипоцитов бурой жировой ткани. Он является основным в механизме теплопродукции у новорожденных и у впавших в спячку млекопитающих. Из мембранных белков в митохондриях клеток бурой жировой ткани им представлено около 10%. *UCP1* – это трансмембранный белок, уменьшающий градиент протонов при окислительном фосфорилировании, увеличивающий проницаемость внутренней митохондриальной мембраны, способствующий протонам, перенесенным в межмембранное пространство, возвращаться в митохондриальный матрикс. Теплопродукция при помощи *UCP1* в бурой жировой ткани происходит с разобщением клеточного дыхания и фосфорилирования, при этом быстрое окисление питательных веществ осуществляется с низкой интенсивностью производства *аденозинтрифосфата (АТФ)* [41, 43].

Способность *UCP1* переносить пируват в митохондриях бурого жира – доказана. Подтверждена схема циркуляции монокарбоксилатов через *UCP1* в митохондриях бурого жира. Не подтверждено предположение о том, что *UCP2* и *UCP3* способны, так же как *UCP1*, транспортировать анионы пирувата. Поэтому гипотеза об их функционировании в роли метаболического триггера в клетке, переключающего метаболизм с углеводного на жировой и освобождающего пируват из митохондрий – является сомни-

тельной. Видимо, *UCP2* и *UCP3* регулируют метаболизм иным способом, что позволит модифицировать вероятные схемы функционирования *UCP2* и *UCP3*. Это достаточно сложная задача, поскольку в митохондриях они содержатся в очень низких количествах, поэтому биохимические данные зачастую противоречивы [8].

Литература

1. Бородин С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы развития ожирения // *Ожирение и метаболизм*. 2016. № 13(2). С. 7–13.
2. Вульф (Василенко) М.А., Скуратовская Д.А., Кириенкова Е.В., Затолокин П.А., Миронюк Н.И., Литвинова Л.С. Вклад активности генов адипокинов жировой ткани брыжейки в патогенез инсулинорезистентности у больных ожирением // *Физиология человека*. 2018. Т. 44, № 4. С. 116–122
3. Гусова З.Р., Сизякина Л.П., Алексеева Н.А., Дзантиева Е.О., Хрипун И.А. Исследование роли TNFA в патогенезе нарушения углеводного обмена у пациентов с различной степенью ожирения // *Цитокины и воспаление*. 2014. Т. 13, № 3. С. 85–86.
4. Датхужева Д.А. Роль гормона грелина в патогенезе ожирения. В сборнике: *Современные вопросы морфологии эндокринной системы. Сборник материалов II межрегиональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых*. Ростовский государственный медицинский университет, 2018. С. 56–63.
5. Евдочкова Т.И., Савастеева И.Г., Лесюкова В.Н., Селькина В.Д., Сницаренко Е.Н., Русаленко М.Г. Метаболический синдром: роль абдоминального ожирения в патогенезе инсулинорезистентности // *Проблемы здоровья и экологии*. 2015. № 4 (46). С. 55–59.
6. Егшатын Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Каштанова Д.А. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний // *Остеопороз и остеопатии*. 2014. Т. 17, № 3. С. 27–30.
7. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А., Никитина И.Л., Каронова Т.Л., Малявская С.И., Долбня С.В., Касьянова А.Н., Иванова А.В., Атанесян Р.А., Темирханова И.В. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии. Роль витамина D в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1) // *Медицинский совет*. 2017. № 19. С. 214–220.
8. Комелина Н.П., Амерханов З.Г. Разоблачающие белки *UCP2* и *UCP3* митохондрий печени и мышц суслика *Spermophilus undulatus* в отличие от *UCP1* бурого жира не способны к неспецифическому транспорту пирувата // *Биологические мембраны*. 2013. Т. 30, № 5–6. С. 412–421.
9. Комиссаренко И.А. Неалкогольная жировая болезнь печени // *Эффективная фармакотерапия*. 2016. № 34. С. 22–26.
10. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция // *Ожирение и метаболизм*. 2015. Т. 12, № 2. С. 35–39.
11. Константина Е.В., Балаян Н.М., Шостак Н.А. Инфаркт миокарда у молодых: причины и прогноз // *Клиницист*. 2016/2017. №10/11. С. 10–15.
12. Кремнева Е.И., Суслин А.С., Говорин А.Н. фМРТ-картирование алиментарных зон головного мозга // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015. Т. 9, №1. С. 32–36.
13. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014. №108 (8). С. 27–32.
14. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Мазунин И.О., Василенко М.А., Фаттахов Н.С. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении // *Биомедицинская химия*. 2015. Т. 61, № 1. С. 70–82.
15. Логвинова О.В., Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Лагода О.В., Кремнева Е.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Супонева Н.А., Танашян М.М., Дедов И.И., Пирадов М.А. Современные представления о патогенезе ожирения и новых подходах к его коррекции // *Ожирение и метаболизм*. 2018. №15(2). С. 11–16. DOI: 10.14341
16. Малков П.В. Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С., Бобылев С.Н., Бугакова Н.С., Гохберг Л.М., Григорьев Л.М. Россия в цифрах. Краткий статистический сборник. М., 2019. 74 с.
17. Мальцева С.М., Кубышева О.О. Гедонистический образ жизни в современном обществе потребления // *Инновационная экономика: перспективы развития и совершенствования* 2018. № 8 (34). С. 237–240.
18. Матосян К.А., Оранская А.Н., Мкртумян А.М., Гуревич К.Г. Биохимические маркеры ожирения у лиц 18–25 лет // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017. № 16 (5). С. 34–39.
19. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Лебедева А.А. Грелиновая сигнализация при бронхиальной астме // *Пульмонология*. 2016. Т. 26, № 1. С. 92–97.
20. Мисюра Е.В., Кравчун П.П. Васпин - компенсаторная молекула в патогенезе метаболических нарушений при ожирении // *Международный эндокринологический журнал*. 2017. Т. 13, № 4. С. 238–243.

21. Мифтахова А.М., Пестренин Л.Д., Гуляева И.Л. Роль лептина в патогенезе стеатоза печени, стеатогепатита и дисфункции эндотелия при ожирении: обзор литературы // Пермский медицинский журнал. 2020. Т. XXXVII, № 3. С. 58–65
22. Ожирение и избыточный вес: Всемирная Организация Здравоохранения. 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
23. Осипова А.А. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционировании организмов живой природы // Окружающая среда и энерговедение. 2019. № 2. С. 57–59, 63–67, 72–81.
24. Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Лептинорезистентность как значимый предиктор метаболически тучного фенотипа ожирения // Кардиология. Терапия. 2018. № 8 (152). С. 30–35.
25. Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Чернявский А.Ю. Картирование корковых представительств мышц с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции: возможности применения в клинической практике // Медицинский алфавит. 2017. Т. 2, №22. С. 21–34.
26. Рязанцева Е.М. Лептин в патогенезе овариальной недостаточности у женщин с ожирением // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65, № 3. С. 18–24.
27. Токтогулова Н.А. Современные аспекты этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени (Обзор литературы) // Вестник КРСУ. 2019. Т. 19, № 5. С. 67–72.
28. Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Коржова Ю.Е. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в неврологии и психиатрии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, №12-1. С. 7–18.
29. Чумакова Г.А., Отт А.В., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Шенкова Н.Н. Патогенетические механизмы лептинорезистентности // Российский кардиологический журнал. 2015. №4 (120). С. 107–110.
30. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В. Развитие нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии // Медицинский совет. 2018. № 4. С. 42–47.
31. Яковлева Л.В., Зейд С.С.К., Мелитицкая А.В. Взаимосвязь между уровнями витамина D, ренином и индексом масса тела у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией // Медицинский вестник Башкортостана. 2017. Т. 12, № 5 (71). С. 65–69.
32. Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E., Marrazzo A., Romagnoli D., Lonardo A. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk // Adv Ther. 2017. № 34(6). P. 1291–1326. DOI: 10.1007/s12325-017-0556-1.
33. Bikson M., Grossman P., Thomas C. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016 // Brain Stimulation. 2016. №9(5). P. 641–661. DOI: 10.1016/j.brs.2016.06.004.
34. Chervyakov A.V., Chernyavsky A.Y., Sinitsyn D.O., Piradov M.A. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation // Front. Hum. Neurosci. 2015. №9. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303.
35. Copple B.L., Li T. Pharmacology of bile acid receptors: Evolution of bile acids from simple detergents to complex signaling molecules // Pharmacol Res. 2015. №104. P. 9–21.
36. Fregni F., Nitsche M.A., Loo C.K. Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): Review and recommendations from an expert panel // Clin. Res. Regul. Aff. 2014. №32(1). P. 22–35. DOI: 10.3109/10601333.2015.980944.
37. Hall P.A., Vincent C.M., Burhan A.M. Non-invasive brain stimulation for food cravings, consumption, and disorders of eating: A review of methods, findings and controversies // Appetite. 2018. №124. P. 78–88. DOI: 10.1016/j.appet.2017.03.006.
38. Lefaucheur J-P., André-Obadia N., Antal A. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) // Clin. Neurophysiol. 2014. №125(11). P. 2150–2206. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
39. Lefaucheur J-P., Antal A., Ayache S.S. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) // Clin. Neurophysiol. 2017. №128(1). P. 56–92. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
40. Lowe C.J., Vincent C., Hall P.A. Effects of Noninvasive Brain Stimulation on Food Cravings and Consumption. Psychosom // Med. 2017. №79(1). С. 2–13. DOI: 10.1097/psy.0000000000000368
41. Nedergaard J., Cannon B. The “novel uncoupling” protein UCP2 and UCP3: what do they really do? Pros and cons for suggested functions // Exp. Physiol. 2003. №88. P. 65–84.
42. Perry R.J., Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes // Nature. 2014. №510 (7503). P. 84–91. DOI: 10.1038/nature13478.
43. Ricquier D., Bouillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP // Biochem. J. 2000. №345. P. 161–179.
44. Sell H., Laurencikiene J., Taube A. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells // Diabetes. 2009. V. 58, № 58. P. 2731.

45. Val-Laillet D., Aarts E., Weber B. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior, prevent, and treat eating disorders and obesity // *NeuroImage: Clinical*. 2015. №8. P. 1–31. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.03.016.

46. Yang W., Li Y., Tian T., Wang L. Serum vaspin concentration in elderly type 2 diabetes mellitus patients with differing body mass index: a cross-sectional study // *BioMed Research Internation*. 2017. ID 4875026. 7 p. <https://doi.org/10.1155/2017/4875026>.

47. Zúñiga L.A., Shen W-J., Joyce-Shaikh B. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity // *J. immunology*. 2010. V. 185. № 11. P. 6947.

References

1. Borodina CB, Gapparova KM, Zajnudinov ZM, Grigor'jan ON. Geneticheskie prediktory razvitiya ozhireniya [Genetic predictors of obesity development]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2016;13(2):7-13. Russian.

2. Vul'f (Vasilenko) MA, Skuratovskaja DA, Kirienkova EV, Zatolokin PA, Mironjuk NI, Litvinova LS. Vklad aktivnosti genov adipokinov zhirovoj tkani bryzhejki v patogenez insulinorezistentnosti u bol'nyh ozhireniem [Contribution of adipokine genes of mesentery adipose tissue to the pathogenesis of insulin resistance in obese patients]. *Fiziologija cheloveka*. 2018;44(4):116-22 Russian.

3. Gusova ZR, Sizjakina LP, Alekseeva NA, Dzantieva EO, Hripun IA. Issledovanie roli TNFA v patogeneze narusheniya uglevodnogo obmena u pacientov s razlichnoj stepen'ju ozhireniya [Investigation of the role of TNFA in the pathogenesis of carbohydrate metabolism disorders in patients with various degrees of obesity]. *Citokiny i vospalenie*. 2014;13(3):85-6. Russian.

4. Dathuzheva DA. Rol' gormona grelina v patogeneze ozhireniya. V sbornike: *Sovremennye voprosy morfologii jendokrinnoj sistemy* [the Role of the hormone ghrelin in the pathogenesis of obesity]. *Sbornik materialov II mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii studentov, aspirantov i molodyh uchenyh*. Rostovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet; 2018. Russian.

5. Evdochkova TI, Savasteeva IG, Lesjukova VN, Sel'kina VD, Snicarenko EN, Rusalenko MG. Metabolicheskij sindrom: rol' abdominal'nogo ozhireniya v patogeneze insulinorezistentnosti [Metabolic syndrome: the role of abdominal obesity in the pathogenesis of insulin resistance]. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2015;4(46):55-9. Russian.

6. Egshatjan LV, Dudinskaja EN, Tkacheva ON, Kashtanova DA. Rol' vitamina D v patogeneze hronicheskikh neinfekcionnyh zabolevanij [the Role of vitamin D in the pathogenesis of chronic non-infectious diseases]. *Osteoporoz i osteopatii*. 2014;17(3):27-30. Russian.

7. Klimov LJ, Zaharova IN, Kur'janinova VA, Nikitina IL, Karonova TL, Maljavskaja S, Dolbnja SV, Kas'janova AN, Ivanova AV, Atanesjan RA, Temirhanova IV. Nedostatoch-nost' vitamina D i ozhirenie u detej i podrostkov: naskol'ko vzaimosvjazany dve global'nye pandemii. rol' vitamina D v patogeneze ozhireniya i insulinorezistentnosti (chast' 1) [vitamin D Deficiency and obesity in children and adolescents: how interconnected are the two global pandemics. the role of vitamin D in the pathogenesis of obesity and insulin resistance (part 1)]. *Medicinskij sovet*. 2017;19:214-20. Russian.

8. Komelina NP, Amerhanov ZG. Razobshhajushhie belki UCP2 i UCP3 mitohondrij pecheni i myshe suslika *spermophilus undulatus* v otlichie ot UCP1 burogo zhira ne sposobny k nespecificeskomu transportu piruvata [Uncoupling proteins UCP2 and UCP3 of the liver mitochondria and muscles of the ground squirrel *spermophilus undulatus*, unlike UCP1 of brown fat, are not capable of non-specific pyruvate transport]. *Biologicheskie membrany*. 2013;30(5–6):412-21. Russian.

9. Komissarenko IA. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pecheni [non-Alcoholic fatty liver disease]. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2016;34:22-6. Russian.

10. Komshilova KA, Troshina EA. Ozhirenie i nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pecheni: metabolicheskie riski i ih korrekciya [Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: metabolic risks and their correction]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2015;12(2):35-9. Russian.

11. Konstantinova EV, Balajan NM, Shostak NA. Infarkt miokarda u molodyh: prichiny i prognoz [Myocardial infarction in the young: causes and prognosis]. *Klinicist*. 2016/2017;10/11:10-5. Russian.

12. Kremneva EI, Suslin AS, Govorin AH. fMRT-kartirovanie alimentarnyh zon golovnogo mozga [an fMRI mapping of the alimentary areas of the brain]. *Annaly klinicheskoj i jeksperimental'noj nevrologii*. 2015;9(1):32-6. Russian.

13. Livzan MA, Lapteva IV, Miller TS. Rol' leptina i leptinorezistentnosti v formirovanii nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni u lic s ozhireniem i izbytochnoj massoj tela [the Role of leptin and leptin resistance in the formation of non-alcoholic fatty liver disease in obese and overweight individuals]. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2014;108(8):27-32. Russian.

14. Litvinova LS, Kirienkova EV, Mazunin IO, Vasilenko MA, Fattahov NS. Patogenez insulinorezistentnosti pri metabolicheskom ozhirenii [Pathogenesis of insulin resistance in metabolic obesity]. *Biomedicinskaja himija*. 2015;61(1):70-82. Russian.

15. Logvinova OV, Pojdasheva AG, Bakulin IS, Lagoda OV, Kremneva EI, Troshina EA, Mazurina NV, Suponeva NA, Tanashjan MM, Dedov II, Piradov MA. Sovremennye predstavlenija o patogeneze ozhirenija i novyh podhodah k ego korekcii [Modern views on the pathogenesis of obesity and new approaches to its correction]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2018;15(2):11-6. DOI: 10.14341 Russian.

16. Malkov PV, Baranov JeF, Bezborodova TS, Bobylev SN, Bugakova NS, Gohberg LM, Grigor'ev LM. Rossija v cifrah. Kratkij statisticheskij sbornik [Russia in numbers. Brief statistical collection]. Moscow; 2019. Russian.

17. Mal'ceva SM, Kubysheva OO. Gedonisticheskij obraz zhizni v sovremennom obshhestve potreblenija [Hedonistic lifestyle in modern society of consumption]. *Innovacionnaja jekonomika: perspektivy razvitiya i sovershenstvovanija* 2018;8 (34):237-40. Russian.

18. Matosjan KA, Oranskaja AN, Mkrtumjan AM, Gurevich KG. Biohimicheskie markery ozhirenija u lic 18–25 let [Biochemical markers of obesity in 18-25-year-olds]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2017;16(5):34-9. Russian.

19. Mineev VN, Lalaeva TM, Lebedeva AA. Grelinovaja signalizacija pri bronhial'noj astme [Ghrelin signaling in bronchial asthma]. *Pul'monologija*. 2016;26(1):92-7. Russian.

20. Misjura EV, Kravchun PP. Vaspin - kompensatornaja molekula v patogeneze metabolicheskikh narushenij pri ozhirenii [Vaspin-compensatory molecule in the pathogenesis of metabolic disorders in obesity]. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal*. 2017;13(4):238-43. Russian.

21. Miftahova AM, Pestrenin LD, Guljaeva IL. Rol' leptina v patogeneze steatoza pecheni, steatogepatita i disfunkcii jendotelija pri ozhirenii: obzor literatury [the Role of leptin in the pathogenesis of liver steatosis, steatohepatitis and endothelial dysfunction in obesity: literature review]. *Permskij medicinskij zhurnal*. 2020;3:58-65 Russian.

22. Ozhirenie i izbytochnyj ves: Vsemirnaja Organizacija Zdravoohranenija [Obesity and overweight: World Health Organization]. 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Russian.

23. Osipova AA. Rol' leptina v reguljacii jenergeticheskogo obmena i funkcionirovanii organizmov zhivoj prirody [the Role of leptin in the regulation of energy exchange and functioning of organisms of living nature]. *Okruzhajushhaja sreda i jenergovedenie*. 2019;2:57–59, 63–67, 72–81. Russian.

24. Ott AV, Chumakova GA, Veselovskaja NG. Leptinorezistentnost' kak znachimyj prediktor metabolicheskogo fenotipa ozhirenija [leptin Resistance as a significant predictor of the metabolic fat phenotype of obesity]. *Kardiologija. Terapija*. 2018;8(152):30-5. Russian.

25. Pojdasheva AG, Bakulin IS, Chernjavskij AJu. Kartirovanie korkovyh predstavi-tel'stv myshe s pomoshh'ju navigacionnoj transkranal'noj magnitnoj stimuljacii: vozmozhnosti primenenija v klinicheskoi praktike [Mapping of cortical representations of muscles using navigational transcranial magnetic stimulation: application possibilities in clinical practice]. *Medicinskij alfavit*. 2017;2(22):21-34. Russian.

26. Rjazanceva EM. Leptin v patogeneze ovarial'noj nedostatochnosti u zhenshhin s ozhireniem [Leptin in the pathogenesis of ovarian insufficiency in obese women]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2016;65(3):18-24. Russian.

27. Toktogulova NA. Sovremennye aspekty jetiopatogeneza nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni (Obzor literatury) [Modern aspects of etiopathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (literature Review)]. *Vestnik KRSU*. 2019;19(5):67-72. Russian.

28. Chervjakov AV, Pojdasheva AG, Korzhova JuE. Ritmicheskaja transkranal'naja magnitnaja stimuljacija v nevrologii i psihiatrii [Rhythmic transcranial magnetic stimulation in neurology and psychiatry]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. SC. Korsakova*. 2015;115(12-1):7-18. Russian.

29. Chumakova GA, Ott AV, Veselovskaja NG, Gricenko OV, Shenkova NN. Patogeneticheskie mehanizmy leptinorezistentnosti [Pathogenetic mechanisms of leptin resistance]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2015;4(120):107-10. Russian.

30. Juzhakova AE, Nelaeva AA, Hasanova JuV. Razvitie narushenij uglevodnogo obmena s pozicij hronobiologii [Development of carbohydrate metabolism disorders from the perspective of chronobiology]. *Medicinskij sovet*. 2018;4:42-7. Russian.

31. Jakovleva LV, Zejd SSK, Melitickaja AV. Vzaimosvjaz' mezhdu urovnjami vitamina d, reninom i indeksom massa telau detej podrostkovogo vozrasta s pervichnoj arterial'noj gipertenziej [Relationship between vitamin d levels, renin and body mass index in adolescent children with primary arterial hypertension]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2017;12 (71):65-9. Russian.

32. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Lonardo A. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther*. 2017;34(6):1291-326. DOI: 10.1007/s12325-017-0556-1.

33. Bikson M, Grossman P, Thomas C. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation*. 2016;9(5):641-61. DOI: 10.1016/j.brs.2016.06.004.

34. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* 2015;9. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303.
35. Copple BL, Li T. Pharmacology of bile acid receptors: Evolution of bile acids from simple detergents to complex signaling molecules. *Pharmacol Res.* 2015;104:9-21.
36. Fregni F, Nitsche MA, Loo CK. Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): Review and recommendations from an expert panel. *Clin. Res. Regul. Aff.* 2014;32(1):22-35. DOI: 10.3109/10601333.2015.980944.
37. Hall PA, Vincent CM, Burhan AM. Non-invasive brain stimulation for food cravings, consumption, and disorders of eating: A review of methods, findings and controversies. *Appetite.* 2018;124:78-88. DOI: 10.1016/j.appet.2017.03.006.
38. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 2014;125(11):2150-206. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
39. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin. Neurophysiol.* 2017;128(1):56-92. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
40. Lowe CJ, Vincent C, Hall PA. Effects of Noninvasive Brain Stimulation on Food Cravings and Consumption. *Psychosom. Med.* 2017;79(1): 2-13. DOI: 10.1097/psy.0000000000000368
41. Nedergaard J, Cannon B. The “novel uncoupling” protein UCP2 and UCP3: what do they really do? Pros and cons for suggested functions. *Exp. Physiol.* 2003;88:65-84.
42. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2014;510(7503):84-91. DOI: 10.1038/nature13478.
43. Ricquier D, Bouillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem. J.* 2000;345:161-79.
44. Sell H, Laurencikiene J, Taube A. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes.* 2009;58(58):2731.
45. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior, prevent, and treat eating disorders and obesity. *NeuroImage: Clinical.* 2015;8:1-31. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.03.016.
46. Yang W, Li Y, Tian T, Wang L. Serum vaspin concentration in elderly type 2 diabetes mellitus patients with differing body mass index: a cross-sectional study. *BioMed Research Internation.* 2017. ID 4875026. 7 p. <https://doi.org/10.1155/2017/4875026>.
47. Zúñiga LA, Shen W-J, Joyce-Shaikh B. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity. *J. Immunology.* 2010;185(11):6947.

Библиографическая ссылка:

Хадарцев А.А., Токарева С.В., Константинова Д.А. К патогенезу ожирения и обоснованию его немедикаментозной коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-15. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-15.pdf> (дата обращения: 23.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16749*

Bibliographic reference:

Khadartsev AA, Tokareva SV, Konstantinova DA. К патогенезу ожирения и обоснованию его немедикаментозной коррекции (обзор литературы) [On the pathogenesis of obesity and the justification of its non-drug correction (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2020 [cited 2020 Oct 23];5 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-15.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16749

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ЗАМЕНА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА (ТАУР) КАК МЕТОД ВЫБОРА ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЁЛОГО АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С НИЗКИМ ХИРУРГИЧЕСКИМ РИСКОМ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ВМЕСТО ХИРУРГИЧЕСКОЙ ЗАМЕНЫ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА (САУР)
(обзор литературы)

М.Л. ХАВАНДЕЕВ*, А.Н. ЛИЩУК*, С.С. ЕРОШЕНКО*, А.Н. КОЛТУНОВ*, Д.В. ИВАНОВ**

* ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого Министерства обороны РФ», пос. Новый – госпиталь, п/о Архангельское, Красногорский р-н, Московская обл., 143421, Россия, e-mail: khavandeev@mail.ru

** Тульский государственный университет, Медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия, e-mail: doctor_ivanov@inbox.ru

Аннотация. Введение. Увеличение продолжительность жизни и повышение качества жизни диктует запрос у всего человечества к быстрому, эффективному и желательно безрецидивному лечению болезней и особенно поражения сердечно-сосудистой системы. Однако, несмотря на современные достижения в области превентивной медицины, поражения клапанного аппарата у всего земного шара продолжает увеличиваться и вероятно нужны более активные действия для предотвращения данной негативной тенденции. В этом аспекте очень важен вопрос не только с составляющими для производства клапанов, которые применяются при замене поражённого клапанного аппарата, но и выполнение самой операции по замене клапана. Это обусловлено тем, что как для пациента, так и для системы здравоохранения проведение оперативного пособия по замене клапанов сердца высокочрезвычайно затратная процедура и не может повторяться много раз. Аортальный стеноз — часто встречающийся приобретённый порок сердца, при отсутствии адекватной коррекции приводящий к инвалидизации и гибели больных. **Цель исследования** – провести анализ доступной литературы по результатам транскатетерной замены аортального клапана. **Материалы и методы исследования.** Проведён систематический обзор и мета-анализ с сопоставлением баллов предрасположенности транскатетерной замены аортального клапана в сравнении с хирургической заменой аортального клапана у пациентов с низким риском хирургического вмешательства (средний балл STS<4% и / или логистический EuroSCORE<10%). Первоначальный поиск выявил 1827 цитат, 58 из которых были оценены потенциально подходящим и подвергнуты полнотекстовой рецензии. Десять исследований были найдены подходящими для включения после полного текстового обзора, четырёх рандомизированных контролируемых исследования и шесть исследований псевдорандомизации. **Результаты и их обсуждение.** Методы открытой хирургической коррекции порока обладают высокой эффективностью, однако учитывая развитие рентгенэндоваскулярных технологий появилась возможность использовать новый подход в хирургическом лечении аортального стеноза. Транскатетерная замена аортального клапана была признана действительной альтернативой хирургической замене аортального клапана у пациентов с высоким и средним операционным риском с тяжёлым аортальным стенозом. Анализ современной литературы показывает, что имеется оправданная тенденция для расширения показаний для транскатетерной замены аортального клапана в группе низкого операционного риска, что подтверждается краткосрочными результатами трёх недавних рандомизированных клинических исследований, однако данные о долгосрочных показателях использования транскатетерной замены аортального клапана у пациентов с низким операционным риском все еще недостаточны. **Заключение.** Рентгенэндоваскулярные технологии открывают новые горизонты для эффективного и безопасного лечения тяжёлого аортального стеноза, позволяют повысить качества жизни пациентов. Технология транскатетерной замены аортального клапана, в которой используются в основном устройства третьего поколения, достигла одинаковой ранней и промежуточной выживаемости пациентов по сравнению с транскатетерной заменой аортального клапана у пациентов с тяжёлым аортальным стенозом и с низким риском оперативного вмешательства. Перед расширением использования технологии транскатетерной замены аортального клапана у пациентов с тяжёлым аортальным стенозом и низким хирургическим риском оперативного вмешательства необходимы дальнейшие исследования для оценки долгосрочной летальности в данной группе пациентов и долгосрочных показателей транскатетерных протезов аортального клапана.

Ключевые слова: аортальный стеноз, аортальный клапан, пороки сердца, кардиохирургические операции, транскатетерная замена аортального клапана.

TRANSCATHETER AORTIC VALVE REPLACEMENT (TAVR) AS A METHOD OF CHOICE OF TREATMENT OF SEVERE AORTIC STENOSIS IN PATIENTS WITH LOW SURGICAL RISK OF OPERATIVE INTERVENTION INSTEAD OF SURGICAL AORTIC VALVE REPLACEMENT (SAVR) (literature review)

M.L. CHAVANDEEV*, A.N. LISCHUK*, S.S. EROSHENKO*, A.N. KOLTUNOV*, D.V. IVANOV**

*FSBI «3 Central Military Clinical Hospital named after AA Vishnevsky» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, vil. New – hospital, Arkhangelskoe, Krasnogorskiy district, Moscow region, 143421, Russia, e-mail: khavandeev@mail.ru

**Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia
e-mail: doctor_ivanov@inbox.ru

Abstract. Introduction. Increasing life expectancy and improving the quality of life dictates a request for all mankind to quickly, effectively and preferably relapse-free treatment of diseases and especially damage to the cardiovascular system. However, despite modern achievements in the field of preventive medicine, valvular lesions around the globe continue to increase and more active actions are probably needed to prevent this negative trend. In this aspect, the issue is very important not only with the components for the production of valves that are used to replace the affected valve apparatus, but also the execution of the valve replacement operation itself. This is due to the fact that both for the patient and for the health care system, carrying out an operational manual for replacing heart valves is a high-cost procedure and cannot be repeated many times. Aortic stenosis is a common acquired heart disease that, in the absence of adequate correction, leads to disability and death of patients. **The aim** of the study was to analyze the available literature on the results of transcatheter aortic valve replacement. **Materials and methods of research.** A systematic review and meta-analysis was performed comparing the predisposition scores of transcatheter aortic valve replacement versus surgical aortic valve replacement in patients with low risk of surgery (average STS score <4% and / or logistic EuroSCORE <10%). An initial search revealed 1,827 citations, 58 of which were rated potentially appropriate and subjected to a full-text review. Ten studies were found suitable for inclusion after a full text review, four randomized controlled trials, and six pseudorandomization studies. **Results and discussion.** Methods of open surgical correction of the defect are highly effective, but given the development of x-ray endovascular technologies, it is possible to use a new approach in the surgical treatment of aortic stenosis. Transcatheter aortic valve replacement has been recognized as a valid alternative to surgical aortic valve replacement in high - and medium-risk patients with severe aortic stenosis. An analysis of the current literature shows that there is a justified trend for expanding indications for transcatheter aortic valve replacement in the low-risk group, which is confirmed by the short-term results of three recent randomized clinical trials, but data on long-term indicators of the use of transcatheter aortic valve replacement in patients with low operational risk are still insufficient. **Conclusion.** X-ray endovascular technologies open up new horizons for effective and safe treatment of severe aortic stenosis and improve the quality of life of patients. The technology of transcatheter aortic valve replacement, which mainly uses third-generation devices, has achieved the same early and intermediate patient survival compared to transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and low risk of surgery. Before expanding the use of transcatheter aortic valve replacement technology in patients with severe aortic stenosis and low surgical risk of surgery, further research is needed to assess long-term mortality in this group of patients and long-term indicators of transcatheter aortic valve prostheses..

Key words: aortic stenosis, aortic valve, heart defects, cardiosurgical operations, transcatheter aortic valve replacement

Цель исследования – провести анализ доступной литературы по результатам транскатетерной замены аортального клапана.

Материалы и методы исследования. Проведён систематический обзор и мета-анализ с сопоставлением баллов предрасположенности транскатетерной замены аортального клапана (TAVR) в сравнении с хирургической заменой аортального клапана (SAVR) у пациентов с низким риском хирургического вмешательства (средний балл STS <4% и / или логистический EuroSCORE <10%) [57].

Первоначальный поиск выявил 1827 цитат, 58 из которых были оценены потенциально подходящим и подвергнуты полнотекстовой рецензии [57]. Десять исследований были найдены подходящими для включения после полного текстового обзора, четырёх рандомизированных контролируемых исследований (RCTs) [44-46, 48, 55] и шесть исследований псевдорандомизации (PSM) [39-47, 51-56]. Также было выполнено два исследования реестра OBSERVANT [39,51] из которых только в исследовании Rosato et al. [51] намеренно включали только пациентов с низким хирургическим риском, в то время как исследование Fraccaro et al. [39] ограничивалось пациентами старше 80 лет и предполагалось включение также пациентов со средним риском. Поэтому было включено исследование Rosato et al. и исключено исследо-

вание *Fracarro et al* [22]. Из исследования *Piazza et al.* [47] были использованы данные о смертности в подгруппе пациентов с баллами $STS < 4$, а не общие результаты.

Результаты и их обсуждение. Результат кардиохирургической операции зависит от большого количества разнообразных факторов, о которых в настоящее время опубликовано множество статей [2-8, 10, 16-19, 23-31, 33]. Считается, что одними из важных аспектов являются выбор оперативного пособия [2-4, 6, 17, 18, 29], вариант выполнения операции [2, 17, 25-27, 29, 30], а также послеоперационное лечение [5, 6, 8, 17, 19, 28, 29, 36] и период восстановительно-реабилитационных мероприятий [1, 5, 9, 11-15, 20, 21, 32, 34, 35]. Современная концепция базируется на исследованиях отражающих благоприятные краткосрочные и среднесрочные результаты *транскатетерной замены аортального клапана (TAVR)* по сравнению с *хирургической заменой аортального клапана (SAVR)* у пациентов с тяжёлым аортальным стенозом и низким хирургическим риском оперативного вмешательства:

Исследование *The Evolut Low Risk Trial* [48] направлено на рандомизацию 1468 пациентов, из которых была предпринята попытка *TAVR* или *SAVR* 1403 пациентам. Средний возраст пациентов составил 74 года. 24-месячная расчётная частота первичной конечной точки составила 5,3% в группе *TAVR* и 6,7% в группе *SAVR* (разница 1,4 процентных пункта; 95%-ный байесовский достоверный интервал для различия – от 4,9 до 2,1; апостериорная вероятность неполноценности $> 0,999$). Через 30 дней пациенты, перенёвшие *TAVR* имели более низкую частоту инвалидизирующего инсульта (0,5% против 1,7%), осложнённый кровотечения (2,4% против 7,5%), остро повреждения почек (0,9% против 2,8%), а также мерцательной аритмии (7,7% против 35,4%) и более высокую частоту умеренной или тяжёлой аортальной регургитации (3,5% против 0,5%) и имплантации кардиостимулятора (17,4% против 6,1%). Через 12 месяцев у пациентов в группе *TAVR* были более низкие градиенты аортального клапана, чем у пациентов в хирургической группе (8,6 мм рт. ст. против 11,2 мм рт. ст.), и более крупные зоны эффективного отверстия (2,3 см² против 2,0 см²) [37,49,50]. Результатом данного исследования было то, что у пациентов с тяжёлым аортальным стенозом, у которых был низкий хирургический риск, *TAVR* с саморасширяющимся супрааулярным биопротезом не уступал операции по сравнению с комбинированной конечной точкой смерти или инсульта через 24 месяца [48].

Интересно по своим данным исследование *PARTNER 3* [44]. Результатами этого исследования является то, что первичный исход, смертность от всех причин, инсульт или повторная госпитализация (связанные с процедурой, клапанной или сердечной недостаточностью) через 1 год, имели место в 8,5% группы *TAVR* по сравнению с 15,1% в группе *SAVR* ($p < 0,001$ для не неполноценность, $p = 0,001$ для превосходства). Результаты были одинаковыми во всех заданных подгруппах [38]. Более подробные результаты выглядят следующим образом – развитие нарушение мозгового кровообращения (инсульт) через 30 дней после выполнения оперативного пособия составил: 0,6% для *TAVR* против 2,4% для *SAVR* ($p = 0,02$). Новообразование мерцательной аритмии через 30 дней: 5,0% для *TAVR* против 39,5% для *SAVR* ($p < 0,001$). Смертность или инвалидность при инсульте через 1 год: 1,0% для *TAVR* против 2,9% для *SAVR* ($p < 0,05$). Лёгкая паравальвулярная аортальная регургитация в 1 год: 29,4% для *TAVR* против 2,1% для *SAVR* ($p < 0,05$). Паравальвулярная аортальная регургитация от умеренной до тяжёлой в 1 год: 0,6% для *TAVR* против 0,5% для *SAVR* ($p =$ не значимо [NS]). Необходимо обратить внимание на сроки пребывания в стационарах, которые составили: 3 дня для *TAVR* против 7 дней для *SAVR* ($p < 0,001$). Постоянный кардиостимулятор в течение 30 дней: 6,5% для *TAVR* против 4,0% для *SAVR* ($p = NS$). Результаты тестирования по опроснику по *кардиомиопатии Канзас-Сити – общий суммарный балл (KCCQ-OS)* через 30 дней: 3,9% для *TAVR* против 30,6% для *SAVR* ($p < 0,001$). Необходимо остановиться более подробно почему был использован данный инструмент оценки состояния пациента. Опросник по *кардиомиопатии Канзас-Сити* это опросник из 23 пунктов, который заполняется пациентами самостоятельно. В данном опроснике количественно оцениваются физические ограничения, симптомы, самоэффективность, социальное функционирование и качество жизни. Опросник *KCCQ* заполняется пациентами самостоятельно, на его заполнение уходит в среднем 4-6 минут. Деление шкал производится путём приписывания каждому ответу порядкового значения, начиная с 1 для ответа, который соответствует наименьшему уровню функционирования, и суммирования пунктов внутри каждого домена. Пропущенные значения в каждом домене заполняются средним значением для отвеченных пунктов в том же самом домене. Баллы по шкалам приводятся к диапазону от 0 до 100 путём вычитания наименьшего возможного значения по шкале, разделённого на диапазон шкалы и умноженного на 100. Для упрощения интерпретации было разработано два суммарных показателя: показатель функционального статуса, объединяющий домены физических ограничений и симптомов (не включая стабильности симптомов), и суммарный клинический показатель, который вычисляется с учётом функционального статуса и доменов качества жизни и социального ограничения [42]. При оценке полученных результатов отмечено, что в состоянии здоровья через 1 месяц произошло значительное улучшение в группе с выполненной операцией *TAVR* (16-балльная разница в *KCCQ-OS*, благоприятствующая *TAVR* по сравнению с *SAVR*, $p < 0,001$). Через 6 месяцев наблюдалось умеренное улучшение состояния здоровья с помощью *TAVR* (разница в 2,6 балла в *KCCQ-OS*, благоприятствующей *TAVR* по сравнению с *SAVR*, $p < 0,04$), а через 12 месяцев наблюдалось умеренное улучшение

состояния здоровья с помощью *TAVR* (Разница в 1,8 балла в *KCCQ-OS* в пользу *TAVR* против *SAVR*, $p < 0,04$).

Результаты 2 лет наблюдений были следующие – смерть пациента или инвалидность: 3,0% с *TAVR* против 3,8% с *SAVR* ($p = 0,47$). Повторная госпитализация: 8,5% с *TAVR* против 12,5% с *SAVR* ($p = 0,046$). Клапанный тромбоз (*VARC-2*): 2,6% с *TAVR* против 0,7% с *SAVR* ($p = 0,02$). Средний трансклапанный градиент: 13,6 мм рт. ст. с *TAVR* против 11,8 мм рт. ст. с *SAVR* ($p < 0,001$). Лёгкая парапротезная недостаточность аорты: 26,0% с *TAVR* против 2,3% с *SAVR* ($p < 0,001$). Среди пациентов с низким риском аортального стеноза *TAVR* превосходил *SAVR* в предотвращении смерти, инсульта или повторной госпитализации через 1 год. Эта выгода была продлена и до 2 лет. *TAVR* также был связан с более низкой частотой инсульта и мерцательной аритмии и более короткой продолжительностью пребывания в стационаре по сравнению с *SAVR*. *TAVR* также был связан с более значительным улучшением качества жизни по сравнению с *SAVR*. В течение 30 дней в группе *TAVR* наблюдалось увеличение потребности в новом постоянном кардиостимуляторе (6,5% в группе *TAVR* против 4,0% в группе *SAVR*), однако это различие не было статистически значимым. Лёгкая парапротезная аортальная регургитация наблюдалась с большей частотой в группе *TAVR*. Частота умеренной до тяжёлой аортальной регургитации была редкой (<1%) и схожей между группами лечения. Сравнение *TAVR* и *SAVR* показало повышенную частоту тромбоза биологического клапана (определение *VARC-2*) и повышенным средним трансклапанным градиентом через 2 года в группе *TAVR* [38].

Исследование *PARTNER 3* показало, что у пациентов с низким риском *TAVR* превосходил *SAVR* при снижении смертности, инсульта или повторной госпитализации через 1 год и 2 года [44]. Это знаковое исследование, которое расширит использование *TAVR* при лечении тяжёлого стеноза аорты у пациентов с низким хирургическим риском. Запланированные будущие исследования должны изучить долгосрочные результаты и долговечность клапанов (10-летнее клиническое и эхокардиографическое наблюдение запланировано).

Вызвало интерес исследование *NOTION (Nordic Aortic Valve Intervention Trial)* [55]. Данное рандомизированное клиническое исследование *NOTION* сравнивало *TAVR* с хирургической заменой аортального клапана в когорте всех пациентов. Пациенты ≥ 70 лет с тяжёлым стенозом аортального клапана и отсутствием значительного заболевания коронарной артерии были рандомизированы 1:1 в *TAVR* с использованием саморасширяющегося биопротеза по сравнению с *SAVR*. Первичным исходом был суммарный показатель смертности от любой причины, инсульта или инфаркта миокарда (ИМ) за 1 год. В результате было рандомизировано 280 пациентов в 3 скандинавских центрах. Средний возраст составлял 79,1 года, и 81,8% считались пациентами с низким риском. В популяции с намерением лечить не было обнаружено существенных различий в первичной конечной точке (13,1% против 16,3%; $p = 0,43$ для превосходства). Результат не изменился в популяции после лечения. Никакой разницы в частоте сердечно-сосудистой смерти или повторного вмешательства обнаружено не было. По сравнению с пациентами, получавшими *SAVR*, пациенты, получавшие *TAVR*, имели больше нарушений проводимости, требующих имплантации кардиостимулятора, большего улучшения эффективной площади отверстия, большей общей регургитации аортального клапана и более высокого функционального класса Нью-Йоркской ассоциации сердца через 1 год. У пациентов, получавших *SAVR*, было более значительное или угрожающее жизни кровотечение, кардиогенный шок, острое повреждение почек (стадия II или III) и впервые возникшая или ухудшающаяся фибрилляция предсердий через 30 дней, чем у пациентов, получавших *TAVR*.

В результате исследования *NOTION* не было обнаружено существенных различий между *TAVR* и *SAVR* для суммарной смертности от любой причины, инсульта или ИМ через 1 год [55]. Значительное снижение краткосрочной смертности [57] при *TAVI* и *SAVR* (1,4% [44 / 3,086] и 2,1% [64 / 3,038], соответственно [отношение шансов (ОШ) 0,68, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,46-1,00, $p = 0,05$]). Годовая смертность составила 5,1% (109/2,125) и 5,0% (102/2,028) для *TAVR* и *SAVR* соответственно (ОШ 1,05, 95% ДИ: 0,79-1,39, $p = 0,74$). При самом продолжительном доступном наблюдении (медиана два года), риск смертности составил 10,8% (264/2,432) и 9,8% (229 / 2,333) для *TAVR* и *SAVR* соответственно (ОШ 1,15, 95% ДИ: 0,95-1,40, $p = 0,15$).

Как для годовой, так и для самой длинной доступной смертности, существует значительная гетерогенность между подгруппами *PSM / RCT* ($I^2 = 82,5\%$ и $75,3\%$), причем группа *RCT* предлагает тенденцию на снижение смертности от *TAVR* в течение одного года (ОШ 0,65, 95% ДИ: 0,40-1,05, $p = 0,08$, $I^2 = 0\%$) или нет различий для двухлетней медианы (ОШ 0,86, 95% ДИ: 0,62-1,22, $p = 0,40$) и *PSM* группа, предполагающая тенденцию к увеличению смертности с *TAVR* в течении года (ОШ 1,35, 95% ДИ: 0,95-1,91, $p = 0,09$, $I^2 = 0\%$) и значительный увеличение медианы смертности в среднем за два года (ОШ 1,32, 95% ДИ: 1,05-1,67, $p = 0,02$).

С точки зрения периоперационных осложнений, *TAVR* был связан со сниженным риском развития инсульта, кровотечений и почечной недостаточности и увеличением сосудистых осложнений и имплантации кардиостимулятора [57].

Выводы:

1. Рентгенэндоваскулярные технологии открывают новые горизонты для эффективного и безопасного лечения тяжёлого аортального стеноза, позволяют повысить качества жизни пациентов.
2. Технология *TAVR*, в которой используются в основном устройства третьего поколения, достигла одинаковой ранней и промежуточной выживаемости пациентов по сравнению с *SAVR* у пациентов с тяжёлым аортальным стенозом и с низким риском оперативного вмешательства.
3. Перед расширением использования технологии *TAVR* у пациентов с тяжёлым аортальным стенозом и низким хирургическим риском оперативного вмешательства необходимы дальнейшие исследования для оценки долгосрочной летальности в данной группе пациентов и долгосрочных показателей транскатетерных протезов аортального клапана.

Литература

1. Беляева Е.А., Зилов В.Г., Иванов Д.В. Некоторые технологии восстановительной медицины в исследованиях тульских учёных (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. № 1. Публикация 8-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/8-7.pdf> (дата обращения: 15.03.2017). DOI: 10.12737/25105.
2. Есион Г.А., Карпенко И.Г., Колтунов А.Н. Опыт и оценка имплантации искусственного клапана сердца "ON-X" в супрааннулярную позицию с использованием простых П-образных швов // Теория и практика современной науки. 2018. № 10 (40). С. 167–172.
3. Есион Г.А., Карпенко И.Г., Колтунов А.Н. Улучшение результатов протезирования клапана аорты у пожилых пациентов посредством использования импланта "ОНИКС" // Теория и практика современной науки. 2018. № 10 (40). С. 154–159.
4. Есион Г.А., Карпенко И.Г., Колтунов А.Н. Улучшение результатов протезирования клапана аорты посредством использования импланта "ОНИКС" // Теория и практика современной науки. 2018. № 10 (40). С. 160–166.
5. Есион Г.А., Карпенко И.Г., Колтунов А.Н., Лищук А.Н. Новый методологический подход для ведения геронтологических больных с поражением аортального клапана, позволяющий сократить сроки пребывания в стационаре и уменьшить сроки реабилитации пациентов // Теория и практика современной науки. 2018. № 10 (40). С. 173–178.
6. Есион Г.А., Лищук А.Н., Колтунов А.Н., Карпенко И.Г., Иванов Д.В. Новый методологический подход для ведения геронтологических больных с поражением аортального клапана // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. № 5. Публикация 3-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/3-11.pdf> (дата обращения: 23.10.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16268
7. Есион Г.А., Лищук А.Н., Колтунов А.Н., Карпенко И.Г., Ли Г.А. Улучшение результатов протезирования клапана аорты у пожилых пациентов посредством использования импланта «ON-X» // Военно-медицинский журнал. 2018. Т. 339. № 6. С. 45-48.
8. Есипов А.В., Лищук А.Н., Колтунов А.Н., Есион Г.А., Карпенко И.Г. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности в условиях специализированного стационара// Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338. № 1. С. 28–33.
9. Еськов В.В., Хадарцева К.А., Филатова О.Е., Иванов Д.В. Гомеостаз, как постоянство непостоянного(обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. № 4. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-8.pdf> (дата обращения: 23.08.2018).
10. Иванов А.В., Шкловский Б.Л., Иванов В.А., Лищук А.Н., Колтунов А.Н., Смирнов В.Л., Поляков И.И., Базанов И.С., Локшина М.В. Случай попытки реканализации коронарной артерии, приведший к экстренному АКШ. В книге: Сборник клинических случаев Материалы научно-практической конференции, 2017. С. 98–100.
11. Иванов Д.В. Некоторые перспективы развития клеточных технологий. В сборнике: Перспективы вузовской науки к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник трудов). Тула, 2016. С. 155–158.
12. Иванов Д.В., Алиева Д.О. Клеточные технологии с позиции системного анализа и синтеза(обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. № 4. Публикация 8-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-3.pdf> (дата обращения: 19.10.2016). DOI: 10.12737/22332
13. Иванов Д.В., Лищук А.Н., Сабурин И.Н., Корниенко А.Н., Хадарцев А.А. Перспективы развития клеточных технологий в клинической медицине. В сб.: Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы IV Международная научная Интернет-конференция: материалы конференции. 2015. С. 35–37.

14. Иванов Д.В., Митюшкина О.А., Седова О.А., Троицкий М.С. Клеточные технологии – в саногенезе и патогенезе // Клиническая медицина и фармакология. 2016. Т. 2, № 2. С. 20–25.
15. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине. Монография. Тула, 2011. 180 с.
16. Карпенко И.Г., Шамес А.Б., Бакшеев В.И. Массивная рецидивирующая тромбоэмболия лёгочной артерии у лиц молодого возраста // Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338, № 7. С. 16–24.
17. Колтунов А.Н., Лищук А.Н., Шкловский Б.Л., Корниенко А.Н., Бровко Л.Е., Есион Г.А., Колтунова Т.Ю. Хирургическое лечение массивной двусторонней тромбоэмболии лёгочной артерии // Евразийский кардиологический журнал. 2016. № 3. С. 177–178.
18. Колтунов А.Н., Лищук А.Н., Шкловский Б.Л., Паценко М.Б., Прохорчик А.А., Долгих Р.Н., Есион Г.А., Карпенко И.Г., Шамес А.Б. Рецидивирующая тромбоэмболия лёгочной артерии у лиц молодого возраста // Евразийский кардиологический журнал. 2016. № 3. С. 153.
19. Корниенко Е.А., Загородняя Т.В., Иванов Д.В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у больных инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 4. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5275.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.12737/16377.
20. Крыжановский Г.Н. Основы общей патофизиологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. 256 с.
21. Лаврова Н.М., Лавров В.В. Функциональный ресурс семьи // Психотерапия. 2007. № 1. С. 14-20.
22. Леонов Б.И., Григоренко В.В., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Иляшенко Л.К. Автоматизация диагностики возрастных изменений параметров сердечно-сосудистой системы // Медицинская техника. 2018. № 3. С. 48–51.
23. Лищук А.Н., Есипов А.В., Колтунов А.Н., Шкловский Б.Л., Паценко М.Б., Долгих Р.Н., Прохорчик Н.Н., Есион Г.А., Бровко Л.Е., Карпенко И.Г., Шамес А.Б., Бакшеев В.И. Массивная рецидивирующая тромбоэмболия лёгочной артерии у лиц молодого возраста // Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338, № 7. С. 16–24.
24. Лищук А.Н., Колтунов А.Н., Корниенко А.Н. Торакоскопическая радиочастотная абляция устьев лёгочных вен при лечении больных с фибрилляцией предсердий // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 1. С. 102–104.
25. Лищук А.Н., Колтунов А.Н., Корниенко А.Н., Шахмаева С.В. Новый подход к хирургическому лечению приобретённых пороков митрального клапана с сопутствующей фибрилляцией предсердий у пожилых пациентов // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 1. С. 155–157.
26. Лищук А.Н., Корниенко А.Н., Колтунов А.Н., Есион Г.А., Саломов А.А., Бровко Л.Е., Иванов Д.В. Среднеотдалённые результаты имплантации трёхстворчатых механических протезов клапанов «ТРИКАРДИС» в аортальную позицию // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 311–312.
27. Лищук А.Н., Корниенко А.Н., Корниенко Е.А. Влияние высокой эпидуральной блокады на сократительную способность миокарда у больных с нестабильной стенокардией // Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338, № 11. С. 35–40.
28. Лищук А.Н., Корниенко А.Н., Паценко М.Б., Корниенко Е.А. Эпидуральная блокада наротином и морфином в лечении нестабильной стенокардии // Военно-медицинский журнал. 2018. Т. 339, № 3. С. 27–33.
29. Лищук А.Н., Корниенко Е.А. Симпатическая блокада в лечении ишемической болезни сердца (обзор литературы) // Военно-медицинский журнал. 2015. Т. 336, № 10. С. 30–43.
30. Лищук А.Н., Кохан Е.П., Илюхин М.А., Быков В.И., Кочетов А.Г., Ситников Н.В., Сидоров В.А., Кохан Е.В. Аортокоронарное шунтирование и нефрэктомия у больного раком почки (с комментарием) // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013. № 7. С. 52–54.
31. Лищук А.Н., Хромушин В.А., Честнова Т.В., Жеребцова В.А., Наумова Э.М. Клеточные технологии в восстановительно-реабилитационных мероприятиях (обзор научных работ Тульской научной школы) // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 4. С. 261–268.
32. Лищук А.Н., Шамес А.Б. Результаты хирургической реваскуляризации миокарда у женщин // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 3. С. 148–149.
33. Лобзин Ю.В., Еськов В.М., Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Потоцкий В.В., Яшин А.А., Хадарцева К.А., Иванов Д.В., Антонишкис Ю.А., Зуев В.М., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Субботина Т.И., Гусак Ю.К., Яшин С.А., Морозова В.И., Савин Е.И. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Тула, 2012. Т. 3
34. Миролюбов Л.М., Хавандеев М.Л., Миролюбов Б.М. Развитие технологий биопротезирования в кардиохирургии // Практическая медицина. 2012. Т. 5, № 60. С. 36–39.
35. Терехов И.В., Борисова О.Н., Беляева Е.А., Иванов Д.В. Определение цитокинов, как маркеров воспаления // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 3. С. 48–52.

36. Хадарцев А.А., Субботина Т.И., Иванов Д.В., Гонтарев С.Н. Медико-биологические аспекты клеточных технологий. Белгород, 2013.
37. Adams D.H., Popma J.J., Reardon M.J. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis // *N Engl J Med*. 2014. №370. P. 1790–1798
38. Baron S.J., Magnuson E.A., Lu M. on behalf of the PARTNER 3 Investigators. Health Status After Transcatheter vs. Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Aortic Stenosis // *J Am Coll Cardiol*. 2019. №74. P. 2833–2842
39. Fraccaro C., Tarantini G., Rosato S., Tellaroli P., D’Errigo P., Tamburino C., Onorati F., Ranucci M., Barbanti M., Grossi C., Santoro G., Santini F., Covello R.D., Fusco D., Seccareccia F. OBSERVANT Research Group. Early and Midterm Outcome of Propensity-Matched Intermediate-Risk Patients Aged ≥ 80 Years With Aortic Stenosis Undergoing Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement (from the Italian Multicenter OBSERVANT Study) // *Am J Cardiol*. 2016. № 117. P. 1494–1501
40. Frerker C., Bestehorn K., Schlüter M., Bestehorn M., Hamm C.W., Möllmann H., Katus H.A., Kuck K.H. In-hospital mortality in propensity-score matched lowrisk patients undergoing routine isolated surgical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement in 2014 in Germany // *Clin Res Cardiol*. 2017. № 106. P. 610–617
41. Gleason T.G., Reardon M.J., Popma J.J. CoreValve U.S. Pivotal High Risk Trial Clinical Investigators. 5-Year outcomes of self-expanding transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018. № 72(22). P. 2687–2696
42. Green C.P., Porter C.B., Bresnahan D.R.. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure // *J. Am. Coll. Cardiology*. 2000. V. 35, №5. P. 1245–1255
43. Leon M.B., Smith C.R., Mack M.J. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients // *N Engl J Med*. 2016. V. 374, №17. P. 1609–1620
44. Mack M.J., Leon M.B., Thourani V.H. PARTNER 3 Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients // *N Engl J Med*. 2019. V. 380, №18. P. 1695–1705
45. Makkar R.R., Fontana G.P., Jilaihawi H., Kapadia S., Pichard A.D., Douglas P.S., Thourani V.H., Babaliaros V.C., Webb J.G., Herrmann H.C., Bavaria J.E., Kodali S., Brown D.L., Bowers B., Dewey T.M., Svensson L.G., Tuzcu M., Moses J.W., Williams M.R., Siegel R.J., Akin J.J., Anderson W.N., Pocock S., Smith C.R., Leon M.B. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis // *N Engl J Med*. 2012. V. 366. P. 1696–1704
46. Nielsen H.H., Klaborg K.E., Nissen H., Terp K., Mortensen P.E., Kjeldsen B.J., Jakobsen C.J., Andersen H.R., Egeblad H., Krusell L.R., Thuesen L., Hjortdal V.E. A prospective, randomised trial of transapical transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in operable elderly patients with aortic stenosis: the STACCATO trial // *EuroIntervention*. 2012. V. 8. P. 383–389
47. Piazza N., Kalesan B., van Mieghem N., Head S., Wenaweser P., Carrel T.P., Bleiziffer S., de Jaegere P.P., Gahl B., Anderson R.H., Kappetein A.P., Lange R., Serruys P.W., Windecker S., Jüni P. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate- risk surgical patients // *JACC Cardiovasc Interv*. 2013. V. 6. P. 443–451
48. Popma J.J., Deeb G.M., Yakubov S.J. Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients // *N Engl J Med*. 2019. V. 380, №18. P. 1706–1715
49. Reardon M.J., Kleiman N.S., Adams D.H. Outcomes in the randomized CoreValve US Pivotal High Risk Trial in patients with a Society of Thoracic Surgeons risk score of 7% or less // *JAMA Cardiol*. 2016. V. 1. P. 945–949
50. Reardon M.J., Van Mieghem N.M., Popma J.J. SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients // *N Engl J Med*. 2017. V. 376, №14. P. 1321–1331
51. Rosato S., Santini F., Barbanti M., Biancari F., D’Errigo P., Onorati F., Tamburino C., Ranucci M., Covello R.D., Santoro G., Grossi C., Ventura M., Fusco D., Eccareccia F. OBSERVANT Research Group. Transcatheter Aortic Valve Implantation Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients // *Circ Cardiovasc Interv*. 2016. V. 9.
52. Schymik G., Heimeshoff M., Bramlage P., Herbing T., Würth A., Pilz L., Schymik J.S., Wondraschek R., Süsselbeck T., Gerhardus J., Luik A., Gonska B.D., Tzamalís P., Posival H., Schmitt C., Schröfel H. A comparison of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in 1,141 patients with severe symptomatic aortic stenosis and less than high risk // *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015. V. 86. P. 738–744
53. Smith C.R., Leon M.B., Mack M.J. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients // *N Engl J Med*. 2011. V. 364, №23. P. 2187–2198
54. Thourani V.H., Kodali S., Makkar R.R. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis // *Lancet*. 2016. V. 387, №10034. P. 2218–2225

55. Thyregod H.G.H., Steinbrüchel D.A., Ihlemann N. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial // *J Am Coll Cardiol*. 2015. V. 65, № 20. P. 2184–2194

56. Virtanen M.P.O., Eskola M., Jalava M.P., Husso A., Laakso T., Niemelä M., Ahvenvaara T., Tauriainen T., Maaranen P., Kinnunen E.M., Dahlbacka S., Jaakkola J., Vasankari T., Airaksinen J., Anttila V., Rosato S., D'Errigo P., Savontaus M., Juvonen T., Laine M., Mäkikallio T., Valtola A., Raivio P., Biancari F. Comparison of Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement vs Surgical Aortic Valve Replacement Among Patients With Aortic Stenosis at Low Operative Risk // *JAMA Netw Open*. 2019. V. 2. P. 195

57. Witberg G., Landes U., Lador A., Yahav D., Kornowski R. Meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients at low surgical risk // *EuroIntervention*. 2019. V. 15. P. 1047–1056.

References

1. Beljaeva EA, Zilov VG, Ivanov DV. Nekotorye tehnologii vosstanovitel'noj mediciny v issledovaniyah tul'skih uchjonyh (obzor literatury) [Some technologies of restorative medicine in the research of Tula scientists (literature review)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2017 [cited 2017 Mar 15];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/8-7.pdf>. DOI: 10.12737/25105.

2. Esion GA, Karpenko IG, Koltunov AN. Opyt i ocenka implantacii iskusstvennogo klapana serdca "ON-X" v supraannuljarnuju poziciju s ispol'zovaniem prostyh P-obraznyh shvov [Experience and evaluation of the implantation of an artificial heart valve "ON-X" in supranuclear position using a simple U-shaped seams]. *Teoriya i praktika sovremennoj nauki*. 2018;10(40):167-72. Russian.

3. Esion GA, Karpenko IG, Koltunov AN. Uluchshenie rezul'tatov protezirovaniya klapana aorty u pozhilyh pacientov posredstvom ispol'zovaniya implanta "ONIKS" [Improving the results of aortic valve replacement in elderly patients by using the onyx implant]. *Teoriya i praktika sovremennoj nauki*. 2018;10(40):154-9. Russian.

4. Esion GA, Karpenko IG, Koltunov AN. Uluchshenie rezul'tatov protezirovaniya klapana aorty posredstvom ispol'zovaniya implanta "ONIKS" [Improving the results of prosthetics of the aortic valve through the use of the onyx implant]. *Teoriya i praktika sovremennoj nauki*. 2018;10(40):160-6. Russian.

5. Esion GA, Karpenko IG, Koltunov AN, Lishhuk AN. Novyj metodologicheskij podhod dlja vedenija gerontologicheskikh bol'nyh s porazheniem aortal'nogo klapana, pozvoljajushhij sokratit' sroki prebyvaniya v stacionare i umen'shit' sroki rehabilitacii pacientov [a New methodological approach for the management of gerontological patients with aortic valve damage, which allows to reduce the time of hospital stay and reduce the time of rehabilitation of patients]. *Teoriya i praktika sovremennoj nauki*. 2018;10(40):173-8. Russian.

6. Esion GA, Lishhuk AN, Koltunov AN, Karpenko IG, Ivanov DV. Novyj metodologicheskij podhod dlja vedenija gerontologicheskikh bol'nyh s porazheniem aortal'nogo klapana [a New methodological approach for the management of gerontological patients with aortic valve damage]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2018 [cited 23 Oct 2018];5 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/3-11.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16268

7. Esion GA, Lishhuk AN, Koltunov AN, Karpenko IG, Li GA. Uluchshenie rezul'tatov protezirovaniya klapana aorty u pozhilyh pacientov posredstvom ispol'zovaniya implanta «ON-X» [Improving the results of aortic valve testing in elderly patients by using the on-X implant]. *Voenno-medicinskij zhurnal*. 2018;339(6):45-8. Russian.

8. Esipov AV, Lishhuk AN, Koltunov AN, Esion GA, Karpenko IG. Diagnostika i lechenie hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti v uslovijah specializirovannogo stacionara [Diagnosis and treatment of chronic heart failure in a specialized hospital]. *Voenno-medicinskij zhurnal*. 2017;338(1):28-33. Russian.

9. Es'kov VV, Hadarceva KA, Filatova OE, Ivanov DV. Gomeostaz, kak postojanstvo nepostojannogo (obzor literatury) [Homeostasis as constancy of the impermanent(literature review)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2018 [cited 2018 Aug 23];4 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-8.pdf>.

10. Ivanov AV, Shklovskij BL, Ivanov VA, Lishhuk AN, Koltunov AN, Smirnov VL, Poljakov II, Bazanov IS, Lokshina MV. Sluchaj popytki rekanalizacii koronarnoj arterii, pri-vedshij k jekstrennomu AKSh [the Case of an attempt to recanalize the coronary artery that led to emergency CABG. In the book: Collection of clinical cases]. *V knige: Sbornik klinicheskikh sluchaev Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii*; 2017. Russian.

11. Ivanov DV. Nekotorye perspektivy razvitiya kletochnyh tehnologij [Some prospects for the development of cellular technologies]. *V sbornike: Perspektivy vuzovskoj nauki k 25-letiju vuzovskogo medicinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik trudov)*. Tula; 2016. Russian.

12. Ivanov DV, Alieva DO. Kletochnye tehnologii s pozicii sistemnogo analiza i sinte-za(obzor literatury) [Cell technologies from the position of system analysis and synthesis(literature review)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2016 [cited 2016 Oct 19];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-3.pdf>. DOI: 10.12737/22332

13. Ivanov DV, Lishhuk AN, Saburina IN, Kornienko AN, Hadarcev AA. Perspektivy razvitiya kletochnyh tehnologij v klinicheskoj medicine [Prospects for the development of cell technologies in clinical medicine]. V sb.: Medicina v XXI veke: tendencii i perspektivy IV Mezhdunarodnaja nauchnaja Internet-konferencija: materialy konferencii; 2015. Russian.

14. Ivanov DV, Mitjushkina OA, Sedova OA, Troickij M. Kletochnye tehnologii – v sano-geneze i patogeneze [Cell technologies - in Sano-Genesis and pathogenesis]. Klinicheskaja medicina i farmakologija. 2016;2(2):20-5. Russian.

15. Ivanov DV, Hadarcev AA. Kletochnye tehnologii v vosstanovitel'noj medicine [Cellular technologies in restorative medicine]. Monografija. Tula; 2011. Russian.

16. Karpenko IG, Shames AB, Baksheev VI. Massivnaja recidivirujushhaja tromboembolija ljogochnoj arterii u lic molodogo vozrasta [Massive recurrent pulmonary embolism in young people]. Voenno-medicinskij zhurnal. 2017;338(7):16-24. Russian.

17. Koltunov AN, Lishhuk AN, Shklovskij BL, Kornienko AN, Brovko LE, Esion GA, Koltunova TJu. Hirurgicheskoe lechenie massivnoj dvustoronnej tromboembolii ljogochnoj arterii [Surgical treatment of massive bilateral pulmonary embolism]. Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal. 2016;3:177-8. Russian.

18. Koltunov AN, Lishhuk AN, Shklovskij BL, Pacenko MB, Prohorchik AA, Dolgih RN, Esion GA, Karpenko IG, Shames AB. Recidivirujushhaja tromboembolija ljogochnoj arterii u lic molodogo vozrasta [Recurrent pulmonary embolism in young people]. Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal. 2016;3:153. Russian.

19. Kornienko EA, Zagorodnjaja TV, Ivanov DV. Perekisnoe okislenie lipidov i antioksi-dantnaja sistema u bol'nyh infarktom miokarda s sahnym diabetom 2 tipa [lipid Peroxidation and antioxidant system in patients with myocardial infarction with type 2 diabetes]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Nov 30];4 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5275.pdf>. DOI: 10.12737/16377.

20. Kryzhanovskij GN. Osnovy obshhej patofiziologii [Fundamentals of General pathophysiology]. Moscow: OOO «Medicinskoe informacion-noe agentstvo»; 2011. Russian.

21. Lavrova NM, Lavrov VV. Funkcional'nyj resurs sem'I [Functional resource of the family]. Psihoterapija. 2007;1:14-20. Russian.

22. Leonov BI, Grigorenko VV, Es'kov VM, Hadarcev AA, Iljashenko LK. Avtomatizacija diagnostiki vozrastnyh izmenenij parametrov serdechno-sosudistoj sistemy [automation of diagnostics of age-related changes in parameters of the cardiovascular system]. Medicinskaja tehnika. 2018;3:48-51. Russian.

23. Lishhuk AN, Esipov AV, Koltunov AN, Shklovskij BL, Pacenko MB, Dolgih RN, Prohorchik NN, Esion GA, Brovko LE, Karpenko IG, Shames AB, Baksheev VI. Massivnaja recidivirujushhaja tromboembolija ljogochnoj arterii u lic molodogo vozrasta [Massive recurrent pulmonary embolism in young people]. Voenno-medicinskij zhurnal. 2017;338(7):16-24. Russian.

24. Lishhuk AN, Koltunov AN, Kornienko AN. Torakoskopicheskaja radiochastotnaja ablacija ust'ev ljogochnyh ven pri lechenii bol'nyh s fibrillaciej predserdij [Thoracoscopic radiofrequency ablation of the mouth of the pulmonary veins in the treatment of patients with atrial fibrillation]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2012;19(1):102-4. Russian.

25. Lishhuk AN, Koltunov AN, Kornienko AN, Shamaeva SV. Novyj podhod k hirurgi-cheskomu lecheniju priobretjennyh porokov mitral'nogo klapana s soputstvujushhej fibrillaciej predserdij u pozhilyh pacientov [a New approach to surgical treatment of acquired mitral valve defects with concomitant atrial fibrillation in elderly patients]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2012;19(1):155-7. Russian.

26. Lishhuk AN, Kornienko AN, Koltunov AN, Esion GA, Salomov AA, Brovko LE, Ivanov DV. Sredneotdaljonnye rezul'taty implantacii trjohstvorchatyh mehanicheskikh protezov klapana «TRIKARDIS» v aortal'nuju poziciju [average long-Term results of implantation of tricuspid mechanical prostheses of "TRICARDIS" valves in the aortic position]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2012;19(2):311-2. Russian.

27. Lishhuk AN, Kornienko AN, Kornienko EA. Vlijanie vysokoj jepidural'noj blokady na sokratitel'nuju sposobnost' miokarda u bol'nyh s nestabil'noj stenokardiej [Effect of high epidural blockade on myocardial contractility in patients with unstable angina]. Voenno-medicinskij zhurnal. 2017;338(11):35-40. Russian.

28. Lishhuk AN, Kornienko AN, Pacenko MB, Kornienko EA. Jepidural'naja blokada naropi-nom i morfinom v lechenii nestabil'noj stenokardii [Epidural blockade with naropin and morphine in the treatment of unstable angina]. Voenno-medicinskij zhurnal. 2018;339(3):27-33. Russian.

29. Lishhuk AN, Kornienko EA. Simpaticheskaja blokada v lechenii ishemicheskoj bolezni serdca (obzor literatury) [Sympathetic blockade in the treatment of coronary heart disease (literature review)]. Voenno-medicinskij zhurnal. 2015;336(10):30-43. Russian.

30. Lishhuk AN, Kohan EP, Iljuhin MA, Bykov VI, Kochetov AG, Sitnikov NV, Sidorov VA, Kohan EV. Aortokoronarnoe shuntirovanie i nefrektomija u bol'nogo rakom pochki (s kommentariem) [Coronary artery bypass grafting and nephrectomy in a patient with kidney cancer (with comments)]. Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2013;7:52-4. Russian.

31. Lishhuk AN, Hromushin VA, Chestnova TV, Zherebcova VA, Naumova JeM. Kletochnye tehnologii v vosstanovitel'no-reabilitacionnyh meroprijatijah (obzor nauchnyh rabot Tul'skoj nauchnoj shkoly) [Cell technologies in rehabilitation activities (review of scientific works of the Tula scientific school)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2017;24(4):261-8. Russian.

32. Lishhuk AN, Shames AB. Rezul'taty hirurgicheskoy revaskuljarizacii miokarda u zhenshin [Results of surgical myocardial revascularization in women]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2012;19(3):148-9. Russian.
33. Lobzin JuV, Es'kov VM, Morozov VN, Hadarcev AA, Potockij VV, Jashin AA, Hadarceva KA, Ivanov DV, Antonishkis JuA, Zuev VM, Darmograj VN, Karaseva JuV, Subbotina TI, Gusak JuK, Jashin SA, Morozova VI, Savin EI Diversifikacija rezul'tatov nauchnyh otkrytij v medicine i biologii [Diversification of the results of scientific discoveries in medicine and biology]. Tula; 2012. Russian.
34. Miroljubov LM, Havandeev ML, Miroljubov BM. Razvitie tehnologij bioprotezi-rovanija v kardiohirurgii [Development of bioprosthesis technologies in cardiac surgery]. Prakticheskaja medicina. 2012;5(60):36-9. Russian.
35. Terehov IV, Borisova ON, Beljaeva EA, Ivanov DV. Opređenje citokinov, kak markerov vospalenija [Determination of cytokines as markers of inflammation]. Klinicheskaja medicina i farmakologija. 2017;3(3):48-52. Russian.
36. Hadarcev AA, Subbotina TI, Ivanov DV, Gontarev SN. Mediko-biologicheskie aspekty kletochnyh tehnologij [Medico-biological aspects of cell technologies]. Belgorod; 2013. Russian.
37. Adams DH, Popma J, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med. 2014;370:1790-8
38. Baron SJ, Magnuson EA, Lu M. on behalf of the PARTNER 3 Investigators. Health Status After Transcatheter vs. Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2019;74:2833-42
39. Fraccaro C, Tarantini G, Rosato S, Tellaroli P, D'Errigo P, Tamburino C, Onorati F, Ranucci M, Barbanti M, Grossi C, Santoro G, Santini F, Covello RD, Fusco D, Seccareccia F. OBSERVANT Research Group. Early and Midterm Outcome of Propensity-Matched Intermediate-Risk Patients Aged ≥ 80 Years With Aortic Stenosis Undergoing Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement (from the Italian Multicenter OBSERVANT Study). Am J Cardiol. 2016;117:1494-501
40. Frerker C, Bestehorn K, Schlüter M, Bestehorn M, Hamm CW, Möllmann H, Katus HA, Kuck KH. In-hospital mortality in propensity-score matched low-risk patients undergoing routine isolated surgical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement in 2014 in Germany. Clin Res Cardiol. 2017;106:610-7
41. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ. CoreValve U.S. Pivotal High Risk Trial Clinical Investigators. 5-Year outcomes of self-expanding transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. J. Am. Coll. Cardiol. 2018;72(22):2687-96
42. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J. Am. Coll. Cardiology. 2000;35(5):1245-5
43. Leon MB, Smith CR, Mack MJ. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med. 2016;374(17):1609-20
44. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH. PARTNER 3 Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. N Engl J Med. 2019;380(18):1695-705
45. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Webb G, Herrmann HC, Bavaria JE, Kodali S, Brown DL, Bowers B, Dewey TM, Svensson LG, Tuzcu M, Moses JW, Williams MR, Siegel RJ, Akin JJ, Anderson WN, Pocock S, Smith CR, Leon MB. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. N Engl J Med. 2012;366:1696-704
46. Nielsen HH, Klaaborg KE, Nissen H, Terp K, Mortensen PE, Kjeldsen BJ, Jakobsen CJ, Andersen HR, Egeblad H, Krusell LR, Thuesen L, Hjortdal VE. A prospective, randomised trial of transapical transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in operable elderly patients with aortic stenosis: the STACCATO trial. EuroIntervention. 2012;8:383-9
47. Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N, Head S, Wenaweser P, Carrel TP, Bleiziffer S, de Jaegere PP, Gahl B, Anderson RH, Kappetein AP, Lange R, Serruys PW, Windecker S, Jüni P. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate- risk surgical patients. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6:443-51
48. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ. Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. N Engl J Med. 2019;380(18):1706-15
49. Reardon MJ, Kleiman NS, Adams DH. Outcomes in the randomized CoreValve US Pivotal High Risk Trial in patients with a Society of Thoracic Surgeons risk score of 7% or less. JAMA Cardiol. 2016;1:945-9
50. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ. SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med. 2017;376(14):1321-31
51. Rosato S, Santini F, Barbanti M, Biancari F, D'Errigo P, Onorati F, Tamburino C, Ranucci M, Covello RD, Santoro G, Grossi C, Ventura M, Fusco D, Eccareccia F. OBSERVANT Research Group. Transcatheter Aortic Valve Implantation Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. Circ Cardiovasc Interv. 2016;9.
52. Schymik G, Heimeshoff M, Bramlage P, Herbing T, Würth A, Pilz L, Schymik JS, Wondraschek R, Süsselbeck T, Gerhardus J, Luik A, Gonska BD, Tzamalís P, Posival H, Schmitt C, Schröfel H. A comparison of

transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in 1,141 patients with severe symptomatic aortic stenosis and less than high risk. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86:738-44

53. Smith CR, Leon MB, Mack MJ. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-98

54. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet.* 2016;387(10034):2218-25

55. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2184-94

56. Virtanen MPO, Eskola M, Jalava MP, Husso A, Laakso T, Niemelä M, Ahvenvaara T, Tauriainen T, Maaranen P, Kinnunen EM, Dahlbacka S, Jaakkola J, Vasankari T, Airaksinen J, Anttila V, Rosato S, D'Errigo P, Savontaus M, Juvonen T, Laine M, Mäkikallio T, Valtola A, Raivio P, Biancari F. Comparison of Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement vs Surgical Aortic Valve Replacement Among Patients With Aortic Stenosis at Low Operative Risk. *JAMA Netw Open.* 2019;2:195

57. Witberg G, Landes U, Lador A, Yahav D, Kornowski R. Meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients at low surgical risk. *EuroIntervention.* 2019;15:1047-56.

Библиографическая ссылка:

Хавандеев М.Л., Лишук А.Н., Ерошенко С.С., Колтунов А.Н., Иванов Д.В. Транскатетерная замена аортального клапана (TAVR) как метод выбора лечения тяжёлого аортального стеноза у пациентов с низким хирургическим риском оперативного вмешательства вместо хирургической замены аортального клапана (SAVR) (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-16. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-16.pdf> (дата обращения: 27.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16753*

Bibliographic reference:

Chavandeev ML, Lischuk AN, Eroshenko SS, Koltunov AN, Ivanov DV. Transkateternaja zamena aortal'nogo klapana (TAVR) kak metod vybora lechenija tjazhjologo aortal'nogo stenozu u pacientov s nizkim hirurgicheskim riskom operativnogo vmeshatel'stva vmesto hirurgicheskoj zameny aortal'nogo klapana (SAVR) (obzor literatury) [Transceter aortic valve replacement (TAVR) as a method of choice of treatment of severe aortic stenosis in patients with low surgical risk of operative intervention instead of surgical aortic valve replacement (SAVR) (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2020 [cited 2020 Oct 27];5 [about 11 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-16.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16753

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ НАДЕЖНОСТИ СИСТЕМ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО ПИТЬЕВОГО ВОДОСНАБЖЕНИЯ СЕЛЬСКИХ ТЕРРИТОРИЙ

И.И. МЕХАНТЬЕВ^{*,**}, О.В. КЛЕПИКОВ^{**,***}

^{*}Управление Роспотребнадзора по Воронежской области,
ул. Космонавтов, д. 21а, г. Воронеж, 340038, Россия, e-mail: ty@rpn.vrn.ru

^{**}Воронежский государственный университет,
Университетская площадь, д. 1, г. Воронеж, 394018, Россия, e-mail: office@main.vsu.ru

^{***}Воронежский государственный университет инженерных технологий,
Проспект Революции, д. 19, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: post@vsuet.ru

Аннотация. Целью исследования являлась комплексная оценка санитарно-эпидемиологической надёжности систем централизованного питьевого водоснабжения сельских районов территории Воронежской области. **Материалы и методы исследования.** Исходными данными для исследования являлись материалы регионального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга Управления Роспотребнадзора по Воронежской области за 2017-2019 гг. Сбор данных и анализ результатов выполнен в соответствии с Методическими рекомендациями МР 2.1.4.2370-08 «Оценка санитарно-эпидемиологической надёжности систем централизованного питьевого водоснабжения» на примере двух административных районов Воронежской области – Рамонского и Эртильского. **Результаты и их обсуждение.** На основе комплексной оценки санитарно-эпидемиологической надёжности систем централизованного питьевого водоснабжения Рамонского района выявлена «высокая» степень санитарно-эпидемиологического неблагополучия по оценочному блоку «Транспортирование», а «крайне высокая» – по блокам «Качество воды водоисточника» и «Питьевая вода». В Эртильском районе выявлена «высокая» степень санитарно-эпидемиологического неблагополучия по оценочным блокам «Водообеспечение», «Качество воды источников», «Питьевая вода», «Транспортирование» и «крайне высокая» по блоку «Лабораторный контроль». **Заключение.** Комплексная оценка степени санитарно-эпидемиологического неблагополучия централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения сельских районов позволяет утверждать о существенных проблемах качества воды водоисточников ($W_3=3,70$), а с учётом отсутствия водоподготовки в населённых пунктах сельского типа и о проблеме качества питьевой воды, подаваемой потребителю ($W_8=2,05$), степень неблагополучия характеризуется как «крайне высокая».

Ключевые слова: питьевая вода, централизованное водоснабжение, сельские территории, комплексная оценка.

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF SANITARY AND EPIDEMIOLOGICAL RELIABILITY OF CENTRALIZED DRINKING WATER SUPPLY SYSTEMS IN RURAL TERRITORIES

I.I. MEKHANTIEV^{*,**}, O.V. KLEPIKOV^{**,***}

^{*}Department of Rospotrebnadzor in the Voronezh Region,
Kosmonavtov st., 21a, Voronezh, 394038, Russia, e-mail: ty@rpn.vrn.ru

^{**}Voronezh State University, University square, 1, Voronezh, 394018, Russia, e-mail: office@main.vsu.ru

^{***}Voronezh State University of Engineering Technologies,
Revolution Avenue, 17, Voronezh, 394036, Russia, e-mail: post@vsuet.ru

Abstract. The aim of the study was a comprehensive assessment of the sanitary and epidemiological reliability of centralized drinking water supply systems in rural areas of the Voronezh region. The initial data for the study were the materials of the regional information fund of social and hygienic monitoring of the Office of Rospotrebnadzor in the Voronezh region for 2017-2019. Data collection and analysis of the results was carried out in accordance with Methodical recommendation 2.1.4.2370-08 "Assessment of the sanitary and epidemiological reliability of centralized drinking water supply systems". By the example of two administrative districts of the Voronezh region - Ramonsky and Ertilsky districts. On the basis of a comprehensive assessment of the sanitary and epidemiological reliability of the centralized drinking water supply systems in the Ramon district, a "high" degree of sanitary and epidemiological trouble was revealed in the "Transportation" assessment block, and "extremely high" - in the "Water source water quality" and "Drinking water" blocks. In Ertilsky district, a "high" degree of sanitary and epidemiological trouble was revealed in the assessment blocks "Water supply",

"Water quality of sources", "Drinking water", "Transportation" and "extremely high" in the "Laboratory control" block. A comprehensive assessment of the degree of sanitary and epidemiological unfavorable conditions of centralized drinking water supply systems in rural areas allows us to assert significant problems of water quality at water sources ($W_3=3.70$), and given the lack of water treatment in rural settlements and the problem of the quality of drinking water supplied to the consumer ($W_8=2.05$), the degree of disadvantage is characterized as "extremely high".

Key words: drinking water, centralized water supply, rural areas, integrated assessment.

Актуальность. Несмотря на реализацию требований Федерального закона «О водоснабжении и водоотведении», анализ санитарно-эпидемиологической обстановки в Российской Федерации свидетельствует о серьёзных проблемах в области безопасного хозяйственно-питьевого водопользования населения [4]. Как показывают результаты исследований, проведенных в Иркутской [1], Тульской областях [2], Приморском Крае [3], с одной стороны, это связано с возросшим антропогенным воздействием на окружающую среду, повлекшим загрязнение водоёмов и источников питьевого водоснабжения, с другой стороны - с дефицитом водных ресурсов, неблагоприятным составом вод подземных горизонтов и водоёмов, недостаточной эффективностью и надёжностью работы водопроводных сооружений, неудовлетворительным санитарно-техническим состоянием разводящей сети централизованных водопроводов и нарушениями условий их эксплуатации, что обуславливает высокий риск здоровью населения, связанный с водным фактором [11, 12]. В этой связи, совершенствуется нормативная база охраны водных ресурсов [5], внедряются риск-ориентированные подходы к оценке качества воды источников питьевого водоснабжения [6, 9, 10], обращается внимание на необходимость проведения интегральной оценки качества питьевой воды по показателям химической безвредности и эпидемической безопасности, на выявление слабых звеньев в системе водоснабжения, определяющих неудовлетворительное качество питьевой воды, подаваемой потребителю, для гигиенического обоснования управленческих решений по снижению риска заболеваемости населения, связанной с водным фактором [7, 8].

Цель исследования – комплексная оценка санитарно-эпидемиологической надёжности систем централизованного питьевого водоснабжения сельских районов территории Воронежской области.

Материалы и методы исследования. Исходными данными для исследования являлись материалы регионального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга Управления Роспотребнадзора по Воронежской области за 2017-2019 гг. Сбор данных и анализ результатов выполнен в соответствии с МР 2.1.4.2370-08 «Оценка санитарно-эпидемиологической надёжности систем централизованного питьевого водоснабжения» на примере двух административных районов Воронежской области – Рамонского и Эртильского. В основу данной методики положена модель, состоящая из комплекса блоков, представляющих последовательно выполняемые объёмы работ по гигиенической оценке систем водоснабжения: «водообеспечение», «источник водоснабжения», «водоподготовка», «транспортировка», «питьевая вода», «лабораторный контроль» с расчётом для каждого блока *комплексного показателя* (W_i) с учетом отдельных компонент, значения которых определялись на основе баллов неблагополучия единичных элементов (показателей) по 4-х ранговой шкале (от 0 до 3) (S_i), и *коэффициентов вклада* (K_i) единичного критериального признака блока в комплексный показатель. Далее рассчитывается обобщённый комплексный показатель *санитарно-эпидемиологического неблагополучия централизованной системы питьевого водоснабжения* ($W_{общ.}$).

Результаты и их обсуждение. Хозяйственно-питьевое водоснабжение населения в Рамонском и Эртильском районах Воронежской области обеспечивается из подземных водных источников.

По данным 2019 года на территории Рамонского района проживает 34063 человека, в том числе в городских поселениях – 8443 человека, в сельской местности – 25620 человек. Численность населения, обеспеченного доброкачественной питьевой водой, составляет 22506 человек (66,1%), в том числе в городских поселениях района – 6193, сельских – 16313 человек. Удельный вес населения, обеспеченного централизованным водоснабжением – 96,2%, в городских поселениях – 100%, сельских – 95,1%. Качество питьевой воды на территории Рамонского района характеризуется имеющимися фактами периодических превышений гигиенических нормативов по показателю жёсткости, содержанию нитратов и бора. Среднее территориальное значение содержания нитратов в источниках питьевого водоснабжения Рамонского района – 1,64 ПДК (предельно допустимая концентрация). Средние территориальные значения показателя жёсткости и содержания бора не превышают нормативов. В районе имеются факты несоответствия качества питьевой воды по микробиологическим показателям за 2017-2019 гг. – в целом по территории от 0,3 до 1,1% проб воды не соответствуют нормативным требованиям.

По данным 2019 года на территории Эртильского района проживает 22756 человек, в том числе в городских поселениях – 10265 человека, в сельской местности – 12491 человек. Численность населения, обеспеченного доброкачественной питьевой водой, составляет 11975 человек (66,1%), в том числе в городских поселениях района – 7517, сельских – 4458 человек. Удельный вес населения, обеспеченного централизованным водоснабжением – 52,3%, в городских поселениях – 75,5%, сельских – 33,1%.

Качество питьевой воды на территории Эртильского района характеризуется имеющимися фактами периодических превышений гигиенических нормативов по показателю жёсткости, содержанию железа, нитратов и фтора. Удельный вес проб питьевой воды из распределительной сети, не соответствующих нормативным требованиям по санитарно-химическим показателям, за период 2015-2019 гг. варьирует от 2,4 до 14,3%. Вместе с тем, средние территориальные значения содержания химических веществ не превышают нормативов (ПДК). Несоответствий качества питьевой воды по микробиологическим показателям за 2015-2019 гг. также не выявлено.

Используя *весовые коэффициенты вклада комплексных показателей по отдельным блокам (Ki)* в обобщенный *показатель степени санитарно-эпидемиологического неблагополучия централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения (W_{общ.})*, можно говорить о преобладающем вкладе в его величину характеристик блока «Питьевая вода» ($Si \times Ki = 0,6$) и «Качество воды водоисточника» ($Si \times Ki = 0,3$). Третье место в формировании санитарно-эпидемиологического неблагополучия занимает блок «Транспортировка» ($Si \times Ki = 0,2$) – табл. 1.

Таблица 1

Оценка степени санитарно-эпидемиологического неблагополучия централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения (Рамонский район)

Блоки оценки санитарно-эпидемиологического неблагополучия системы питьевого водоснабжения	Комплексные показатели по отдельным блокам (Wi)	Балл неблагополучия для Wi (Si)	Качественная характеристика санитарно-эпидемиологического неблагополучия	Коэффициент вклада комплексного показателя по отдельным блокам в обобщенный показатель (Ki)	Комплексные показатели по отдельным блокам с учетом коэффициентов вклада в обобщенный комплексный показатель ($Si \times Ki$)
Блок «Водообеспечение», W_1	0,7	1	умеренная	0,05	0,05
Блок «Санитарная охрана водоисточников», W_2	0	0	допустимая	0,15	0
Блок «Качество воды источника», W_3 или W_4	3,70	3	крайне высокая	0,1	0,3
Блок «Водоподготовка», W_5	-	-	-	0,15	-
Блок «Транспортировка», W_6	1,05	1	высокая	0,2	0,2
Блок «Лабораторный контроль», W_7	0	0	допустимая	0,15	0
Блок «Питьевая вода», W_8	2,05	3	крайне высокая	0,2	0,6
$W_{общ.} = \sum (Si \times Ki)$					1,10

Блоки показателей «Санитарная охрана водоисточников» и «Лабораторный контроль» характеризуются «допустимой» степенью санитарно-эпидемиологического неблагополучия централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения.

Обобщение комплексных показателей по отдельным блокам оценки степени санитарно-эпидемиологического неблагополучия централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения Рамонского района, позволяет говорить о существенных проблемах качества воды водоисточника ($W_3 = 3,70$), а с учётом отсутствия в населенных пунктах сельского типа водоподготовки, и о проблеме качества питьевой воды, подаваемой потребителю ($W_8 = 2,05$).

Аналогичный подход применен для территории Эртильского района. Установлено, что к числу отдельных показателей санитарно-эпидемиологического неблагополучия централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения оцененных как «неудовлетворительная» или «крайне высокая» степень неблагополучия отнесены низкий охват населения централизованным водоснабжением (52,3%), частые перебои в подачи воды (до 1 раза в месяц), несоответствие качества воды по санитарно-химическим показателям в подземных источниках.

Учитывая значительную долю населения района, обеспеченного питьевой водой, которая не исследовалась – 47,4%, надёжность санитарно-эпидемиологического контроля качества питьевой воды в соответствии с СанПиН 2.1.4.107-01 оценена как «крайне неудовлетворительная».

Отсутствие водоподготовки, при неудовлетворительных санитарно-химических показателях качества воды из подземных водоисточников в сочетании с «недостаточной» надёжностью транспортировки, обуславливает «крайне высокую» и «высокую» степени санитарно-эпидемиологического неблагополучия по отдельным показателям блока «Питьевая вода».

Из числа положительных моментов следует отметить отсутствие эпидемического риска, т.к. все частные показатели эпидемической безопасности воды по степени санитарно-эпидемиологического неблагополучия оценены качественной характеристикой «удовлетворительная».

Обобщение комплексных показателей по отдельным блокам с учётом коэффициентов их вклада в обобщённый показатель санитарно-эпидемиологического неблагополучия централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения ($W_{\text{общ.}}$), позволило говорить о преобладающем вкладе в его величину характеристик блоков «Лабораторный контроль» ($S_i \times K_i = 0,45$), «Питьевая вода» ($S_i \times K_i = 0,4$), «Транспортирование» ($S_i \times K_i = 0,4$), «Качество воды водоисточника» ($S_i \times K_i = 0,2$) – табл. 2.

Таблица 2

Оценка степени санитарно-эпидемиологического неблагополучия централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения (Эртильский район)

Блоки оценки санитарно-эпидемиологического неблагополучия системы питьевого водоснабжения	Комплексные показатели по отдельным блокам (W_i)	Балл неблагополучия для W_i (S_i)	Качественная характеристика санитарно-эпидемиологического неблагополучия	Коэффициент вклада комплексного показателя по отдельным блокам в обобщенный показатель (K_i)	Комплексные показатели по отдельным блокам с учетом коэффициентов вклада в обобщенный комплексный показатель ($S_i \times K_i$)
Блок «Водообеспечение», W_1	1,4	1	высокая	0,05	0,05
Блок «Санитарная охрана водоисточников», W_2	0	0	допустимая	0,15	0
Блок «Качество воды источника», W_3 или W_4	1,95	2	высокая	0,1	0,2
Блок «Водоподготовка», W_5	0	0	допустимая	0,15	0
Блок «Транспортировка», W_6	1,35	2	высокая	0,2	0,4
Блок «Лабораторный контроль», W_7	2,1	3	крайне высокая	0,15	0,45
Блок «Питьевая вода», W_8	1,75	2	высокая	0,2	0,4
$W_{\text{общ.}} = \sum (S_i \times K_i)$					1,50

Заключение. В Рамонском районе «высокая» степень санитарно-эпидемиологического неблагополучия выявлена по оценочному блоку «Транспортирование», а «крайне высокая» – по блокам «Качество воды водоисточника» и «Питьевая вода». В Эртильском районе выявлена «высокая» степень санитарно-эпидемиологического неблагополучия по оценочным блокам «Водообеспечение», «Качество воды источников», «Питьевая вода», «Транспортирование» и «крайне высокая» по блоку «Лабораторный контроль».

В целом же, рассматривая блок «Питьевая вода», показатели которого характеризуют качество воды, поступающей непосредственно потребителю, то для территории Рамонского района ситуация, характеризующаяся величиной комплексного показателя с учетом коэффициентов вклада в обобщенный комплексный показатель ($W_8 = 0,6$), является более проблемной, чем на территории Эртильского района ($W_8 = 0,4$).

Литература

1. Безгодков И.В., Ефимова Н.В., Кузьмина М.В. Качество питьевой воды и риск для здоровья населения сельских территорий Иркутской области // Гигиена и санитария. 2015. Т. 94, №2. С. 15–19.
2. Григорьев Ю.И., Ляпина Н.В. Оценка риска загрязнения питьевой воды для здоровья детей Тульской области // Гигиена и санитария. 2014. Т. 93. №3. С. 23–26.
3. Кiku П.Ф., Кислицына Л.В., Богданова В.Д., Сабирова К.М. Гигиеническая оценка качества питьевой воды и риски для здоровья населения Приморского Края // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, №1. С. 94–101.
4. Плитман С.И., Тулакин А.В., Амплеева Г.П. К вопросу гигиенической безопасности питьевой воды при реализации закона "О водоснабжении и водоотведении" // Медицина труда и экология человека. 2016. №4 (8). С. 103–106.
5. Плитман С.И., Тулакин А.В., Амплеева Г.П., Кошенков В.Н., Коротков В.В. К вопросу оценки санитарной надежности проектов зон санитарной охраны хозяйственно-питьевых водоемных объектов // Санитарный врач. 2016. №3. С. 28–31.
6. Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Май И.В. Опыт методической поддержки и практической реализации риск-ориентированной модели санитарно-эпидемиологического надзора: 2014-2017 гг. // Гигиена и санитария. 2018. №1(97). С. 5–9.
7. Рахманин Ю.А., Иванова Л.В., Артемова Т.З., Гипп Е.К., Загайнова А.В., Максимкина Т.Н., Красняк А.В., Журавлев П.В., Алешня В.В., Панасовец О.П. Сравнительная оценка санитарно-эпидемиологической значимости индикаторных колиформных показателей качества питьевой воды // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, №3. С. 237–249.
8. Рахманин Ю.А., Мельцер А.В., Киселев А.В., Ерастова Н.В. Гигиеническое обоснование управленческих решений с использованием интегральной оценки питьевой воды по показателям химической безвредности и эпидемиологической безопасности // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, №4. С. 302–305.
9. Розенталь О.М., Александровская Л.Н. Риск-ориентированный подход к оценке качества воды источников питьевого водоснабжения // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, №5. С. 563–569.
10. Тулакин А.В., Плитман С.И., Амплеева Г.П., Пивнева О.С. Риск-ориентированный надзор в целях соблюдения требований к централизованному питьевому водоснабжению. Российская гигиена - развивая традиции, устремляемся в будущее: материалы XII Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей, 2017. С. 289–292.
11. Тулакин А.В., Цыплакова Г.В., Амплеева Г.П., Козырева О.Н., Пивнева О.С., Трухина Г.М. Региональные проблемы обеспечения гигиенической надежности питьевого водопользования // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, №11. С. 1025–1028.
12. Унгурияну Т.Н., Новиков С.М. Результаты оценки риска здоровью населения России при воздействии химических веществ питьевой воды (обзор литературы) // Гигиена и санитария. 2014. Т. 93, №1. С. 19–24.

References

- 1 Bezgodov IV, Efimova NV, Kuz'mina MV. Kachestvo pit'evoy vody i risk dlja zdorov'ja naselenija sel'skih territorij Irkutskoj oblasti [Drinking water quality and health risks in rural areas of the Irkutsk region]. Gigiena i sanitarija. 2015;2(94):15-9. Russian.
2. Grigor'ev JuI, Ljapina NV. Ocenka riska zagrijaznenija pit'evoy vody dlja zdorov'ja detej Tul'skoj oblasti [Assessment of the risk of drinking water pollution for the health of children in the Tula region]. Gigiena i sanitarija. 2014;3(93):23-6. Russian.
3. Kiku PF, Kislicyna LV, Bogdanova VD, Sabirova KM. Gigenicheseskaja ocenka kachestva pit'evoy vody i riski dlja zdorov'ja naselenija Primorskogo Kraja [Hygienic assessment of drinking water quality and health risks for the population of Primorsky Krai]. Gigiena i sanitarija. 2019;1(98):94-101. Russian.
4. Plitman SI, Tulakin AV, Ampleeva GP. K voprosu gigenicheskoj bezopasnosti pit'evoy vody pri realizacii zakona "O vodosnabzhenii i vodootvedenii" [On the issue of hygienic safety of drinking water in the implementation of the law "On water supply and sewerage"]. Medicina truda i jekologija cheloveka. 2016;4(8):103-6. Russian.
5. Plitman SI, Tulakin AV, Ampleeva GP, Koshenkov VN, Korotkov VV. K voprosu ocenki sanitarnoj nadezhnosti proektov zon sanitarnoj ohrany hozjajstvenno-pit'evykh vodoistochnikov [On the issue of assessing the sanitary reliability of projects of sanitary protection zones for household and drinking water sources]. Sanitarnyj vrach. 2016;3:28-31. Russian.
6. Popova AJu, Zajceva NV, Maj IV. Opyt metodicheskoy podderzhki i prakticheskoy realizacii risk-orientirovannoj modeli sanitarno-jepidemiologicheskogo nadzora: 2014-2017 gg. [Experience in methodological

support and practical implementation of a risk-based model of sanitary and epidemiological surveillance: 2014-2017]. *Gigiena i sanitarija*. 2018;1(97):5-9. Russian.

7. Rahmanin JuA, Ivanova LV, Artemova TZ, Gipp EK, Zagajnova AV, Maksimkina TN, Krasnjak AV, Zhuravlev PV, Aleshnja VV, Panasovec OP. Sravnitel'naja ocenka sanitarno-jepidemiologičeskoj znachimosti indikatornyh koliformnyh pokazatelej kachestva pit'evoj vody [Comparative assessment of the sanitary and epidemic significance of indicator coliform indicators of drinking water quality]. *Gigiena i sanitarija*. 2019;3(98):237-49. Russian.

8. Rahmanin JuA, Mel'cer AV, Kiselev AV, Erastova NV. Gigieničeskoe obosnovanie upravlenčeskikh rešenij s ispol'zovaniem integral'noj ocenki pit'evoj vody po pokazateljam himičeskoj bezvrednosti i jepidemiologičeskoj bezopasnosti [Hygienic substantiation of management decisions using an integral assessment of drinking water in terms of chemical safety and epidemiological safety]. *Gigiena i sanitarija*. 2017;4(96):302-5. Russian.

9. Rozental' OM, Aleksandrovskaia LN. Risk-orientirovannyj podhod k ocenke kachestva vody istočnikov pit'evogo vodosnabženija [Risk-based approach to assessing the quality of drinking water supply sources]. *Gigiena i sanitarija*. 2019;5(98):563-9. Russian.

10. Tulakin AV, Plitman SI, Ampleeva GP, Pivneva OS. Risk-orientirovannyj nadzor v celjah sobljudenija trebovanij k centralizovannomu pit'evomu vodosnabženiju [Risk-based supervision to ensure compliance with the requirements for centralized drinking water supply] *Rossijskaja gigiena - razvivaja tradicii, ustremljaemsja v budušhee: materialy XII Vserossijskogo sezda gigienistov i sanitarnykh vrachej*. 2017:289-92. Russian.

11. Tulakin AV, Cyplakova GV, Ampleeva GP, Kozyreva ON, Pivneva OS, Truhina GM. Regional'nye problemy obespečenija gigieničeskoj nadežnosti pit'evogo vodopol'zovanija [Regional problems of ensuring the hygienic reliability of drinking water use]. *Gigiena i sanitarija*. 2016;11(95):1025-8. Russian.

12. Ungurjanu TN, Novikov SM. Rezul'taty ocenki riska zdorov'ju naselenija Rossii pri vozdejstvii himičeskih veshhestv pit'evoj vody (obzor literatury) [The results of assessing the health risk of the population of Russia under the influence of chemicals in drinking water (literature review)]. *Gigiena i sanitarija*. 2014;1(93):19-24. Russian.

Библиографическая ссылка:

Механтьев И.И., Клепиков О.В. Комплексная оценка санитарно-эпидемиологической надежности систем централизованного питьевого водоснабжения сельских территорий // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/2-1.pdf> (дата обращения: 28.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16754*

Bibliographic reference:

Mekhantiev II, Klepikov OV. Kompleksnaja ocenka sanitarno-jepidemiologičeskoj nadežnosti sistem centralizovannogo pit'evogo vodosnabženija sel'skih territorij [Comprehensive assessment of sanitary and epidemiological reliability of centralized drinking water supply systems in rural territories]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2020 [cited 2020 Oct 28];5 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/2-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16754

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ МАКРО- И- МИКРОСКОПИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ СТРУКТУР СТЕНКИ ЖЕЛУДКА КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СЕРОВОДОРОДНЫХ ВАНН

Т.С. ГУСЕЙНОВ, С.Т. ГУСЕЙНОВА, М.А. ХАЛИЛОВ

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
пл. Ленина, д.1, г. Махачкала, 367000, Россия

Аннотация. Наибольший научный интерес представляют выявление деталей механизмов лечебного действия пресных и минеральных вод и теплоносителей контактного применения, а также результаты этих воздействий. Необходимо исследование параметров лимфоидных образований ряда органов при воздействии минеральных лечебных вод. В слизистой оболочке желудка располагаются многочисленные лимфоидные образования в виде узелков, а также диффузно рассеянные лимфоциты. Однако их топография, количество, изменчивость практически не отражены ни в отечественной, ни в зарубежной литературе, хотя при стимуляции иммунных органов следует признать важным направлением деятельности в профилактической лимфологии. **Цель исследования** – описать макро и микроскопические, цитологические и морфометрические особенности строения структур стенок желудка у белых крыс в эксперименте при воздействии сероводородных ванн. **Материалы и методы исследования.** В эксперименте на половозрелых белых крысах, 30 самцах, весом 140-200 г исследовали воздействие бальнеологических факторов на лимфоидные образования желудка. Курсовые воздействия были проведены в ваннах отделения санатория «Талги» Республики Дагестан с соблюдением сезонности и времени суток. **Результаты и их обсуждение.** Увеличиваются размеры лимфоидных узелков, которые занимают значительную часть пространства собственной пластинки непосредственно под эпителием. Часть лимфоцитов мигрирует из узелков, выстилающих в эпителий просвета желудка. При эксперименте с сероводородными ваннами в собственной пластинке слизистой оболочки отмечается большое количество эозинофилов, увеличивается число плазматических клеток. Сероводородные ванны вызывают достоверные ($p \geq 0,05$) изменения в диаметре, плотности и микро топографии лимфатических капилляров, посткапилляров и сосудов. Увеличивается диаметр лимфатических капилляров и посткапилляров. При воздействии сероводородных ванн увеличивается площадь лимфоидных узелков. Сероводородные ванны увеличивают проницаемость клеточных оболочек, что благоприятствует нормальному притоку питательных веществ к клеткам, интенсифицируется деятельность ферментов и гормонов. **Заключение.** Исследования лимфоидных образований и лимфатического русла желудка позволило уточнить закономерности морфогенеза и происходящие изменения иммунных органов при использовании минеральных вод в санаторно-курортном лечении, а также в плане оздоровления человека. Сероводородные ванны стимулируют образование лимфоидных клеток.

Ключевые слова: стенка желудка, сероводородные ванны, лимфоидные образования.

SOME FEATURES OF MACRO-AND MICROSCOPIC ANATOMY OF RAT'S STOMACH WALL STRUCTURES UNDER THE INFLUENCE OF HYDROGEN SULFIDE BATHS

T.S. GUSEINOV, S.T. GUSEINOVA, M.A. KHALILOV

Dagestan State Medical University, Lenin square, 1, Makhachkala, 367025, Russia

Abstract. The article discusses the morphological state of the stomach wall of white rats in the laboratory. Particular attention is paid to the dynamics of changes in lymphoid formations under the influence of balneological factors. Modern anatomical, histological, cytological, morphometric studies were carried out. Quantitative and qualitative characteristics of changes in lymphoid cells under the influence of hydrogen sulfide baths, advantages of the proposed technique are discussed. Conclusions are drawn about the possibility and effectiveness of using this technique in practical medicine. The influence of hydrological factors on the morphology of gastric lymphoid formations, their cellular composition, the structures of the mucous membrane and its structures is shown. Studies of lymphoid formations and the lymphatic channel of the stomach were carried out, which allowed us to clarify the laws of morphogenesis and changes in the immune organs when using mineral waters in Spa treatment, as well as in terms of human health.

Keywords: stomach wall, hydrogen sulfide baths, lymphoid formations.

Введение. В настоящее время в бальнеологии, курортологии, в ряде лечебных учреждений широко применяют минеральные воды разного химического состава (прием во внутрь, ванны, различные со-

четания воздействия) с целью терапии и реабилитации больных. Гастроэнтерологические болезни составляют значительный процент в клинике внутренних болезней, а большинство их нуждается в приеме минеральных вод, действующих целебно на пищеварение, иммунную и лимфатическую системы [1, 9]. Особенно часто минеральные воды применяются при заболеваниях желудка, кишечника и печени. Однако влияние гидрологических факторов на морфологию лимфоидных образований желудка, на их клеточный состав, строение слизистой оболочки и ее структур (железы, клетки, соединительная ткань, гемомикроциркуляторное и лимфатическое русло) до последнего времени изучены неостаточно.

Наибольший научный интерес представляют выявление деталей механизмов лечебного действия пресных и минеральных вод и теплоносителей контактного применения, а также результаты этих воздействий [6]. Углубленное исследование лимфоидных образований и лимфатического русла желудка позволит уточнить закономерности морфогенеза и происходящие изменения иммунных органов при использовании минеральных вод в санаторно-курортном лечении, а также в плане оздоровления человека. Это, несомненно, поможет эффективной терапии и профилактике поражений желудка и кишечника на курортах, санаториях и в повседневной жизни с учетом успехов современной лимфологии, лимфосанации, эндоэкологической реабилитации [7,8].

Целенаправленное исследование параметров лимфоидных образований ряда органов при воздействии минеральных лечебных вод является актуальной проблемой современной медицины, реабилитационной лимфологии и иммунологии. Особое место в системе пищеварения занимает желудок. Как известно, его слизистая оболочка находится в непосредственном контакте с пищей, микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности, имеющими генетически чужеродные признаки. В слизистой оболочке желудка располагаются многочисленные лимфоидные образования в виде узелков, а также диффузно рассеянные лимфоциты. Однако их топография, количество, изменчивость практически не отражены ни в отечественной, ни в зарубежной литературе, хотя при стимуляции иммунных органов следует признать важным направлением деятельности в профилактической лимфологии [9].

Цель исследования – описать макро и микроскопические, цитологические и морфометрические особенности строения структур стенок желудка у белых крыс в эксперименте при воздействии сероводородных ванн.

Материалы и методы исследования. В эксперименте на половозрелых белых крысах, 30 самцах, весом 140-200 г (возраст 3-4 месяца) исследовали воздействие бальнеологических факторов на лимфоидные образования желудка. Условия проведения всех экспериментов были максимально приближены к лечебным, т.е. процедуры проводились по общепринятой в бальнеологии и курортологии схемам. Курсовые воздействия были проведены в ваннных отделениях санатория «Талги» Республики Дагестан с соблюдением сезонности и времени суток.

Результаты и их обсуждение. Сероводородные ванны вызывают ряд изменений в содержании разных типов клеток в различных частях желудочных желез и собственной пластинке. Морфометрические и цитологические изменения структур слизистой оболочки приведены в табл. 1, 2, 3.

Таблица 1

Содержание (в %) разных типов клеток в перешейке желез фундальной части желудка у белых крыс при воздействии сероводородных ванн ($X \pm Sx$) (min-max)

Клетки	Перешеечная часть желез	Область шейки желез	Базальная часть желез
Главные	76,43±2,89 (74,2-78)	79,7±3,12 (78,3-85)	81,85±3,45 (76-87)
Обкладочные	18,40±0,61 (17,6-22)	16,45±0,47 (14,7-18,2)	15,27±0,38 (13,3-17,9)
Слизистые	5,17±0,20 (4,6-6,0)	3,68±0,30 (3,4-5,2)	2,18±0,20 (2,0-2,5)
Митозы	0,1±0,01	0,1±0,01	0,4±0,10
Энтероэндокриноциты	0,2±0,01 (0,1-0,3)	0,1±0,01	0,3±0,10

Значительные изменения отмечаются в собственной пластинке слизистой оболочки желудка крыс. Увеличиваются размеры лимфоидных узелков, которые занимают значительную часть пространства собственной пластинки непосредственно под эпителием. Часть лимфоцитов мигрирует из узелков, выстилающих в эпителий просвета желудка. Этим можно объяснить, что плотность распределения клеток в узелке неодинакова. В отдельных участках, расположенных по периферии лимфоидного узелка, клетки располагаются на большем расстоянии друг от друга. При эксперименте с сероводородными ваннами в собственной пластинке слизистой оболочки отмечается большое количество эозинофилов, увеличивается

число плазматических клеток. Для выстилающего эпителиального слоя стенки желудка характерна повышенная вакуолизация эпителиоцитов.

Анализ табл. 1-3 и статистическая обработка цифровых данных показывает, что сероводородные ванны вызывают достоверные ($p \geq 0,05$) изменения в диаметре, плотности и микротопографии лимфатических капилляров, посткапилляров и сосудов.

Таблица 2

Абсолютное содержание разных типов клеток в железах фундальной части желудка у белых крыс при воздействии сероводородных ванн ($X \pm Sx$) (min-max)

Клетки	Перешеечная часть желез	Область шейки желез	Базальная часть желез
Главные	96,44±2,70 (92,8-99,1)	87,12±3,79 (82,6-92,3)	126,44±5,47 (121-135)
Обкладочные	35,78±1,44 (31,9-38,6)	44,87±1,68 (40,3-48)	22,18±2,11 (18,8-24,2)
Слизистые	5,89±0,30 (4,7-6,2)	3,89±0,58 (3-5)	4,38±0,45 (4-6)
Митозы	0,50±0,10 (0,3-0,7)	0,6±0,20 (0,4-0,9)	1,4±0,20 (1-2)
Энтероэндокриноциты	0,35±0,01 (0,2-0,5)	0,44±0,20 (0,1-0,7)	0,78±0,10 (0,3-0,9)

Таблица 3

Содержание (в %) клеток в собственной пластинке слизистой оболочки желудка у белых крыс принимавших сероводородные ванны ($X \pm Sx$)

№№ п/п	Клетки		Фундальная часть	Пилорическая часть
1	Ретикулярные	Стромальные	46,59±3,30	46,73±3,45
2	Фибробласты			
3	Бласты		0,2±0,01	0,65±0,2
4	Большие лимфоциты		0,3±0,01	0,45±0,18
5	Средние лимфоциты		4,12±0,30	6,18±0,21
6	Малые лимфоциты		14,96±1,20	17,36±0,63
7	Незрелые плазмоциты		1,89±0,60	3,14±0,60
8	Зрелые плазмоциты		6,12±0,60	6,22±0,58
9	Незрелые нейтрофилы		5,76±0,40	4,14±0,25
10	Зрелые нейтрофилы		2,48±0,30	3,49±0,30
11	Незрелые эозинофилы		0,1±0,01	0,1±0,01
12	Зрелые эозинофилы		7,98±0,78	5,19±0,40
13	Макрофаги		0,98±0,20	2,16±0,28
14	Тучные		0,30±0,02	0,61±0,20
15	Митозы		0,10±0,01	0,40±0,10
16	Деструктивноизмененные		8,12±0,40	3,18±0,20

При приеме сероводородных ванн увеличивается диаметр лимфатических капилляров и посткапилляров. Плотность сетей лимфатических капилляров на 1 кв.см. под влиянием сероводородных ванн увеличивается на 12-15% при достоверности ($p \geq 0,05$). Также достоверно ($p \geq 0,05$) укорачиваются интервалы между краем лимфоидных узелков и лимфатическими и кровеносными капиллярами.

Площадь структур стенок желудка разная. Наибольшую площадь занимает слизистая оболочка с подслизистой основой во всех пяти частях желудка. При воздействии сероводородных ванн увеличивается площадь лимфоидных узелков с центром размножения и лимфоидных узелков без центра размножения. Отличия под влиянием сероводородных ванн достоверные ($p \geq 0,05$), табл. 4, 5.

Таблица 4

Площадь структур (в%) стенок желудка у белых крыс при воздействии сероводородных ванн ($X \pm Sx$)

Структуры стенок желудка	Пищеводная часть	Кардия	Дно	Тело	Привратник
Слизистая оболочка	30,5±2,1	30,3±1,5	35,3±3,1	30,7±0,5	30,8±2,5
Подслизистая основа	40,2±2,6	36,4±2,1	33,5±3,4	34,4±0,3	27,2±1,6
Мышечная оболочка	10,8±0,4	12,8±0,3	11,2±0,3	11,4±0,2	12,8±0,5
Серозная оболочка	5,1±0,3	5,3±0,2	4,9±0,4	3,6±0,3	5,4±0,3
Лимфоидные узелки с центром размножения	1,8±0,2	2,1±0,3	2,3±0,2	3,2±0,2	3,8±0,2
Лимфоидные узелки без центра размножения	9,4±0,3	10,5±0,3	9,4±0,3	13,8±0,4	16,8±2,4
Межузелковая лимфоидная ткань	2,2±0,3	2,6±0,2	3,4±0,2	3,9±0,3	3,2±0,2

Таблица 5

Морфометрия (в мм) лимфатического русла и одиночных узелков в различных частях желудка у белых крыс при воздействии сероводородных ванн ($X \pm Sx$) (*min-max*)

Параметры узелков	Пищеводная часть	Кардия	Тело	Дно	Привратник
Длина (мм)	1,4±0,2	1,8±0,2	1,8±0,3	1,2±0,3	2,2±0,4
Ширина (мм)	0,45±0,02	0,35±0,01	1,4±0,01	0,3±0,02	0,6±0,02
Толщина (мм)	0,2±0,01	0,2±0,01	0,5±0,20	0,2±0,03	0,3±0,03
Количество узелков с центром размножения	1,1±0,01 (1-2)	1,3±0,2 (2-3)	0,8±0,35 (3-4)	1,1±0,01 (1-2)	5,2±0,4 (3-4)
Количество узелков без центров размножения	1,2±1 (1-2)	1,3±0,1 (2-3)	1,8±0,3 (3-4)	1,1±0,01 (1-2)	6,1±0,2 (6-7)
Расстояние от кишечных эпителиоцитов до купола узелков (мкм)	110±2,1	100±1,8	90±4,5	120±2,5	90±2,4
Расстояние между краем узелков и лимфатическими капиллярами (мкм)	45,6±1,2	47,3±2,5	20-25	55,1±2,6	35,2±1,5
Диаметр периузелковых лимфатических капилляров (мкм)	130±5,5	140±2,7	70-75	125±2,5	165±5,5
Диаметр периузелковых гемокапилляров (мкм)	8,1±0,1	7,3±0,2	7,4±0,2	7,8±0,2	8,5±0,2
Расстояние между гемокапиллярами и краем узелков (мкм)	15,3±0,2	16,2±0,2	15-20	14,3±0,3	13,4±0,2
Плотность узелков на 1 кв.см	4,1±0,2	5,2±0,3	3-4	5,2±0,4	10,2±0,4

Сероводородные ванны имеют неспецифическое и специфическое действие, вызывающее регуляцию и восстановление функций нервной, эндокринной и иммунной систем.

Сероводород проникает в организм через кожу с ее обширной поверхностью и дыхательный тракт. Количество общего сероводорода, попадающего в организм через кожу при 6-минутном приеме ванны равно приблизительно 5 мг на 1 кг веса тела при концентрации сероводорода 250-300 мг/л. Через дыхательные пути в организм его поступает значительно меньше. Количество обнаруживаемого в крови сероводорода зависит от концентрации его в воде, длительности ванны, ее температуры и от функционального состояния организма.

Сероводородные ванны увеличивают проницаемость клеточных оболочек, что благоприятствует нормальному притоку питательных веществ к клеткам, интенсифицируется деятельность ферментов и гормонов [1-3, 6].

Сероводородные ванны действуют на организм следующим путем. Из воды в организм проникают молекулы сероводорода до 70 мг за процедуру, который диссоциирует с образованием сульфидов, а также окисляется до сульфатов. Они в организме образуют серу путем окисления и восстановления, блокируют железосодержащие ферменты (цитохромоксидазу, липазу и др.), которые тормозят движение электронов по дыхательной цепи и окислительные процессы в тканях [1, 2, 4, 5]. Сероводород как сильный восстановитель, вызывает превращение дисульфидных групп белков и энзимов в сульфгидрильные и

выполняет роль природного антиоксиданта. Сульфид-ион усиливает синтез аминокислот метионина и цистеина, стимулирует мононуклеары с последующим иммуномодулирующим механизмом.

Заключение. Полученные данные о влиянии сероводородных ванн на иммунные структуры желудка показывают, что они стимулируют образование лимфоидных клеток. При назначении процедур приведенные данные целесообразно учитывать для профилактики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Литература

1. Боголюбов В.М. Бальнеотерапия: вчера, сегодня, завтра // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2002. №1. С. 3–7.
2. Боголюбов В.М., Улашин В.С. Механизм физиологического и лечебного действия минеральных вод и лечебных грязей. ВКН: Курортология и Физиотерапия. М.: Медицина, 1985. Т. 1. С. 162–176.
3. Бородин Ю.И., Голубева И.А., Маринкина О.Г. Влияние питья дисциллированной воды на организацию лимфатического региона тонкой кишки // 1 съезд лимфологов России, Бюлл. НЦССХ им. Н.А. Бакулева. 2003. Т.4, №5. С. 22.
4. Гусейнова С.Т., Гусейнов Т.С. Анатомоморфометрическая характеристика лимфоидных образований желудка у белых крыс в условиях нормы. Сборник научных работ. Актуальные проблемы биологии. Томск, 2004. Т. 3, №1. С.127–128.
5. Левин Ю.М. Об общеклинической лимфологии и эндоэкологической медицине // 1 съезд лимфологов России, Бюлл. НЦССХ им. Н.А. Бакулева. 2003. Т. 4, №5. С. 7.
6. Олефиренко В.Т. Водолечение. М.: Медицина, 1988. 288 с.
7. Оранский И.Е. Природные лечебные факторы и биологические ритмы. М.: Медицина, 1988. 288 с.
8. Сапин М.Р. Иммунные структуры пищеварительной системы. М.: Медицина, 1987. 224 с.
9. Bienenstook J., Befus A.D, Mucosal immunology // Immunology. 1980. V.41. P. 249–255.

References

1. Bogoljubov VM. Bal'neoterapija: vchera, segodnja, zavtra [Balneotherapy: yesterday, today, tomorrow]. Fizioterapija, bal'neologija i rehabilitacija. 2002;1:3-7. Russian.
2. Bogoljubov VM, Ulashhin VS. Mehanizm fiziologicheskogo i lechebnogo dejstvija mineralnyh vod i lechebnyh grjazej [Mechanism of physiological and therapeutic action of mineral waters and therapeutic mud]. VKN: Kurortologija i Fizioterapija. Moscow: Medicina; 1985. Russian.
3. Borodin JuI, Golubeva IA. Marinkina OG. Vlijanie pit'ja discillirovannoj vody na organizaciju limfaticeskogo regiona tonkoj kishki [Influence of drinking distill water on the organization of the lymphatic region of the small intestine]. 1 sezd limfologov Rossii, Bjull. NCSSH im. NA. Bakuleva. 2003;4(5):22. Russian.
4. Gusejnova ST, Gusejnov TS. Anatomomorfometricheskaja harakteristika limfoidnyh obrazovanij zheludka u belyh krysv v uslovijah normy [Anatomomorphometric characteristics of gastric lymphoid formations in white rats under normal conditions]. Sbornik nauchnyh rabot. Aktual'nye problemy biologii. Tomsk; 2004. Russian.
5. Levin JuM. Ob obshheklinicheskoj limfologii i jendoeologicheskoj medicine [General clinical lymphology and endoecological medicine]. 1 sezd limfologov Rossii, Bjull. NCSSH im. N.A. Bakuleva. 2003;4(5):7. Russian.
6. Olefirenko VT. Vodolechenie [Vodolechenie]. Moscow: Medicina; 1988. Russian.
7. Oranskij IE. Prirodnye lechebnye faktory i biologicheskie ritm [Natural therapeutic factors and biological rhythms]. Moscow: Medicina; 1988. Russian.
8. Sapin MR. Immunnye struktury pishhevaritel'noj sistemy [Immune structures of the digestive system]. Moscow: Medicina; 1987. Russian.
9. Bienenstook J, Befus AD, Mucosal immunology. Immunology. 1980;41:249-55. Russian.

Библиографическая ссылка:

Гусейнов Т.С., Гусейнова С.Т., Халилов М.А. Некоторые особенности макро- и микроскопической анатомии структур стенки желудка крыс при воздействии сероводородных ванн // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-1.pdf> (дата обращения: 04.09.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16707*

Bibliographic reference:

Guseinov TS, Guseinova ST, Khalilov MA. Nekotorye osobennosti makro- i mikroskopicheskoj anatomii struktur stenki zheludka krysv pri vozdejstvii serovodorodnyh vann [Some features of macro-and microscopic anatomy of rat's stomach wall structures under the influence of hydrogen sulfide baths]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Sep 04];5 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16707

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

**ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ЭВОЛЮЦИИ МОДЕЛИ ОРГАНИЗАЦИИ И СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ
САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ В РОССИИ**
(краткий обзор литературы)

Л.Г. АГАСАРОВ^{*,**}, В.И. ЛИМОНОВ^{**}

**Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия*

***Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии
Министерства здравоохранения России, ул. Новый Арбат, д. 32, Москва, 121099, Россия
e-mail: vlimonoff@mail.ru*

Аннотация. Радикальные социально-политические и экономические изменения в 90-е годы XX столетия, развитие научно-технического прогресса повлекли негативные последствия прежде всего для здоровья людей. Произошло падение функциональных возможностей человека, проявляющееся в ухудшении работы важнейших систем жизнеобеспечения. Во многом эти проблемы в нашей стране можно решить развитием санаторно-курортного комплекса. В этой связи в целях понимания сущности и своеобразия российского курортного дела, его современного состояния целесообразно ознакомиться с особенностями истории курортного дела в России. Формирование курортного дела в России изначально преимущественно копировало западный опыт, однако в дальнейшем обозначились собственные взгляды, более научно обоснованные, чем зарубежные. В этой связи представляется целесообразным рассмотреть историческую эволюцию курортного дела, периодизацию его формирования с точки зрения изменения модели организации санаторно-курортного обслуживания. При изучении системы государственного управления курортным делом, ее истоков большое значение имеет анализ исторического опыта развития системы. Подобные исследования помогают понять смысл и назначение многих современных элементов системы управления отраслью, а также причины, которые привели к конкретной структуре и организации. Именно благодаря историко-логическому анализу удастся выявить закономерности развития, положительное и негативное на отдельных этапах становления отраслевой системы управления курортным делом.

Ключевые слова: природные лечебные ресурсы, санаторно-курортный комплекс, санаторно-курортное лечение, организационная модель, система управления.

**MAIN STAGES OF THE EVOLUTION OF THE ORGANIZATION MODEL AND
THE MANAGEMENT SYSTEM OF HEALTH AND SPA SERVICE IN RUSSIA (brief literature review)**

L.G. AGASAROV^{*,**}, V.I. LIMONOV^{**}

**Sechenov Moscow State Medical University, Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, 119991, Russia*

***National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health Moscow,
Novy Arbat str., 32, Moscow, 121099, Russia, e-mail: vlimonoff@mail.ru*

Abstract. Radical socio-political and economic changes in the 90s of the XX century, the development of scientific and technological progress entailed negative consequences, primarily for human health. There was a drop in human functional capabilities, which manifests itself in the deterioration of the work of the most important life support systems. In many respects, these problems in our country can be solved by the development of a health resort complex. In this regard, in order to understand the essence and originality of the Russian resort business, its current state, it is advisable to get acquainted with the peculiarities of the history of the resort business in Russia. The formation of the resort business in Russia initially predominantly copied the Western experience, but later on, their own views emerged, which were more scientifically substantiated than foreign ones. In this regard, it seems appropriate to consider the historical evolution of the resort business, the periodization of its formation from the point of view of changing the model of the organization of sanatorium services. When studying the system of public administration of the resort business and its origins, the analysis of the historical experience of the system's development is of great importance. Such studies help to understand the meaning and purpose of many modern elements of the industry management system, as well as the reasons that led to a specific structure and organization. It is thanks to the historical and logical analysis that it is possible to identify the patterns of development, positive and negative at certain stages of the formation of the sectoral system of resort management.

Keywords: natural healing resources, health resort complex, health resort treatment, organizational model, management system.

Оздоровительный эффект многих природных факторов известны с древнейших времен, примитивные постройки для водолечения в местах выхода минеральных вод были своего рода предвестниками современных курортов. Молва об излечивающих качествах некоторых вод разносилась далеко за пределы мест их выхода, привлекая большое количество здоровых и больных.

Сформированные непосредственно в России подходы к освоению природных лечебных ресурсов, управлению развитием курортных местностей и формированию социальной инфраструктуры курортов, а также институционального обеспечения их деятельности имеют довольно длительную историю. С давних пор многие жители Кавказа применяли их. Многие путешественники по России сообщали об оздоровительных качествах минеральных вод и озерных грязей и об их применении в лечебных целях. Вместе с тем география природных лечебных ресурсов России, возможности их использования в течение многих веков не была изучена и систематизирована. Отдельные природные лечебные ресурсы в различных районах России длительное время использовались лишь периодически и случайно. Первые сведения о горячих источниках в «земле Пятигорских Черкасс» обнаружены еще в допетровскую эпоху в «Книге к Большому Чертежу», изданной в 1627 г. (3-е издание) и считавшейся первым географическим справочником земель российских.

Начало же научного изучения природных лечебных факторов и открытие первых курортов в России связаны инициативой Петра I. Создавая в Петрозаводске фабрики И. Ребоев выявил оздоровительные качества местных источников и известил об этом управляющему фабрики, а тот – Петру I. Петр испробовал действие минеральной воды на себе и распорядился построить курорт Марциальные воды (1714 г.). С этого момента начинается становление курортного дела в России.

Таблица 1

Основные исторические этапы изменение модели организации санаторно-курортного обслуживания

Номер и наименование	Хронологические рамки	Содержание этапа		
		Основные характеристики	Организационная модель	Основная задача функционирования
I этап, Досоциалистический	XVIII век – 1917 год	Изучение и освоение природных лечебных ресурсов. Формирование курортов, создание общекурортных служб и инфраструктуры. Доминирование частной практики	Фрагментарная санаторно-курортная сфера, не образующая целостного санаторно-курортного комплекса, не являющаяся частью системы здравоохранения	Укрепление индивидуального здоровья (преимущественно обеспеченных граждан)
II этап, Социалистический	1917 год – 1992 год	Высокие темпы развития курортного дела на научной основе. Государственная плановая организация курортного дела. Курорты, природные лечебные ресурсы – государственная собственность	Организационное и социально-экономическое обобществление курортного дела. Санаторно-курортный комплекс – единая санаторно-курортная система, неотъемлемый элемент государственного здравоохранения	Поддержка и укрепление общественного здоровья (всеобщая доступность)
III этап, Трансформационный	с 1992 года	Противоречивый процесс формирования рынка санаторно-курортных услуг. Многообразие форм собственности и видов хозяйствования	Симбиоз общественных и частных форм санаторно-курортного обслуживания. Поворот от чрезмерно централизованной к фрагментарной санаторно-курортной системе	Стремление поддерживать и индивидуальное и общественное здоровье

В целях понимания сущности и своеобразия российского курортного дела, в интересах выявления его современной самобытности необходимо обобщенно очертить историческую эволюцию его формирования, изменение модели организации санаторно-курортного обслуживания [1, 3, 10].

Модель организации санаторно-курортного обслуживания в России претерпела разнообразные преобразования. На наш взгляд можно выделить три основных этапа развития и понимания этих преобразований, рубежами между которыми выступают:

- революция 1917 года, ликвидация капитализма и проведение социалистических преобразований;
- экономические реформы 90-х годов 20-го столетия и возрождение капиталистических форм хозяйствования (табл. 1).

Этап 1. Управление российскими курортами в дореволюционный период (до 1917 г.) не было строго упорядочено и отрегулировано, не существовало единого органа, определяющего государственную курортную политику.

Система государственного управления курортным делом в дореволюционной России трансформировалась следующим образом:

- с 1815 г. смотритель надворного советника при минеральных водах, подведомственный Министерству внутренних дел;
- с 1819 г. главный директор вод, подведомственный Министерству внутренних дел;
- с 1847 г. дирекция минеральных вод во главе с Управляющим минеральными водами, подведомственная Кавказскому Наместнику (по отношению к Кавказским Минеральным Водам) или непосредственно Министерству внутренних дел (по отношению к прочим лечебным местностям);
- с 1892 г. правительственный комиссар, назначаемый Министром государственных имуществ по соглашению с Военным министром и Министром внутренних дел (по отношению к Кавказским Минеральным Водам); врач (лекарь) при Сергиевских, Туркинских, Малкинских и Андреяпольских минеральных водах; директор вод (по отношению к Старорусским, Кеммернским и Липецким минеральным водам), а также управление медицинской частью Закавказского края (по отношению к минеральным водам Тифлисской губернии);
- с 1905 г. Кавказский Наместник и Министр торговли и промышленности (по отношению к Кавказским Минеральным Водам), Кавказский Наместник и Военное министерство (по отношению к Абастуманским минеральным водам), управление Главного врачебного инспектора и главное управление по делам местного хозяйства (по отношению к прочим лечебным местностям с назначением при каждой местности директора вод) [6,7].

Вопросами развития курортологической науки занимались научные медицинские общества, а также высшие учебные и научно-исследовательские заведения в соответствии со своим профилем. Структура дореволюционных курортов включала отели достаточно высокого уровня, частные дачи и особняки, дома и комнаты для сдачи внаем, заведения общественного питания, общекурортные парки, купальни и другие рекреационные объекты, магазины и предприятия инфраструктуры, а также объекты курортной медицины. Медицина в основном была отделена от баз размещения и была представлена общекурортными лечебными центрами (бальнеолечебницами, питьевыми бюветами, водозлектросветолечебницами и др.) и частнопрактикующими врачами-специалистами. Она не была частью земской медицины и не входила в систему охраны здоровья населения ввиду малой доступности широким слоям населения страны.

Характерная черта курортного дела в царской России – недоступность курортного лечения среднему слою населения и низкий уровень организации лечебной работы вследствие нехватки здравниц, медицинских кадров и доминирования частной практики. Курортная медицина действовала на коммерческой основе, не была частью системы российского здравоохранения и не включалась в систему охраны здоровья населения ввиду несущественной доступности широким массам населения.

Общим для первого (досоциалистического) периода было преимущественно покровительственное отношение к курортному делу, внутренне не обусловленное потребностями развития производительных сил. Состояние курортного дела характеризовалось зарождением специфического рыночного товарообмена санаторно-курортных услуг, недоступностью курортного лечения широким массам населения, низким уровнем организации лечебной работы, доминированием частной практики. Это позволяет трактовать исторически раннюю организационно-экономическую модель курортного дела как фрагментарную санаторно-курортную сферу, не образующую целостного санаторно-курортного комплекса. Основной задачей функционирования такой сферы является поддержание и укрепление индивидуального, а не общественного здоровья.

Этап 2. С первых лет советской власти вопросам использования природных физических факторов в целях улучшения здоровья населения придавалось большое значение. После специального постановления правительства в 1918 г. все существовавшие на территории страны курорты были объявлены государственной собственностью и переданы ВСНХ, который возложил задачу управления ими на Наркомздрав СССР. С этого периода курортная деятельность в России стала частью российского здравоохранения [12].

В советский период курортное дело не только возрождается, но и начинает бурно развиваться. Российская курортология заняла передовые позиции в мире. После революции 1917 г. система государственного управления курортным делом в России претерпевала следующие изменения:

– с 1919 г. Наркомздрав РСФСР (в 1922 г. образованы Главное курортное управление и Управление эксплуатации курортов, с 1923 г. объединенные в Главное курортное управление Наркомздрава РСФСР);

– с 1931 г. Всероссийское объединение курортов и курортных предприятий, подотчетное Наркомздраву РСФСР;

– с 1932 г. тресты, во главе с Всесоюзным объединением курортов «Союзкурорт», которое было подотчетно Наркомздраву СССР;

– с 1933 г. Санаторно-курортного объединения ВЦСПС (с 1934 г. Санаторно-курортное объединение ВЦСПС преобразуется в Управление курортами, санаториями и домами отдыха, находившимися в непосредственном ведении ВЦСПС (действующее одновременно с Всесоюзным объединением курортов «Союзкурорт»);

– с 1933 г. Уполномоченный ЦИК по курортным вопросам (дополнительно для Сочинского курортного региона, Кавминвод и курортов Минераловодской группы);

– с 1938 г. дополнительно создается Курортное управление во главе с директором курорта, непосредственное подчиненное Управлению курортов и санаториев Наркомздрава СССР (с 1946 г. — Министерству здравоохранения СССР). С 15 августа 1948 г. действовали Уполномоченные Совета министров СССР по курортам Сочи-Мацеста, Крыма и Минераловодской группы;

– с 1960 г. Центральное курортное управление ВЦСПС.

К управлению курортами были привлечены профсоюзы, к развитию курортов на научной основе – медицинские научные общества, к охране курортных ресурсов – местные советы и специальные комиссии [13-15].

В стране была создана структура курортного дела, которая не имела аналогов в мировой практике. Это была система доступного, массового, профилактической направленности, комплексного курортного лечения и оздоровления, являющаяся элементом национальной культуры населения страны. Сформировался своеобразный тип санаторно-курортного обслуживания, являющегося составной частью государственной системы здравоохранения. Для него были характерны минимизация затрат, стандартизация обслуживания, но одновременно высокий уровень медицинской помощи. В практику курортного дела внедрялись новые прогрессивные формы курортного лечения, повышался уровень комфортности [11].

Принадлежность здравниц различным ведомствам и общественным организациям не являлась препятствием для осуществления единой государственной политики в области курортного дела. Его основное воспроизводство осуществлялось в первую очередь за счет средств государственного социального страхования, а также средств министерств и ведомств. Это позволяло финансировать работу по новому строительству, реконструкции и капитальному ремонту здравниц, пополнять их основные фонды, компенсировать часть затрат, связанных с изменением цен и тарифов.

На смену воззрениям, рассматривающим курортное дело исключительно как непроизводительную сферу, не создающую стоимости, не увеличивающую национального богатства, в Советское время пришло другое понимание, и отношение экономической науки к курортному делу стало изменяться в сторону признания ее полезности для развития экономики как важного фактора экономического роста богатства страны, производительного характера труда ее работников, приравненного к труду в материальном производстве [16, 17].

В это время развивается общественное курортное дело. В рамках общественного курортного дела рынок не действует или действует частично. Преобладающим и направляющим является нерыночный способ координации санаторно-курортной деятельности, доминирует административный тип организации обмена результатами санаторно-курортной деятельности. Экономическое равновесие между спросом и их предложением достигается в курортном деле при наличии коллективных органов управления и соответствующих социально-финансовых институтов [21].

Этап 3. Реформы 90-х годов XX в. разрушили основы прежнего функционирования санаторно-курортного комплекса страны, не создав новых и не обозначив четких целей функционирования и развития отрасли. Средства социального страхования были выведены из-под управления профсоюзов, которые в связи с этим утратили функции распределения санаторных и оздоровительных путёвок и компенсации отдыхающим части их стоимости. Созданные государственные фонды социального страхования, в свою очередь, перестали выделять какие-либо средства рекреационным предприятиям, кроме оплаты стоимости путевок, что лишило здравницы средств на расширенное воспроизводство.

Тяжелое экономическое положение большинства отраслей народного хозяйства резко уменьшило и еще один источник финансирования курортного комплекса – средства фондов потребления промышленных предприятий, для которых на первый план выдвинулись задачи борьбы за собственное выживание при традиционном остаточном отношении к проблемам отдыха и лечения работников. Это

не могло не сказаться на состоянии курортных учреждений, статистические показатели санаторно-курортного обслуживания резко ухудшились. Государственный статус сохранили только здравницы Минздрава и силовых ведомств, остальные были преобразованы в организации разных организационно-правовых форм и форм собственности и перешли на самоуправление.

Важным фактором, повлиявшим на развитие санаторно-курортной сферы, было постоянное изменение в структуре государственных органов управления этой отраслью:

– с 1990 г. Министерство здравоохранения РСФСР (с 1991 г. – Министерство здравоохранения и социального обеспечения РФ, в конце этого года – Министерства здравоохранения РФ;

– с 1994 г. Государственный комитет РФ по физической культуре и туризму, в рамках которого создано Главное управление санаторно-курортного дела;

– с 2001 г. Министерство здравоохранения РФ (с 2004 г. – Министерство здравоохранения и социального развития РФ; с 2012 г. по н/в – Министерство здравоохранения РФ.

Развал СССР, переход к рыночной экономике, тяжелая экономическая ситуация переходного периода больно ударили по курортному делу. Обедневшее население не могло оплачивать санаторно-курортное лечение. Санаторно-курортная система стала разваливаться. Здравницы стояли полупустыми, многие стали нерентабельными и закрылись. Санаторно-курортное лечение могли позволить только обеспеченные граждане, которые предпочитали оздоровление за рубежом или в немногочисленных элитарных здравницах Управления делами Президента, обладавших высокой комфортностью и большим разнообразием лечебных услуг. Уровень этих здравниц во многом превышал уровень известных мировых лечебных курортов. Удержаться на плаву им помогала не только клиентура из «новых русских», но и отчисления от соцстраха.

Наряду с количественными изменениями, курортный комплекс страны реформировался качественно. Здравницы приобрели новые организационно-правовые формы в соответствии с российским законодательством, причем эта приватизация носила принципиальный характер и отразила изменение форм собственности. В настоящее время из всех санаторно-курортных организаций страны государственный сектор составляет чуть более трети, остальные здравницы приобрели статус акционерных обществ (товариществ), или являются филиалами крупных предприятий [13, 18].

С конца 90-х годов в санаторно-курортной отрасли России наметились положительные тенденции развития. Выжившие в переходный период здравницы стали приобретать современное медицинское оборудование, развивать новые виды услуг. Уникальные природные ресурсы, непреходящие достижения российской курортологии в сочетании с новыми тенденциями к расширению спектра услуг, улучшению комфортности здравниц дают реальную возможность успешного развития как отдельных санаторно-курортных учреждений, так и отрасли в целом [1, 2, 4, 5].

В санаторно-курортной сфере, как и в других отраслях, происходит масштабная смена собственности, утверждается многоукладность различных организационно-правовых форм здравниц. Очевидно, что в настоящее время с максимальной эффективностью санаторно-курортный комплекс может функционировать только на основе многообразия форм собственности и хозяйствования [8, 19, 20].

При этом, если здравницы, основанные на государственной и муниципальной собственности, в своей деятельности ориентируются на решение медико-социальных задач, то частнопредпринимательские – на экономическую эффективность использования ресурсов. Для современных условий, с учетом смешанных форм производства санаторно-курортных услуг, их многоукладности, наиболее результативным вариантом является симбиоз общественных и частных форм санаторно-курортного обслуживания людей [9].

Литература

1. Андропова Е.М., Романенков А.И., Гржебина Л.М., Подкорытова Е.А., Кутьин И.В. Анализ проблем и перспектив развития лечебно-оздоровительного туризма в Крыму // Сервис в России и за рубежом. 2016. Т. 10, №3(64). С. 92–106.

2. Арифиллин М.В., Симонова М.М. Кумысолечение: проблемы и перспективы развития традиционных и альтернативных видов оздоровительной деятельности в республике Башкирия и республике Крым В сб.: Проблемы и перспективы развития туризма в Южном федеральном округе. Сборник научных трудов. 2017. С. 19–22.

3. Борисова А.В., Иерусалимский Ю.Ю. История развития санаторно-курортного дела в России // Современные проблемы сервиса и туризма. 2009. №3. С. 31–34.

4. Ганиева А.К. Социальные стандарты сферы оздоровления в России // Ученые записки Крымского инженерно-педагогического университета. 2018. №4(62). С. 54–60.

5. Журавлева Т.А. Анализ современного рынка лечебного отдыха // Вестник Поволжского государственного университета сервиса. Серия: Экономика. 2016. №2(44). С. 155–159.

6. Криворучко В.И., Нелюбин В.В. Справочник по курортной медицине и спортивно-оздоровительному туризму в Российской Федерации. М.: Советский спорт, 2013. 208 с.
7. Кошель М.С., Григорян Э.Р., Парфейников С.А. Совершенствование санаторно-курортного комплекса Кавказских минеральных вод и Армении // *Современные проблемы науки и образования*. 2014. №3. С. 505.
8. Кадыров А.Р. Проблемы развития санаторно-курортной отрасли Российской Федерации // *Актуальные вопросы современной экономики*. 2020. №1. С. 596–600.
9. Лимонов В.И. Состояние и тенденции развития санаторно-курортного комплекса Центрального федерального округа // *Вестник восстановительной медицины*. 2020. №1. С. 81–84.
10. Никитина О.А. История курортного дела и СПА-индустрии: 2-е изд., исп. и доп. Учебное пособие. М.: Брай, 2017. 139 с.
11. Оборин М.С., Фролова Н.В., Нагоева Т.А., Артамонова О.А Системные методы исследования в моделировании рынка санаторно-курортных услуг и курортно-рекреационных систем // *Вестник Тихоокеанского государственного университета*. 2016. №3(42). С. 131–144.
12. Парфенов А.А., Датий А.В., Лимонов В.И., Королев Ю.Н. Проблемы развития санаторно-курортного комплекса России // *Вестник восстановительной медицины*. 2019. №4. С. 67–70.
13. Разумов А.Н., Лимонов В.И., Нестерова Е.В. Об отраслевой науке в санаторно-курортной сфере // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2019. №2-2. С. 139–140.
14. Синельников Б.М., Михайленко В.И. Решающие факторы развития социально-экономического развития Кавказских минеральных вод до 2020 года // *Успехи современного естествознания*. 2007. №12. С. 204–207.
15. Соляр М.Д. Некоторые проблемы и перспективы развития города-курорта Пятигорска // *Успехи современного естествознания*. 2007. №12. С. 179–180.
16. Степанян А.Ж. Основные этапы реализации организационно-правовых и социально-экономических технологий управления системой мероприятий по реабилитации на курорте лиц, подвергшихся экстремальным стрессовым воздействиям // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2015. №3(43). С. 9.
17. Слепаков С.С., Катренко В.С. Концептуальные подходы к государственной политике социально-экономического развития курорта // *Успехи современного естествознания*. 2007. №12. С. 208–209.
18. Стреленко Т.Г., Гомилевская Г.А., Овчаренко Н.П. Развитие туризма в Приморском крае. Москва-Берлин, 2019.
19. Современный гостинично-ресторанный бизнес: экономика и менеджмент. Материалы пятой научно-практической конференции. 2018.
20. Черненко Ю.В., Раскина Е.Е. Актуальные вопросы поликлинической и социальной педиатрии: учебно-методическое пособие. Современные проблемы науки и образования. 2009. №1. С. 51.
21. Швецова Е.К. Регионализация системы здравоохранения (на примере сельских территорий юга России) // *Международный научный журнал*. 2014. № 1. С. 43–48.

References

1. Andropova YeM, Romanenkov AI, Grzhebina LM, Podkorytova YeA, Kut'in IV. Analiz problem i perspektiv razvitiya lechebno-ozdorovitel'nogo turizma v Krymu [Analysis of problems and prospects of development of medical and health tourism in the Crimea]. *Servis v Rossii i za rubezhom*. 2016;10(64):92-106. Russian.
2. Arifullin MV, Simonova MM. Kumysolecheniye: problemy i perspektivy razvitiya traditsionnykh i al'ternativnykh vidov ozdorovitel'noy deyatelnosti v respublike Bashkiriya i respublike Krym [Kumysolechenie: problems and prospects of development of traditional and alternative types of health-improving activities in the Republic of Bashkiria and the Republic of Crimea in SB] V sbornike: Problemy i perspektivy razvitiya turizma v Yuzhnom federal'nom okruge. *Sbornik nauchnykh trudov*. 2017. Russian.
3. Borisova AV, Iyerusalimskiy YUYU. Istoriya razvitiya sanatorno-kurortnogo dela v Rossii [History of development of sanatorium and resort business in Russia]. *Sovremennyye problemy servisa i turizma*. 2009;3:31-4. Russian.
4. Ganiyeva AK. Sotsial'nyye standarty sfery ozdorovleniya v Rossii [Social standards of the sphere of health improvement in Russia]. *Uchenyye zapiski Krymskogo inzhenerno-pedagogicheskogo universiteta*. 2018;4(62):54-60. Russian.
5. Zhuravleva TA. Analiz sovremennogo rynka lechebnogo otdykha [Analysis of the modern market of medical recreation]. *Vestnik Povolzhskogo gosudarstvennogo universiteta servisa. Seriya: Ekonomika*. 2016;2(44):155-9. Russian.
6. Krivoruchko VI, Nelyubin VV. Spravochnik po kurortnoy meditsine i sportivno-ozdorovitel'nomu turizmu v Rossiyskoy Federatsii [Handbook of resort medicine and sports and health tourism in the Russian Federation]. Moscow: Sovetskiy sport; 2013. Russian.

7. Koshel' MS, Grigoryan ER, Parfeynikov SA. Sovershenstvovaniye sanatorno-kurortnogo kompleksa Kavkazskikh mineral'nykh vod i Armenii [Improving the sanatorium-resort complex of Caucasian mineral waters and Armenia]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;3:505. Russian.

8. Kadyrov AR. Problemy razvitiya sanatorno-kurortnoy otrasli Rossiyskoy Federatsii [Problems of development of the sanatorium industry of the Russian Federation]. *Aktual'nyye voprosy sovremennoy ekonomiki*. 2020;1:596-600. Russian.

9. Limonov VI. Sostoyaniye i tendentsii razvitiya sanatorno-kurortnogo kompleksa Tsentral'nogo federal'nogo okruga [State and trends of development of the sanatorium-resort complex of the Central Federal district]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2020;1:81-4. Russian.

10. Nikitina OA. Istoriya kurortnogo dela i SPA-industrii [History of resort business and SPA industry]: 2-ye izd., ispr., i dop. *Uchebnoye posobiye*. Moscow: Bray; 2017. Russian.

11. Oborin MS, Frolova NV, Nagoyeva TA, Artamonova OA Sistemnyye metody issledovaniya v modelirovaniy rynka sanatorno-kurortnykh uslug i kurortno-rekreatsionnykh system [System research methods in modeling the market of Spa services and resort and recreational systems]. *Vestnik Tikhookeanskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2016;3(42):131-44. Russian.

12. Parfenov AA, Datiy AV, Limonov VI, Korolev YUN. Problemy razvitiya sanatorno-kurortnogo kompleksa Rossii [Problems of development of the sanatorium-resort complex of Russia]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2019;4:67-70. Russian.

13. Razumov AN, Limonov VI, Nesterova YeV. Ob otraslevoy nauke v sanatorno-kurortnoy sfere [about branch science in the sanatorium-resort sphere]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2019;2-2:139-40. Russian.

14. Sinel'nikov BM, Mikhaylenko VI. Reshayushchiye faktory razvitiya sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya Kavkazskikh mineral'nykh vod do 2020 goda [Decisive factors of development of social and economic development of the Caucasian mineral waters until 2020]. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya*. 2007;12:204-7. Russian.

15. Solyar MD. Nekotoryye problemy i perspektivy razvitiya goroda-kurorta Pyatigorska [Some problems and prospects of development of the resort city of Pyatigorsk]. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya*. 2007;12:179-80. Russian.

16. Stepanyan AZH. Osnovnyye etapy realizatsii organizatsionno-pravovykh i sotsial'no-ekonomicheskikh tekhnologiy upravleniya sistemoy meropriyatiy po rehabilitatsii na kurorte lits, podvergshikhsya ekstremal'nykh stressovym vozdeystviyam [Main stages of implementation of organizational-legal and socio-economic technologies for managing the system of measures for rehabilitation at the resort of persons subjected to extreme stress]. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2015;3(43):9. Russian.

17. Slepakov SS, Katrenko BC. Kontseptual'nyye podkhody k gosudarstvennoy politike sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya kurorta [Conceptual approaches to the state policy of social and economic development of the resort]. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya*. 2007;12:208-9. Russian.

18. Strelenko TG, Gomilevskaya GA, Ovcharenko NP. Razvitiye turizma v Pimorskom krae [development of tourism in Primorsky Krai]. Moscow-Berlin; 2019 Russian.

19. *Sovremennyy gostinichno-restorannyy biznes: ekonomika i menedzhment* [Modern hotel and restaurant business: Economics and management]. *Materialy pyatoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*; 2018. Russian.

20. Chernenkov YUV, Raskina YeYe. Aktual'nyye voprosy poliklinicheskoy i sotsial'noy pediatrii: uchebno-metodicheskoye posobiye [Actual issues of polyclinic and social Pediatrics: educational and methodological guide]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2009;1:51. Russian.

21. Shvetsova YeK. Regionalizatsiya sistema zdavookhraneniya (na primere sel'skikh territoriy yuga Rossii) [Regionalization of the healthcare system (on the example of rural territories in the South of Russia)]. *Mezhdunarodnyy nauchnyy zhurnal*. 2014;1:43-8 Russian.

Библиографическая ссылка:

Агасаров Л.Г., Лимонов В.И. Основные этапы эволюции модели организации и системы управления санаторно-курортного обслуживания в России (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-2.pdf> (дата обращения: 09.09.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16716*

Bibliographic reference:

Agasarov LG, Limonov VI. Osnovnye etapy jevoljucii modeli organizatsii i sistemy upravleniya sanatorno-kurortnogo obsluzhivaniya v Rossii (kratkij obzor literatury) [Main stages of the evolution of the organization model and the management system of health and spa service in Russia (brief literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2020 [cited 2020 Sep 09];5 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16716

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СИСТЕМЕ СОВРЕМЕННОЙ СПОРТИВНОЙ ПОДГОТОВКИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ ТЕХНИЧЕСКИХ НАВЫКОВ ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ

ТАДЕУШ ХУЧИНСКИЙ*, А.А. НЕСМЕЯНОВ**, ТОМАШ ВИЛЬЧЕВСКИЙ***, ЯКУБ МУДРЕЦ***,
КАРОЛИНА ВИЛЬЧЕВСКА****, ПАВЕЛ ЛЕНИК****, В.П. ОВЧИННИКОВ*****,
А.М. ФОКИН*****, А.А. ХАДАРЦЕВ*****

* Технологический университет Кошалина, ul. Śniadeckich, 2, г. Кошалин, 4519, Польша

** Федерация пилербаскета Санкт-Петербурга,

Калужский переулок, д.7, оф.95, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия

*** Академия физического воспитания в Катовице, ul. Mikolowska, 72 A, г. Катовице, 40-065, Польша

**** Начальная школа № 2 в Квидзыне, ul. Grudziądzka, 8, г. Квидзын, 82-500, Польша

***** Жешувский университет, ul. Aleja Rejtana 16 C, г. Жешув, 35-959, Польша

***** Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
набережная реки Мойки, д. 48, г. Санкт-Петербург, 190031, Россия

***** ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. Введение. В статье дается описание формулы современного процесса спортивной подготовки, основанного на современных анатомо-функциональных и неврологических знаниях. Исследования были направлены на изучение эффективности развития технических навыков и принятия оперативных решений, а также на психологическую поддержку молодых спортсменов. Основная предпосылка-практическое влияние стимулирования ЦНС на процессы обучения и технического совершенствования, и принятия решений. На анатомо-функциональной основе (поля Бродмана) планируются средства обучения и эмоциональные стратегии. **Методология исследований.** Теоретической основой послужила программа нейровизуализации мозга (проект *Human Connectome*), включавший несколько видов исследований: статистические методы нейровизуализации (компьютерная томография, МРТ-сканирование мозга); динамические методы – *электроэнцефалография*, исследование вызванных потенциалов, *функциональная магнитно-резонансная томография* и их сочетание (для диагностики психических состояний). **Результаты и их обсуждение.** Основной единицей тренировочного цикла является учебный урок, в котором игроки приобретают новые технические и когнитивные навыки, изучают их, совершенствуют и используют во время игры. Для оптимального использования времени учебного урока, он распределяется на три этапа (обучение, совершенствование и тренировка). Поэтому мозг и вся нервная система активизируются, и тренировка становится разнообразной и интересной спортсменам. Модели процесса принятия решений игроком основаны на созидательном творчестве спортсмена, направленном на ожидание, восприятие, память, внимание (4 типа когнитивности). Это рассматривается как специфический интеллект, то-есть выбор наилучшего решения для ситуации и партнеров на игровой площадке. В связи с этим следует ожидать, что скорость мышления еще много лет будет догонять скорость движения. Тем не менее, недостатки в когнитивных процессах снижают как личный потенциал игрока, так и по сравнению его со всей командой. Предложена структура тренировочного блока. Выделены три фазы – обучения, совершенствования и обучения в обучении. Это обеспечивает психологически-эмоциональный скачок, обучение эмоциональному контролю и возможностям использования психологического давления. **Заключение.** Физические аспекты индивидуальных и командных видов спорта приближаются к пределам, в то же время развитие когнитивных характеристик – безгранично. Цель тренировочного процесса – циклическая перегрузка и разгрузка центральной нервной системы, что, с одновременным формированием технических навыков обуславливается перцептивными и когнитивными процессами.

Ключевые слова: обучение, моторика, неврология, спорт, программа, обучение, цикл, процесс обучения

NEUROLOGICAL APPROACHES TO MODERN SPORT TRAINING SYSTEM AND THEIR INFLUENCE ON THE DEVELOPMENT OF TECHNICAL SKILLS OF YOUNG ATHLETES

TADEUSH KHUCHINSKY*, A.A. NESMEYANOV**, TOMASH VILCHEVSKY***, YAKUB MUDRETS***,
 KAROLINA VILCHEVSKA****, PAVEL LENIK****, V.P. OVCHINNIKOV*****,
 A.M. FOKIN*****, A.A. KHADARTSEV*****

* *University of Technology in Koszalin, Śniadeckich Str., 2, Koszalin, 4519, Poland*

** *Piterbasket Federation in St. Petersburg,*

Kaluzhsky lane, 7, office 95, St. Petersburg, 191015, Russia

*** *Academy of Physical Education in Katowice, Mikolowska Str., 72 A, Katowice, 40-065, Poland*

**** *Primary school no. 2 in Kwidzyn, Grudziądzka Str., 8, Kwidzyn, 82-500, Poland*

***** *University of Rzeszow, Aleja Rejtana Str., 16 C, Rzeszow, 35-959, Poland*

***** *Herzen State Pedagogical University, Moika Emb., 48, St. Petersburg, 190031, Russia*

***** *Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia*

Abstract. Introduction. The article describes the formula of the modern process of sports training, based on modern anatomical, functional and neurological knowledge. The studies were aimed at studying the effectiveness of the technical skills development and making operational decisions, as well as psychological support for young athletes. The main prerequisite is the practical impact of stimulating the central nervous system on the processes of learning and technical improvement, and decision making. Learning tools and emotional strategies are planned on an anatomical and functional basis (Brodmann's fields). **Research methodology.** The theoretical basis was the brain neuroimaging program (Human Connectome project), which included several types of research: statistical methods of neuroimaging (computed tomography, MRI brain scanning); dynamic methods - electroencephalography, evoked potential research, functional magnetic resonance imaging and their combination (for the diagnosis of mental states). **Results and its discussion.** The main unit of the training cycle is the training lesson, in which the players acquire new technical and cognitive skills, learn them, improve them and use them during the game. To make the best use of the time of the training lesson, it is divided into three stages (learning, improvement and training). Therefore, the brain and the entire nervous system are activated, and the training becomes varied and interesting for athletes. Models of the player's decision-making process are based on the athlete's creative creativity aimed at expectation, perception, memory, attention (4 types of cognition). This is regarded as specific intelligence, i.e. choosing the best solution for the situation and partners on the playground. In this regard, one should expect that the speed of thinking will catch up with the speed of movement for many years to come. However, deficiencies in cognitive processes reduce both the player's personal potential and in comparison with the whole team. The structure of the training block is proposed. There are three phases - training, improvement and learning in training. This provides a psychological-emotional leap, training in emotional control and the possibilities of using psychological pressure. **Conclusion.** The physical aspects of individual and team sports are approaching their limits, while the cognitive performance development is limitless. The purpose of the training process is cyclic overload and unloading of the central nervous system, which is conditioned by the simultaneous formation of technical skills by perceptual and cognitive processes.

Keywords: training, motor skills, neurology, sports, program, training, cycle, learning process

Введение. В игровых видах спорта юные игроки должны находиться в течение всей тренировки или матча на высоком физическом уровне, а также – находить, выбирать и выполнять оптимальное игровое решение в короткий промежуток времени (на основе конвергентных процессов), когда процессы принятия решений сосредоточены во временной плоскости.

В проведенном исследовании и во время практического планирования учебно-тренировочных занятий основное внимание уделялось поиску нейропластических процессов в нескольких научных областях:

1. *Психология* (корреляты и обусловленности различных состояний сознания)
2. *Неврология* (связи между умственной и структурно-функциональной активностью мозга)
3. *Когнитивистика* (исключая сферы психики и модели искусственного интеллекта)
4. *Квантовая физика – социология – социальная кибернетика* (психическая активность на квантовом уровне) – *социологическая меметика* (теория «мемов» – единиц передачи культурной информации, распространяемой от одного человека к другому посредством имитации, научения и др. Теория мемов открыла новое понимание того, как формируется человеческое сознание, и дала своё объяснение механизмам культурной эволюции)

5. *Философия* (решение проблемы связи между мозгом и разумом)

Способность взаимодействовать между системами, кратко описанными выше, называется творчеством на игровом поле (дивергентные процессы). Творческий мозг совершенно по-разному связан с системами – они могут одновременно реагировать на области мозга, которые обычно не работают друг с

другом. Основой являются усиленные и активные обширные сети и 6 функциональных сетей плюс 3 подсети обширных сетей и регенерация, для которой фоном может быть философия Дзен [8]. Переключателем служит сеть значимости SN , также лобная и префронтальная кора, следовательно, игроки должны практиковать объем рабочей семантической памяти через субпроцессы внимания, зрительный поиск, запоминание информации и т. д. [7]. Их называют сетями большого масштаба, так как они включают в себя несколько отдаленных друг от друга областей мозга и могут подавлять помехи небольших сетей нейронов, с которыми сочетаются, являясь основой для принятия быстрых решений. В то же время – в обычном тренировочном подходе тренеры сосредотачиваются на небольших, специализированных сетях, подверженных *дистракторам* (правдоподобным ответам в тестовых заданиях с выбором одного или нескольких правильных ответов) и расстройствам – отсюда и четкое разделение на 3 фазы (обучение, совершенствование и фрагменты игр).

Интеграция отдаленных областей – когда более высокая глобальная эффективность приводит к увеличению частоты нейрофизиологической активации, большему количеству и длине продольных связей в мозге между областями. Интеграция в тренировочную среду и в тренировочные переменные, в том числе в регенеративные процессы (медитация) вышеописанных процессов способствует значительному улучшению скорости двусторонней передачи информации, и ее качества обуславливают оптимальное использование свойств сети малых миров мозга [6].

Простые, сложные и сверхсложные зрительные нейроны-детекторы локализируются в разных слоях коры головного мозга. Они избирательно реагируют на циклические и на поступательно-возвратные движения предметов, на приближение и удаление объектов, на цвета с длиной волны – избирательно на 480 нм (синий), 500 нм (зеленый) и 620 нм (красный). Имеются нейроны, реагирующие на синергичные стимулы различных сенсорных модальностей: зрительно-слуховые, зрительно-сомато-сенсорные и пр. [3].

Непредсказуемость хода игры в командных видах спорта ставит огромные задачи на будущее. Именно по этой причине творчество, веселье, переживание должны стать новыми национальными добродетелями [11]. Скоростные данные и данные об эффективности больше не являются ключевыми факторами, определяющими успех в спортивной борьбе. В Центре современного обучения должны стоять внимание, восприятие, предвидение, творчество и другие когнитивные процессы. В современном процессе обучения следует контролировать не только физические нагрузки, но и ментальные требования – такие как уровень внутренней мотивации по отношению к ситуации и партнерам (сосредоточенность, строгость, твердость, серьезность, креативность). Предлагаемая тренировочная формула должна привести к тому, что спортсмены, при 90 минутной тренировке, или матча, находятся в состоянии работы с максимальной концентрацией внимания, однако для этого необходим переход к процессу обучения с применением уникальных методик [11].

Оптимальный уровень возбуждения увеличивается по мере овладения сенсорно-двигательными навыками – чем лучше технически обученный спортсмен, тем лучше он работает с нарастающим возбуждением. Продолжительная работа не оказывает существенного влияния на точность скоростно-силовых упражнений и скоростную выносливость. Значительное снижение точности передач мяча в баскетболе может вызывать и специфика упражнений. Для оценки функционального состояния и характера реакций организма баскетболистов на психологические нагрузки могут использоваться психофизиологические методы [1]. Этот процесс может быть реализован простым способом в одном из разработанных учебном блоке.

Современные исследования показывают, что в командных видах спорта необходимо предусмотреть не менее 5 вариантов развития атаки. Футбольным примером творческого игрока является поиск последующих плоскостей игры туннельным зрением, ощущением периферии и действий партнеров и противников. Командное сотрудничество должно основываться на уверенности, что другой игрок появится в том пространстве и времени, которое определяется необходимостью ситуации. Лучшие мировые команды мира выигрывают не агрессивностью, общей силой или выносливостью, а скоростью реакции, мышления и принятия решений по отношению к партнерам, что является важнейшим аспектом развития современного спортсмена и представленной формулы исследования.

Модельный вариант процесса принятия решений игрока основан на созидательном творчестве спортсмена, направленном на ожидание, восприятие, память, внимание (4 типа когнитивности). Все это следует рассматривать как специфический интеллект поля, то есть выбор наилучшего решения для ситуации и партнеров на игровой площадке. В связи с этим следует ожидать, что скорость мышления еще несколько лет будет догонять скорость движения. Тем не менее, недостатки в когнитивных процессах снижают личный потенциал игрока и по сравнению со всей командой [10].

Поэтому важно изменить форму спортивной подготовки детей и подростков со стандартной тренировки на философию учебного урока, в котором есть три этапа. *Первый* – это обучение с применением технических станционных схем, с использованием метода дидактического взаимного обучения, при котором комбинированные движения ребенка учит другой ребенок. *Второй* этап – это обучение совершенствованию, суть которого заключается в применении упражнений по принятию решений со сложностью

движения и с дополнительными переменными. Третий этап учебного урока – обучение в тренинге, в котором используются принципы интенсивности, объема и отдыха, известные принципы теории спортивной подготовки, при создании среды игровых фрагментов и подвижных игр с расчетными задачами для выполнения игроками.

Методология исследований. Теоретической основой послужила программа нейровизуализации мозга (проект *Human Connectome*), включавший несколько видов исследований:

- статистические методы нейровизуализации (компьютерная томография, МРТ-сканирование мозга);
- динамические методы – электроэнцефалография (ЭЭГ), исследование вызванных потенциалов, функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) и их сочетание (для диагностики психических состояний);

На анатомо-функциональной основе (поле Бродмана) планируются средства обучения и эмоциональные стратегии [9].

Результаты и их обсуждение. Основной единицей тренировочного цикла является учебный урок, в ходе которого игроки приобретают новые технические и когнитивные навыки, изучают их, совершенствуют и используют во время игры. Чтобы максимально использовать время учебного урока, следует предположить, что он состоит из трех этапов (обучение, совершенствование и тренировка). Благодаря им мозг и вся нервная система соответственно возбуждаются, а тренировка становится разнообразной и интересной спортсменам. Каждая фаза является жизненно важным элементом, на который нужно потратить определенное количество времени, чтобы получить индивидуальный и командный прогресс в оценке партнеров и себя. Блок, состоящий из трех частей по 10 минут каждая, должен быть повторен три раза для выбранного технического навыка (с использованием прогрессивной части) или путем объединения трех выбранных технических навыков.

Суть эффективной учебной единицы и современной теории спортивной подготовки заключается в запуске и поддержании оптимального уровня психомоторного возбуждения. Это состояние мы можем получить, активировав соответствующие полушария мозга и их структуры при осуществлении тренировок соответствующими методами и формой (рис.1).



Рис. 1. Структура тренировочного блока с разделением на 3 фазы

Фаза 1. Обучение

Латеральность – деление мозга за счет правого и левого полушарий.

– правое полушарие (целостное изображение, тон, музыка, чувство ритма, объединение слов и мыслей, команды другим)

– левое полушарие (разделение слов, мысли, детали, сообщения, попытки / повторы, логика, выполнение команд) [12].

Сочетание работы обоих полушарий мозга имеет решающее значение для того, чтобы спортсмен как можно скорее смог усвоить умение в деталях и в целом вместе с получением сознательного понимания важности изученных технических элементов.

Метод взаимного обучения имеет решающее значение для обмена информацией партнерами и создания ситуации понимания деталей из общего навыка. Инструментом, который применяется для запуска мозга в плоскости левого и правого полушарий головного мозга, является *станционная схема*, которая используется для ознакомления нового навыка со всеми его элементами, деталями. Изучая навыки

или выбранные элементы, спортсмен работает над целостным и подробным аспектом каждого технического навыка. Метод взаимного обучения требует специфических форм работы и подхода тренера. Чтобы оба полушария мозга (правое и левое) были запущены, необходимо переключить внимание в действии на самих игроков. Тренер на этапе обучения избегает прямого, предписывающего, наставления игроку. Замеченная ошибка у игрока каждый раз должна быть исправлена партнером пары таким образом, чтобы ошибка исправлялась другим игроком. Другим примером эффективной активации обоих полушарий мозга является демонстрация навыков с полным ограничением выражения – без персонализации. Тем не менее, необходимо подчеркивать наиболее важные детали мастерства. При таком исправлении целостная картина мастерства не нарушается, а логическая методическая последовательность упражнения для спортсмена детально ясна и в общем полностью понятна.

Исходим из предположения, что на этом этапе чем меньше тренера, тем лучше. Игроки, выступая и принимая сообщения, сами доходят до того момента, когда они чувствуют необходимость обратиться за помощью к своему опекуну. Основная деятельность в процессе обучения – подбор игроков в пары, чтобы один из них мог обучать партнера элементам, которые тот еще не освоил, и использовать музыку во время выполнения технических схем. Такой подход обеспечивает интенсивность концентрации, основанной на комплексности предложенного метода, является решающим для эффективности предлагаемой методики.

Фаза 2. Совершенствование

Учитывается деление мозга на две части, обеспечивающие предвкушение, восприятие, направление внимания, творчество, таргетинг (целевую направленность) игры. Движение *вперед* и *назад* – сегменты, практикуемые в процессе принятия решений, и введение интуитивного фактора (зарабатывание очков):

- *вперед* (активное мышление и сбор информации, объединение движений, выбор и принятие решений, выражение и предположение – тематическое исследование)
- *назад* (интуиция, чувство, ожидание в небольшом пространстве, подсознательное действие, импульс и реакции) [12].

Процесс *совершенствования* проявляет свою сущность как предвкушение, реакцию и творческое принятие решений. Интенсивность увеличивается со сложностью, совместимостью упражнений. Эта фаза представляет собой систему обучения в совершенствовании технических навыков, в которой ключевыми становятся переход на более высокий уровень использования изученных элементов и достижение состояния индивидуального творчества в решении текущих ситуаций.

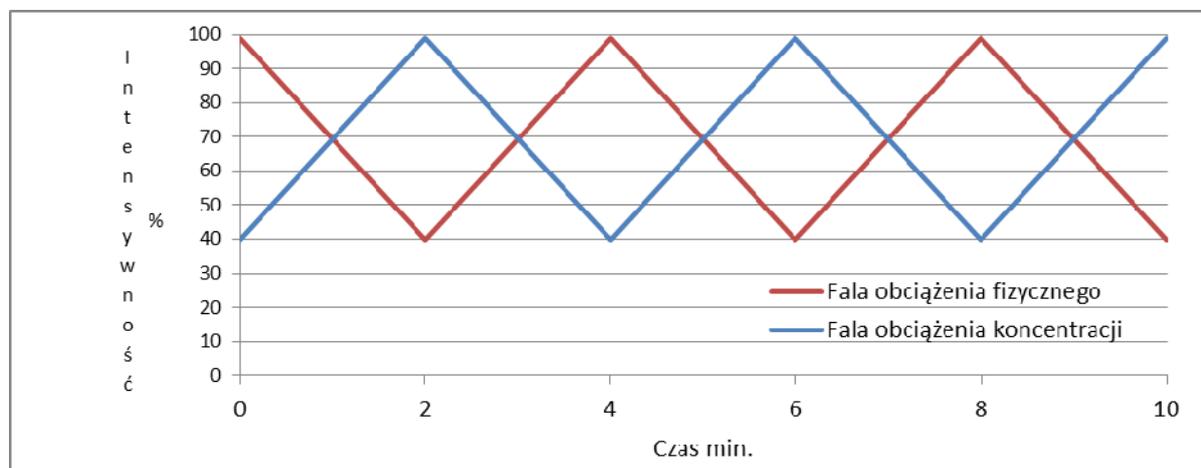


Рис. 2. Процесс перекрытия периода концентрации и периода физической нагрузки в фазе совершенствования

Чтобы процессы мозговой нагрузки могли протекать на этапе *совершенствования*, необходимо плавно регулировать окружение спортсмена. Управление окружающей средой, выбор упражнений для спортсмена – заключается в корректировке интенсивности усилий и концентрации усилий. Периоды концентрации и периоды физической нагрузки должны приходиться попеременно. Когда период концентрации достигает пика, необходимо поддерживать интенсивность упражнения до тех пор, пока мозг не исчерпает свои энергетические запасы и концентрация не начнет снижаться. Тем не менее, максимальное увеличение времени этого периода является ключевым. Упражнение должно быть упрощено в его возможностях или сложности, в пользу увеличения физической нагрузки. Период физической нагрузки компенсирует напряженность центральной нервной системы.

Фаза *совершенствования* характеризуется интервальными усилиями мозга, которые сопровождаются истощением запасов глюкозы, обнаруженным в скелетных мышцах, а также в головном мозге. Однако, при перенапряжении центральной нервной системы (когда возможности периода концентрации нарушены), следует упростить комплексность средства обучения, или применить ментальные практики. Необходимо продолжать мышечные усилия. Когда сокращение мускулатуры снижает свою интенсивность, следует вернуться к нагрузкам на период концентрации или применять ментальные практики (рис. 2).

Реакция тренера должна заключаться в том, чтобы заметить перегрузку в периоде концентрации и обеспечить изменение стимула для активации нервной системы через физические нагрузки, заменив их более простыми упражнениями. Следует поддерживать интенсивные физические нагрузки до тех пор, пока не снизится качество выполняемой работы. Высокая ее интенсивность утомляет локомоторный аппарат, двигательную мускулатуру, что ведет к заметным ошибкам в технике. Это позволяет заметить переход к построению задач периода концентрации при одновременном снижении интенсивности упражнений.

Таким образом, плавный баланс этих двух переменных дает быстрый и устойчивый прогресс в обучении. Упражнения следует начинать в движении последовательно (до понимания начала движения и его принятия), в ходьбе, затем в беге. Эта целесообразность заключается в том, чтобы обеспечить правильную технику выполнения упражнений в сочетании с активацией концентрации. Важно также регулярное использование той части, в которой навык в дальнейшем – развивается, а не остается в прежнем виде.

Фаза 3 (обучение в обучении).

Централизация мозга:

– *вверх* (абстрактное мышление, понимание себя в отношении ситуации, партнера, настройки, тактики);

– *вниз* (контроль эмоций, понимание себя в соответствии с вашими эмоциями, понимание вашего партнера в отношении пространства, соперничество);

Этап обучения и фрагменты игры позволяют понять *себя* в отношении ситуации игры, понять *партнера* по отношению пространства, и их эмоциональную ситуацию. Эта фаза объединяет работу всех областей мозга. В результате возникает явление поддержания *порога оптимального психомоторного возбуждения* (ППВ), при котором травма у спортсмена практически невозможна.

При каждой тренировке происходит запуск активности того или иного полушария мозга (рис. 3).

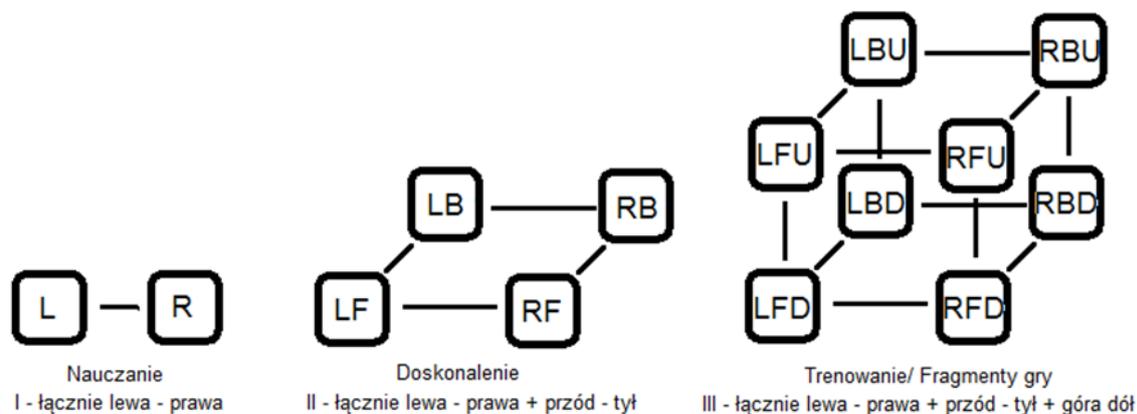


Рис. 3. Формула запуска соответствующих частей мозга для каждой фазы тренировки

В результате участия в упрощенных играх, таких как радиальный баскетбол (питербаскет) [2, 4] и подвижных играх, – спортсмен вводится в среду соперничества между собой и противником. Питербаскет обеспечивает игрокам свободу принятия ответственности за решение, способствует развитию контроля, который в свою очередь является мощной психологической характеристикой и помогает развивать позитивную самооценку [3].

Нагрузка на игрока во время занятий (соответствующей интенсивности и объема), при сохранении правильности выполнения технических элементов, возникает, когда период внимания и концентрации почти совпадает с периодом физической нагрузки (рис. 4).

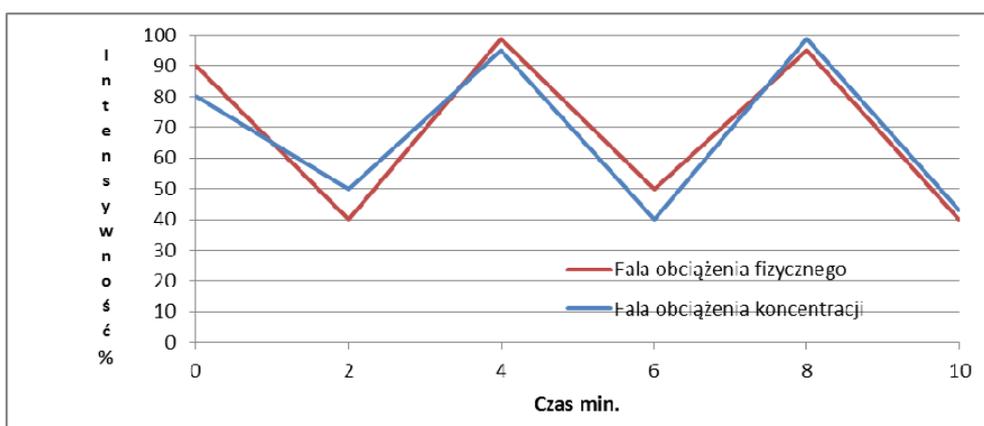


Рис. 4. Процесс перекрытия периода концентрации и периода физической нагрузки на этапе «обучения в обучении»

Тренировка направлена на достижение максимального уровня работоспособности организма при нагрузке с сохранением возможности правильно выполнять технические действия. Благодаря ускорению темпа упражнений, в зависимости от количества повторений и времени, затрачиваемого на выполнение упражнений, можно формировать желаемую двигательную способность, например, скорость, силу, выносливость с поддержкой когнитивных способностей. Ритм выполняемых упражнений следует адаптировать к степени пригодности игроков и к целям, поставленным перед командой.

На этапе обучения важно, чтобы тренер, создав правильную среду, объединил все области работы мозга. Для этого необходимо увеличить темп упражнений (индивидуализировано!), обеспечить правильность выполнения технических приемов, а также выбрать для них подходящее пространство и среду, поддерживая необходимые для этапа обучения интенсивность и объем обучения.

Обучение – это длительный процесс, включающий многочисленные физиологические, психические и социальные переменные, которые зависят от обеспечения правильности выполнения технических навыков в ситуации адаптации организма к постепенно возрастающим нагрузкам. При этом повышается уровень отдельных двигательных и когнитивных особенностей. Выполнение задач *фазы обучения* и *совершенствования* при тренировке – позволяет достичь психологически-эмоционального скачка, наряду с обучением эмоциональному контролю и возможности использования психологического давления. В результате становится заметным повышение уверенности в себе, а также уровня внутренней мотивации. Отмечается эмоциональная удовлетворенность изученными навыками, повышение уровня самооценки и творчества.

Заключение. Включение всех областей мозга отключает функцию безопасности организма и, следовательно, осуществляется перераспределение энергии. Теряя чувство времени, мы получаем максимальную концентрацию на тренировочной работе: возбуждаются три системы (визуальная, вестибулярная и сенсомоторная), поэтому возникает минимальная уязвимость к травме.

При обучении, с учетом наличия двух полушарий мозга (правого и левого), тренируем более слабую сторону мозга, например, более слабую руку. Развитие слабых сторон приводит к прогрессу для обеих сторон, и слабые становятся сильнее, чем изначально сильные. Круговые тренировки всегда начинаются с более слабой стороны.

Совершенствование (вперед и назад) осуществляется в процессе принятия решений, и осуществления интуитивного действия (зарабатывание очков). Тренировка (сверху-вниз) обеспечивает контроль эмоций и сотрудничество, эмоциональное удовлетворение наученными навыками, развивает эмоциональный контроль, умственное творчество, уверенность в себе по отношению к действию в ситуации, к группе и партнерам.

Физические аспекты индивидуальных и командных видов спорта приближаются к пределам, в то же время развитие когнитивных характеристик – безгранично. Следовательно, необходимо вдохновение юных спортсменов в различных видах спорта. Шахматист, например, думает от 10 до 25 ходов вперед. Для практического использования необходима широкая концентрация внимания (динамические когнитивные аспекты). При предвидении движений, действий или реакций на события осуществляется базовая узкая концентрация внимания – статическое окно, емкость (объем) рабочей памяти. При этом – виды технических приемов устанавливают данные в рабочую память мозга.

Цель всего тренировочного процесса – циклическая перегрузка и разгрузка центральной нервной системы. Одновременное формирование технических навыков обогащается перцептивными и когнитивными процессами, что проявляется в более быстром восприятии пространства (ситуации), ощущении группы и партнеров, и в анализе действий соперника.

Литература

1. Василевский Д.К., Овчинников В.П. Педагогические и психофизиологические механизмы обеспечения целевой точности технико-тактических действий баскетболистов // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2016. № 7 (137). С. 15–19.
2. Несмеянов А.А., Несмеянов Д.А., Несмеянов П.А., Несмеянова Н.А., Кожемов А.А., Кораблев С.В., Овчинников В.П., Черкесова Л.З. Устройство для игры в радиальный баскетбол (питербаскет) в период дошкольного воспитания и начальных классов школы. Патент на полезную модель RU 83932 U1, 27.06.2009. Заявка №2009108677/22 от 10.03.2009.
3. Несмеянов А.А., Хадарцев А.А., Кожемов А.А. Питербаскет и здоровье человека: Монография. Тула: ООО «Гульский полиграфист», 2014. 214 с.
4. Несмеянов А.А., Шабров А.В., Овчинников В.П. Баскетбол и питербаскет; медико- психологические и педагогические аспекты: Учебное пособие. СПб: ООО «Р_КОПИ», 2020. 344 с.
5. Beck R.W. Functional Neurology for Practitioners of Manual Medicine, 2011. P. 142–160.
6. Clark A. Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science, 2013. P. 10–25
7. Jeannerod M. The Cognitive Neuroscience Of Action, 1997. P. 50–55.
8. Kandel E., Schwartz J., Jessell T. Principles Of Neuronal Science, 2012. P. 206–250.
9. Kipp M. Radlanski K. Neuroanatomie. Naschlagen. Lernen.Verstehen, 2017. P. 306–330.
10. Lienhard L. Training beginnt im Gehirn. Mit neuroathletik die sportliche Leistung verbessern, 2018. P. 10–18.
11. Memmert D. Fußballspiele werden im Kopf entschieden: Kognitives Training, Kreativität und Spielintelligenz im Amateur- und Leistungsbereich, 2019. P. 10–45.
12. Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion, 2015. P. 64–68.

References

1. Vasilevskij DK, Ovchinnikov VP. Pedagogicheskie i psihofiziologicheskie mehanizmy obespechenija celevoy tochnosti tehniko-takticheskikh dejstvij basketbolistov [Pedagogical and psychophysiological mechanisms for ensuring the target accuracy of technical and tactical actions of basketball players]. Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta. 2016;7(137):15-9. Russian.
2. Nesmejanov AA, Nesmejanov DA, Nesmejanov PA, Nesmejanova NA, Kozhemov AA, Korablev SV, Ovchinnikov VP, Cherkesova LZ. Ustrojstvo dlja igry v radial'nyj basketbol (piterbasket) v period doskol'nogo vospitanija i nachal'nyh klassov shkoly [Device for playing radial basketball (peterba-SKET) during preschool education and primary school classes]. Russian Federation Patent na poleznuju model' RU 83932 U1, 27.06.2009. Zajavka №2009108677/22 ot 10.03.2009. Russian.
3. Nesmejanov AA, Hadarcev AA, Kozhemov AA. Piterbasket i zdorov'e cheloveka [Peerbased and human health]: Monografija. Tula: ООО «Tul'skij poligrafist»; 2014. Russian.
4. Nesmejanov AA, Shabrov AV, Ovchinnikov VP. Basketbol i piterbasket; mediko- psihologicheskie i pedagogicheskie aspekty [Basketball and peterbasket; medico-psychological and pedagogical aspects]: Uchebnoe posobie. Sankt-Peterburg: ООО «R_КОПИ»; 2020. Russian.
5. Beck RW. Functional Neurology for Practitioners of Manual Medicine; 2011.
6. Clark A. Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science; 2013.
7. Jeannerod M. The Cognitive Neuroscience Of Action; 1997.
8. Kandel E, Schwartz J, Jessell T. Principles Of Neuronal Science; 2012.
9. Kipp M. Radlanski K. Neuroanatomie. Naschlagen. Lernen. Verstehen, 2017.
10. Lienhard L. Training beginnt im Gehirn. Mit neuroathletik die sportliche Leistung verbessern; 2018.
11. Memmert D. Fußballspiele werden im Kopf entschieden: Kognitives Training, Kreativität und Spielintelligenz im Amateur- und Leistungsbereich; 2019.
12. Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion; 2015.

Библиографическая ссылка:

Тадеуш Хучинский, А.А. Несмеянов, Томаш Вильчевский, Якуб Мудрец, Каролина Вильчевска, Павел Леник, В.П. Овчинников, А.М. Фокин, А.А. Хадарцев Неврологические подходы к системе современной спортивной подготовки и их влияние на развитие технических навыков юных спортсменов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-3.pdf> (дата обращения: 14.09.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16729*

Bibliographic reference:

Tadeush Khuchinsky, Nesmeyanov AA, Tomash Vilchevsky, Yakub Mudrets, Karolina Vilchevskaya, Pavel Lenik, Ovchinnikov VP, Fokin AM, Khadartsev AA. Nevrologicheskie podhody k sisteme sovremennoj sportivnoj podgotovki i ih vlijanie na razvitie tehnikeskikh navykov junyh sportsmenov [Neurological approaches to modern sport training system and their influence on the development of technical skills of young athletes]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Sep 14];5 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16729

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАЗВИТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ COVID-19

С.В. МОСКВИН*, А.В. КОЧЕТКОВ**, Н.М. БУРДУЛИ***, Е.В. АСХАДУЛИН****

*ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России», ул. Студенческая, д. 40, г. Москва, 121165, Россия, e-mail: 7652612@mail.ru

**ФГБУЗ ЦКБВЛ ФМБА России, д. 4, д. Голубое, Московская обл., 141551, Россия, e-mail: kotchetkov@inbox.ru

***Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Пушкинская ул., д. 40, г. Владикавказ, Респ. Северная Осетия-Алания, 362025, Россия, e-mail: burduli@yandex.ru

****Центр лечения больных COVID-19, ГУЗ «Амбулатория п. Рассвет», п. Рассвет, 38, г. Тула, 301121, Россия, e-mail: aev.74@mail.ru

Аннотация. Цель исследования – изучение возможности лазерной терапии для устранения эндотелиальной дисфункции, которая, по мнению большинства специалистов, является базовой патологией, формирующейся у больных COVID-19, в результате которой страдают практически все органы и ткани. **Материалы и методы исследования.** В статье описаны молекулярно-клеточные и физиологические механизмы регуляции сосудистого гомеостаза, механизмы биомодулирующего действия низкоинтенсивного лазерного излучения и его влияние на факторы регуляции сосудистого гомеостаза. Рассмотрены основные методы лазерной терапии, которые используются при сосудистой патологии различного генеза и для COVID-19, в частности. **Результаты и их обсуждение.** В работе показано, что лазерная терапия, исходя из патогенетического обоснования, способна снизить тяжесть заболевания, предотвратить развитие осложнений, сократить сроки лечения и реабилитации. **Заключение.** Краткий обзор литературы доказывает эффективность применения лазерной терапии для предотвращения развития эндотелиальной дисфункции у больных COVID-19. Рекомендуется применять как наружные методы лазерной терапии (в проекцию очага поражения и иммунокомпетентных органов), так и различные варианты лазерного освещения крови.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, COVID-19, лазерная терапия

THE JUSTIFICATION OF THE USE OF LOW-LEVEL LASER THERAPY TO PREVENT THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COVID-19 PATIENTS

S.V. MOSKVIN*, A.V. KOCHETKOV**, N.M. BURDULI***, E.V. ASKHADULIN****

*O.K. Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine under the Federal Medical Biological Agency, Studencheskaya Str., 40, Moscow, 121165, Russia, e-mail: 7652612@mail.ru

**Central Clinical Hospital for Rehabilitation under the Federal Medical Biological Agency, 4, v. Goluboe, Moscow region, 141551, Russia, e-mail: kotchetkov@inbox.ru

***North Ossetian State Medical Academy, Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, Rep. North Ossetia-Alania, 362025, Russia, e-mail: burduli@yandex.ru

****Center for the treatment of patients with COVID-19, "Outpatient Clinic of Rassvet village", v. Rassvet, 38, Tula, 301121, Russia, e-mail: aev.74@mail.ru

Abstract. Te research purpose is to study the possibilities of low-level laser therapy for eliminating endothelial dysfunction, which, according to most experts, is the basic pathology that forms in patients with COVID-19, as a result of which almost all organs and tissues are affected. **Materials and methods.** The article describes the molecular-cellular and physiological mechanisms of regulation of vascular homeostasis, the mechanisms of the biomodulating action of low-intensity laser illumination and its influence on the factors of regulation of vascular homeostasis. The main low-level laser therapy methods that are used for vascular pathology of various origins and for COVID-19 in particular are considered. **Results.** The article showed that low-level laser therapy, based on the pathogenetic rationale, is able to reduce the severity of the disease, prevent the development of complications, and shorten the duration of treatment and rehabilitation. **Conclusion.** A brief literature review proves the effectiveness of low-level laser therapy in preventing the development of endothelial dysfunction in COVID-19 patients. It is recommended to use both external low-level laser therapy techniques (in the projection of the lesion focus and immune competent organs), and various options of laser blood illumination.

Keywords: endothelial dysfunction, COVID-19, low-level laser therapy

Введение. Глобальная пандемия заболевания, вызванная коронавирусом *SARS-CoV-2 (COVID-19)*, стала вызовом для всего человечества, но в первую очередь, для учёных и врачей, перед которыми поставлена задача поиска возможных способов профилактики заболеваемости, эффективного лечения больных с минимизацией смертности и развития осложнений, а также реабилитации пациентов.

Одной из многочисленных особенностей *COVID-19* является выраженная неспецифичность наблюдаемых поражений в различных органах и системах физиологического регулирования. В тоже время развитие эндотелиальной дисфункции можно выделить как фактор, в значительной степени объединяющий различные нарушения. Многие специалисты убеждены, что эндотелий сосудов – краеугольный камень дисфункции органов при тяжёлой инфекции *SARS-CoV-2* [57].

У больных, умерших от дыхательной недостаточности, связанной с *COVID-19*, гистологическим паттерном в периферическом лёгком является диффузное альвеолярное повреждение с периваскулярной инфильтрацией *T*-клеток. Лёгкие этих пациентов имеют отличительные сосудистые особенности, а именно серьёзные эндотелиальные повреждения, связанные с присутствием внутриклеточного вируса и разрушенных клеточных мембран. Гистологический анализ лёгочных сосудов у пациентов с *COVID-19* показал широко распространённый тромбоз с микроангиопатией. Альвеолярные капиллярные микротромбы наблюдаются в 9 раз чаще у пациентов с *COVID-19*, чем у пациентов с гриппом ($p < 0,001$). Всё это свидетельствует о развитии тяжёлой эндотелиальной дисфункции [40].

Эндотелиальная дисфункция (ЭнД) – сложный многогранный процесс, является достаточно серьёзной проблемой современной клинической практики, даже если не рассматривать её в контексте *COVID-19* [35], но в условиях вирусной инфекции изучение возможности предотвращения развития этой патологии носит особое, первостепенное значение. Имеется множество функций эндотелия: регуляция транспорта многих биологически активных веществ, барьерная, участие в фагоцитозе, секреторная, контроль диффузии жидкости, электролитов, продуктов метаболизма, адгезии и агрегации тромбоцитов и др. Поэтому нарушение работы эндотелия может носить катастрофический характер, становясь первопричиной высокой смертности и развития серьёзных осложнений, нарушающих полноценную жизнь человека.

Сопутствующие заболевания могут делить и синергически активировать патофизиологические пути. Так, воспаление активирует цереброваскулярную патологию через провоспалительные цитокины, эндотелин-1 и оксид азота, что способствует длительному изменению структуры жирных кислот, белков, ДНК и митохондрий. Происходит дисфункциональный энергетический метаболизм (нарушение производства митохондриальной АТФ), образование амилоида- β , развитие эндотелиальной дисфункции и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что приводит к снижению мозгового кровотока и хронической церебральной гипоперфузии, которая модулирует метаболическую дисфункцию и нейродегенерацию. По сути, мозг лишается кислорода и питательных веществ, страдает от синаптической дисфункции и дегенерации/потери нейронов, что приводит к атрофии серого и белого вещества, когнитивной дисфункции и развитию болезни Альцгеймера. Следовательно, устранение воспаления является основной целью терапевтического воздействия для восстановления сниженного церебрального кровотока и гипометаболизма [47].

Молекулярно-клеточные и физиологические механизмы регуляции сосудистого гомеостаза. Основным проявлением ЭнД является нарушение биодоступности оксида азота (*NO*) через подавление эндотелиальной *NO*-синтазы (*NOS*) и снижение вследствие этого синтеза *NO* [15]. В физиологических условиях между вазоконстрикторами, секретируемыми эндотелием, и вазодилататорами существует равновесие, нарушение которого приводит к локальному спазму и повышению сосудистого тонуса. В итоге может происходить постепенное истощение и извращение компенсаторной способности эндотелия, приводящее к нарушению достаточно сложной регуляции естественных механизмов расширения и сужения сосудистого русла [19].

Эндотелий играет ключевую роль в поддержании сосудистого гомеостаза посредством выделения биологически активных веществ (табл.), но также восприимчив к воздействию внешних регуляторов [22, 30, 44]:

- тучные клетки, высвобождающие гепарин и гистамин;
- тромбоциты, содержащие факторы роста эндотелия сосудов и факторы свёртывания крови и др.;
- гормоны и нейропептиды (адреналин, ацетилхолин, гистамин, брадикинин, нейроуретрические пептиды и др.

Физиологически активные вещества, регуляторы кровеносной сосудистой системы, синтезируемые в эндотелии

Регуляторы тонуса сосудистой стенки	
<i>Вазоконстрикторы</i>	<i>Вазодилататоры</i>
Эндотелин I-II Ангиотензин II Тромбоксан (ТХА ₂) Простагландины H ₂ и G ₂	Оксид азота (NO) Простагландин E ₂ (PGE ₂) Эндотелиальный гиперполяри- зующий фактор (EDHF) Брадикинин С-натрийуретический пептид Ад- реномедуллин Эндотелин III
Регуляторы гемостаза и антитромбоза	
<i>Протромбогенные факторы</i>	<i>Антитромбогенные факторы</i>
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) Ингибитор тканевого акти- ватора плазминогена (PAI – I) Фактор Виллебранда (VIII фактор свёртывания) Ангиотензин IV Эндотелин I	NO Тканевый активатор плазминогена (t-PA) Простациклин (PGI ₂)
Регуляторы адгезии лейкоцитов	
Стимуляторы адгезии (E-селектин, P-селектин, межклеточная молекула адгезии – 1 (ICAM -I), молекула адгезии сосудистых клеток – 1 (VCAM -I)	
Регуляторы роста сосудов	
<i>Стимуляторы</i>	<i>Ингибиторы миграции и пролифе- рации миоцитов</i>
Эндотелин – I Ангиотензин – II Супероксидные радикалы Факторы роста: фибробластный, тромбоцитарный, инсулиноподоб- ный, трансформирующий фактор роста β (bFGF, PDGF, IGF, TGF- β)	NO Простациклин (Pg I ₂) С-натрийуретический пептид
Регуляторы воспаления, проницаемости сосудов, апоптоза компонентов сосудистой стенки	
<i>Стимуляторы</i>	<i>Ингибиторы</i>
Фактор некроза опухоли α (TNF-α) Супероксидные радикалы (O ₂ ⁻ , OONO ⁻) Протеинкиназа C	NO

Возможные пути медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции, как резюмирует И.А. Сучков (2012) [35], несмотря на известные механизмы регуляции (табл.), требуют дальнейшего все-стороннего изучения и оценки в силу невысокой эффективности и наличия негативных побочных эффектов. В качестве одного из вариантов нормализации функционального состояния эндотелия рассматриваются физиотерапевтические процедуры [36, 38].

Первичный и вторичные механизмы биомодулирующего действия низкоинтенсивного лазерного излучения (БД НИЛИ). Согласно современным представлениям, хорошо согласующимся с практикой клинического применения лазерной терапии (первичным механизмом БД НИЛИ является термодинамический запуск Ca²⁺-зависимых процессов. После поглощения различными внутриклеточными компонентами энергии фотонов (лазерного света) происходит активация внутриклеточного депо кальция, высвобождение ионов Ca²⁺ с повышением концентрации в виде двух волн с полупериодами 100 и 300 секунд, с последующим развитием каскада ответных реакций на всех уровнях, от клеток до организма в целом: активация работы митохондрий, клеточного метаболизма и пролиферации, нормализация работы иммунной и сосудистой систем, включение в процесс ВНС и ЦНС и др. [25-27].

Именно этим объясняется универсальность и высокая эффективность лазерной терапии (во многом уникального физиотерапевтического метода) – воздействием на клеточном уровне максимальной частотой электромагнитных волн (оптического диапазона) и когерентностью (монохроматичностью) лазерного света.

Влияние НИЛИ на факторы регуляции сосудистого гомеостаза. О том, что активность практически всех перечисленных выше регуляторов (табл.) в той или иной степени связаны с изменением концентрации ионов Ca^{2+} , хорошо известно, поэтому нет смысла цитировать многочисленные работы, приведём лишь несколько обзоров [48, 50].

С точки зрения темы исследования нас в первую очередь должен интересовать оксид азота, синтез и высвобождение которого является Ca^{2+} -зависимым процессом [56], поэтому не удивительно, что множество исследований подтверждают способность НИЛИ стимулировать высвобождение NO , обеспечивая тем самым регуляцию сосудистого гомеостаза [3, 42, 46, 49, 52, 53, 58]. Причём есть исследования, в которых авторы продемонстрировали непосредственную связь повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} с интенсивностью высвобождения NO и последующей вазодилатацией [14, 41, 51].

Нормализация эндотелиальной системы у детей, больных бронхиальной астмой, подтверждена изменением различных показателей плазмы крови, в том числе, эндотелина I и оксида азота [12, 13].

О способности НИЛИ эффективно стимулировать высвобождение PGE_2 известно давно, это показано как в эксперименте [43, 44, 54], так и в клинике [10, 17, 18].

Известно, что курсовое применение как наружной лазерной терапии импульсным инфракрасным НИЛИ, так и *внутривенного лазерного освечения крови* (ВЛОК) у больных артериальной гипертензией способствует улучшению ряда биохимических, гемореологических и гормональных показателей (С-пептид, инсулин, ангиотензин, брадикинин, альдостерон, кортизол), сохранению результатов на протяжении до 6 месяцев [23, 34, 38].

Многими авторами показана роль калликреиновой системы в гемососудистой регуляции и возможности её коррекции через освечение крови лазерным красным (длина волны 635 нм) и/или некогерентным *ультрафиолетовым* (УФ) светом [16, 32, 33, 37].

Противовоспалительное действие НИЛИ изучено очень хорошо и во всех деталях, это свойство лазерного света, пожалуй, активнее всего используется в современной лазерной терапии [27]. Не имеет смысла приводить примеры тысяч, буквально, исследований на эту тему. Любой желающий может дополнительно получить исчерпывающую информацию, запросив у авторов статьи.

Методы лазерной терапии. В завершение рассмотрим, какие методы лазерной терапии преимущественно используются при сосудистой патологии различного генеза. Если же говорить именно о *COVID-19*, то необходимо обязательно задействовать *наружное лазерное освечение крови* (НЛОК), или *внутривенное лазерное освечение крови* (ВЛОК), дополнительно воздействие проводится на иммунокомпетентные органы и в проекцию очага поражения [28]. Такой подход, сочетание системного и местного воздействия НИЛИ показал себя в клинической практике с самой лучшей стороны [2, 20, 21].

ВЛОК – давно и хорошо зарекомендовавший метод коррекции функций эндотелия. Чаще всего используется «классический» вариант: длина волны 635 нм, мощность на выходе световода 2-3 мВт, экспозиция 10-20 мин [1, 4, 5, 7-9, 11], но в последнее время всё чаще используется комбинированный вариант методики с подключением *лазерного ультрафиолетового освечения крови* (ЛУФОК®) [6, 24, 29].

Специалистам также хорошо известно, насколько эффективно сочетать и/или комбинировать лазерную терапию с другими физиотерапевтическими методами [31], но эта тема выходит за рамки статьи.

Выводы. Представленный краткий обзор литературы, на наш взгляд, убедительно демонстрирует возможности лазерной терапии для устранения эндотелиальной дисфункции, более того, положительный опыт применения лазерной терапии в комплексном лечении и реабилитации больных *COVID-19* уже имеется [28, 55].

Литература

1. Анацкая Л.Н., Гончарова Н.В., Северин И.Н. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на уровень циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественниц в остром периоде лакунарных инфарктов мозга // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2015. № 3. С. 24–29.
2. Асхадулин Е.В., Кончугова Т.В., Москвин С.В. Комбинированная лазерная терапия в лечении пациентов с трофическими язвами нижних конечностей // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2018. Т. 95, № 6. С. 27–33. DOI: 10.17116/kurort20189506127.
3. Бриль Г.Е., Бриль А.Г. Гуанилатциклаза и NO-синтетаза – возможные первичные акцепторы энергии низкоинтенсивного лазерного излучения // Лазерная медицина. 1997. Т. 1, Вып. 2. С. 39–42.
4. Белов В.В., Харламова У.В. Оценка влияния внутривенной лазеротерапии на биохимические показатели, толерантность к физической нагрузке в зависимости от класса тяжести нестабильной стенокардии // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. 2005. Т. 1, вып. 5. С. 313–315.

5. Белов В.В., Харламова У.В. Оценка факторов эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения у больных нестабильной стенокардией // Российский кардиологический журнал. 2008. Т. 72, № 4. С. 16–19.
6. Бурдули Н.М., Габуева А.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных внебольничной пневмонией с помощью низкоинтенсивного лазерного облучения крови // Пульмонология. 2015. Т. 25, № 2. С. 196–198. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-196-198.
7. Бурдули Н.М., Гиреева Е.Ю. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на функцию эндотелия у больных стабильной стенокардией // Вестник новых медицинских технологий. 2009. № 4. С. 101–102.
8. Бурдули Н.М., Крифариди А.С. Влияние низкоинтенсивной лазерной терапии на дисфункцию эндотелия у больных хроническими вирусными гепатитами // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2014. Т. 2, № 3. С. 11.
9. Бурдули Н.М., Крифариди А.С., Аксенова И.З. Патогенетические аспекты применения лазерного излучения // Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. 2019. Т. 42, № 1. С. 5–12. DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-1-5-12.
10. Бурдули Н.М., Тадтаева Д.Я. Влияние внутривенной лазерной терапии на динамику простагландинов E_2 и F_{2a} и состояние микроциркуляции у больных, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2012. № 6. С. 17–20.
11. Гиреева Е.Ю. Динамика показателей гомоцистеина, функции эндотелия, процессов перекисного окисления липидов и гемостаза у больных стабильной стенокардией под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владикавказ, 2010. 25 с.
12. Глазова Т.Г., Рывкин А.И., Ларюшкина Р.М. Низкоинтенсивное лазерное излучение в реабилитации детей с бронхиальной астмой // Вестник Ивановской медицинской академии. 2016. Т. 21, № 1. С. 56–60.
13. Глазова Т.Г., Рывкин А.И., Побединская Н.С., Ларюшкина Р.М. Анализ эффективности различных терапевтических комплексов при бронхиальной астме у детей // Вестник Ивановской медицинской академии. 2013. Т. 18, № 4. С. 56–57.
14. Горшкова О.П., Шуваева В.Н., Дворецкий Д.П. Реакции пилальных артериальных сосудов на воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения синей и зелёной областей спектра // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013. Т. 12, №3. С. 71–74. DOI: 10.24884/1682-6655-2013-12-3-71-74.
15. Григорьев Н.Б., Граник В.Г. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. М.: Вузовская книга, 2004. 360 с.
16. Завалей Е.Г. Влияние оптического излучения ультрафиолетового, видимого и инфракрасного диапазонов на основные компоненты калликреин-кининовой системы крови, серотонин, гистамин в диализатах кожи у больных хроническим бронхитом: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 1987. 25 с.
17. Засорина М.А. Комбинированное консервативное лечение хронической критической ишемии нижних конечностей в условиях неоперабельного поражения артериального русла: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2005. 17 с.
18. Ишпахтин Ю.И. Актуальные проблемы гинекологии детского возраста. Владивосток: Изд-во Дальневост. федерального ун-та, 2015. 216 с.
19. Киричук В.Ф., Глыбочко П.В., Пономарева А.И. Дисфункция эндотелия. Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2008. 129 с.
20. Кочетков А.В., Москвин С.В. Лазерная терапия больных церебральным инсультом. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. 51 с.
21. Кочетков А.В., Москвин С.В., Карнеев А.Н. Лазерная терапия в неврологии. М.-Тверь: Триада, 2012. 360 с.
22. Крупаткин А.И. Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005. 256 с.
23. Крысюк О.Б. Персонализированная лазеротерапия больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... д.м.н. СПб., 2006. 40 с.
24. Кулова Л.А., Бурдули Н.М. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на дисфункцию эндотелия и состояние микроциркуляторного русла у больных ревматоидным артритом // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2014. Т. 2, № 3. С. 44–45.
25. Москвин С.В. Лазерная терапия в дерматологии: витилиго. М.: Техника, 2003. 125 с.
26. Москвин С.В. Системный анализ эффективности управления биологическими системами низкоэнергетическим лазерным излучением: Автореф. дис. ... д.б.н. Тула, 2008. 38 с.
27. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 2. М.: Триада. Тверь, 2014. 896 с.
28. Москвин С.В., Асхадулин Е.В., Кондратьева М.С. Опыт применения лазерной терапии в реабилитации больных COVID-19 // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое

издание. 2020. № 4. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-4/3-2.pdf> (дата обращения: 24.07.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16697.

29. Москвин С.В., Кончугова Т.В., Хадарцев А.А. Основные терапевтические методики лазерного освечения крови // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2017. Т. 94 (5). С. 10–17. DOI: 10.17116/kurort201794510-17.

30. Москвин С.В., Рыжова Т.В. Лазерная терапия в эндокринологии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 5. М.: ИП Москвин С.В.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2020. 1088 с.

31. Москвин С.В., Хадарцев А.А. КВЧ-лазерная терапия. М.-Тверь: Издательство «Триада», 2016. 168 с.

32. Неймарк М.И., Калинин А.П. Экстракорпоральная гемокоррекция в эндокринной хирургии. М.: Медкнига, 2007. 205 с.

33. Проскуряков В.В. Перекисное окисление липидов и гемостаз, пути коррекции их нарушений у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... к.м.н. Пермь, 1995. 21 с.

34. Ступницкий А.А. Магнитолазерная терапия в комплексном лечении больных гипертонической болезнью: Автореф. дис. ... к.м.н. СПб., 2004. 24 с.

35. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2012. Т. 20, № 4. С. 151–157.

36. Хадарцев А.А. Биофизические аспекты управления жизнедеятельностью коронавирусов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 119–124. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16610.

37. Чикишева И.В. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения у больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... к.м.н. Харьков, 1987. 20 с.

38. Чубарова О.Г. Влияние квинаприла (аккупро) и квантовой гемотерапии на клиническое течение артериальной гипертензии и метаболического синдрома: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2004. 24 с.

39. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Качинский А.Е. Консервативное лечение заболеваний периферических сосудов. Рязань: Полиграф. комбинат «Тигель», 2008. 91 с.

40. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, N. 2. P. 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.

41. Amaroli A., Benedicenti A., Ferrando S. Photobiomodulation by infrared diode laser: effects on intracellular calcium concentration and nitric oxide production of paramecium // *Photochemistry and Photobiology*. 2016. Vol. 92, №6. P. 854–862. DOI: 10.1111/php.12644.

42. Ankri R., Friedman H., Savion N. Visible light induces nitric oxide (NO) formation in sperm and endothelial cells // *Lasers in Surgery and Medicine*. 2010. Vol. 42, №4. P. 348–352. DOI: 10.1002/lsm.20849.

43. Barberis G., Gamron S., Acevedo G. In vitro release of prostaglandin E₂ after helium-neon laser radiation from synovial tissue in osteoarthritis // *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 1995. Vol. 13, №4. P. 263–265. DOI: 10.1089/clm.1995.13.263.

44. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // *Diabetes*. 2005. Vol. 54, №6. P. 1615–1625. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615.

45. Campana V.R., Castel A., Vidal A.E. Prostaglandin E₂ in experimental arthritis of rats irradiated with He-Ne laser // *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 1993. Vol. 11, №2. P. 79–81. DOI: 10.1089/clm.1993.11.79.

46. Dabbous O.A., Soliman M.M., Mohamed N.H. Evaluation of the improvement effect of laser acupuncture biostimulation in asthmatic children by exhaled inflammatory biomarker level of nitric oxide // *Lasers in Medical Science*. 2017. Vol. 32, №1. P. 53–59. DOI: 10.1007/s10103-016-2082-9.

47. Daulatzai M.A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease // *J Neurosci Res*. 2017. Vol. 95, №4. P. 943–972. DOI: 10.1002/jnr.23777.

48. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // *Circulation*. 2007. Vol. 115, №10. P. 1285–1295. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.

49. Eshaghi E., Sadigh-Eteghad S., Mohaddes G., Rasta S.H. Transcranial photobiomodulation prevents anxiety and depression via changing serotonin and nitric oxide levels in brain of depression model mice: A study of three different doses of 810 nm laser // *Lasers in Surgery and Medicine*. 2019. Vol. 51, №7. P. 634–642. DOI: 10.1002/lsm.23082.

50. Godo S., Shimokawa H. Endothelial Functions // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017. Vol. 37, №9. P. e108–e114. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309813.

51. Gorshkova O.P., Shuvaeva V.N., Dvoretzky D.P. Role of nitric oxide in responses of pial arterial vessels to low-intensity red laser irradiation // *Bull Exp Biol Med*. 2013. Vol. 155, №5. P. 598–600. DOI: 10.1007/s10517-013-2203-4.

52. Houreld N.N., Sekhejane P. R., Abrahamse H. Irradiation at 830 nm stimulates nitric oxide production and inhibits pro-inflammatory cytokines in diabetic wounded fibroblast cells // *Lasers in Surgery and Medicine*. 2010. Vol. 42, №6. P. 494–502. DOI: 10.1002/lsm.20812.

53. Karu T.I., Pyatibrat L.V., Afanasyeva N.I. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide // *Lasers in Surgery and Medicine*. 2005. Vol. 36, №4. P. 307–314. DOI: 10.1002/lsm.20148.

54. Kwon H., Lim W.B., Kim J.S. Effect of 635 nm irradiation on high glucose-boosted inflammatory responses in LPS-induced MC3T3-E1 cells // *Lasers in Medical Science*. 2013. Vol. 28, №3. P. 717–724. DOI: 10.1007/s10103-012-1122-3.

55. Mokmeli S., Vettrici M. Low level laser therapy as a modality to attenuate cytokine storm at multiple levels, enhance recovery, and reduce the use of ventilators in COVID-19 // *Canadian Journal of Respiratory Therapy*. 2020. Vol. 56. P. 25–31. DOI: 10.29390/cjrt-2019-015.

56. Murrey R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. *Harper's biochemistry*. Appleton & Lange, 1996. 700 p.

57. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection // *Crit Care*. 2020. Vol. 24, №1. P. 353. DOI: 10.1186/s13054-020-03062-7.

58. Rizzi M., Migliario M., Tonello S. Photobiomodulation induces in vitro re-epithelialization via nitric oxide production // *Lasers in Medical Science*. 2018. Vol. 33, 35. P. 1003–1008. DOI: 10.1007/s10103-018-2443-7.

References

1. Anatskaya LN, Goncharova NV, Severin IN. Vliyanie vnutrivennogo lazernogo oblucheniya krovi na uroven' tsirkuliruyushchikh endotelial'nykh kletok-predshestvennits v ostrom periode lakunarnykh infarktov mozga [Effect of intravenous laser irradiation of blood on the level of circulating endothelial progenitor cells in the acute period of lacunar brain infarctions]. *Izvestiya Natsional'noy akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk*. 2015;3:24-9. Russian.

2. Anatskaya LN, Goncharova NV, Severin IN. Vliyanie vnutrivennogo lazernogo oblucheniya krovi na uroven' tsirkuliruyushchikh endotelial'nykh kletok-predshestvennits v ostrom periode lakunarnykh infarktov mozga [Effect of intravenous laser irradiation of blood on the level of circulating endothelial progenitor cells in the acute period of lacunar brain infarctions]. *Izvestiya Natsional'noy akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk*. 2015;3:24-9. Russian.

3. Bpill' GE, Bpill' AG. Guanilatsyklaza i NO-sintetaza – vozmozhnye pervichnye aktseptory energii nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya [Guanylate cyclase and NO-synthetase are possible primary energy acceptors of low-intensity laser radiation]. *Lazernaya meditsina*. 1997;1(2):39-42. Russian.

4. Belov VV, Kharlamova UV. Otsenka vliyaniya vnutrivennoy lazeroterapii na biokhimicheskie pokazateli, tolerantnost' k fizicheskoy nagruzke v zavisimosti ot klassa tyazhesti nestabil'noy stenokardii [Assessment of the effect of intravenous laser therapy on biochemical parameters, exercise tolerance, depending on the severity class of unstable angina]. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Obrazovanie, zdavookhranenie, fizicheskaya kul'tura*. 2005;1(5):313-5. Russian.

5. Belov VV, Kharlamova UV. Otsenka faktorov effektivnosti nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya u bol'nykh nestabil'noy stenokardiey [Evaluation of efficiency factors of low-intensity laser radiation in patients with unstable angina]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2008;72(4):16-9. Russian.

6. Burduli NM, Gabueva AA. Korrektsiya endotelial'noy disfunktsii u bol'nykh vnebol'nichnoy pnevmoniey s pomoshch'yu nizkointensivnogo lazernogo oblucheniya krovi [Correction of endothelial dysfunction in patients with community-acquired pneumonia using low-intensity laser blood irradiation]. *Pul'monologiya*. 2015;25(2):196-8. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-196-198. Russian.

7. Burduli NM, Gireeva EYu. Vliyanie vnutrivennogo lazernogo oblucheniya krovi na funktsiyu endoteliya u bol'nykh stabil'noy stenokardiey [Effect of intravenous laser blood irradiation on endothelial function in patients with stable angina]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009;4:101-2. Russian.

8. Burduli NM, Krifaridi AS. Vliyanie nizkointensivnoy lazernoy terapii na disfunktsiyu endoteliya u bol'nykh khronicheskimi virusnymi gepatitami [Effect of low-intensity laser therapy on endothelial dysfunction in patients with chronic viral hepatitis]. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistyykh zabolevaniy*. 2014;2(3):11. Russian.

9. Burduli NM, Krifaridi AS, Aksenova IZ. Patogeneticheskie aspekty primeneniya lazerno-go izlucheniya [Pathogenetic aspects of laser radiation application]. *Nauchnye vedomosti. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2019;42(1):5-12. DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-1-5-12. Russian.

10. Burduli NM, Tadaeva DYa. Vliyanie vnutrivennoy lazernoy terapii na dinamiku prostaglandinov E2 i F2a i sostoyanie mikrotsirkulyatsii u bol'nykh, stradayushchikh gastroezofageal'noy refluksnoy boleznyu [Effect of intravenous laser therapy on the dynamics of prostaglandins E2 and F2a and the state of microcirculation in patients suffering from gastroesophageal reflux disease]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK*. 2012;6:17-20.

11. Gireeva EYu. Dinamika pokazateley gomotsisteina, funktsii endoteliya, protsessov perekisnogo okisleniya lipidov i gemostaza u bol'nykh stabil'noy stenokardiey pod vliyaniem nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya [Dynamics of indicators of homocysteine, endothelial function, lipid peroxidation and hemostasis in patients with stable angina under the influence of low-intensity laser radiation] [dissertation]. Vladikavkaz; 2010. Russian.
12. Glazova TG, Ryvkin AI, Laryushkina RM. Nizkointensivnoe lazernoe izluchenie v reabilitatsii detey s bronkhial'noy astmoy [Low-intensity laser radiation in the rehabilitation of children with asthma]. Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii. 2016;21(1):56-60. Russian.
13. Glazova TG, Ryvkin AI, Pobedinskaya NS, Laryushkina RM. Analiz effektivnosti razlich-nykh terapevticheskikh kompleksov pri bronkhial'noy astme u detey [Analysis of the effectiveness of various therapeutic complexes in children with bronchial asthma]. Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii. 2013;18(4):56-7. Russian.
14. Gorshkova OP, Shuvaeva VN, Dvoretzkiy DP. Reaktsii pial'nykh arterial'nykh сосудов na vozdeystvie nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya siney i zelenoy oblasti spektra [Reactions of PIAL arterial vessels to low-intensity laser radiation in the blue and green regions of the spectrum]. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya. 2013;12(3):71-4. DOI: 10.24884/1682-6655-2013-12-3-71-74. Russian.
15. Grigor'ev NB, Granik VG. Oksid azota (NO). Novyy put' k poisku lekarstv [Nitric oxide (NO). A new way to find medicines]. Moscow: Vuzovskaya kniga; 2004. Russian.
16. Zavaley EG. Vliyanie opticheskogo izlucheniya ul'traioletovogo, vidimogo i infrakrasnogo diapazonov na osnovnye komponenty kallikrein-kininovoy sistemy krovi, serotonin, gistamin v dializatakh kozhi u bol'nykh khronicheskim bronkhitom [Influence of optical radiation of the ultraviolet, visible and infrared ranges on the main components of the kallikrein-kinin system of the blood, serotonin, histamine in skin dialysates in patients with chronic bronchitis] [dissertation]. Moscow; 1987. Russian.
17. Zazorina MA. Kombinirovannoe konservativnoe lechenie khronicheskoy kriticheskoy ishemii nizhnikh konechnostey v usloviyakh neoperabel'nogo porazheniya arterial'nogo rusla [Combined conservative treatment of chronic critical ischemia of lower extremities in the conditions of an inoperable lesion of the arterial bed] [dissertation]. Moscow; 2005. Russian.
18. Ishpaktin YuI. Aktual'nye problemy ginekologii detskogo vozrasta [Actual problems of gynecology of children's age]. Vladivostok: Izd-vo Dal'nevost. federal'nogo un-ta; 2015. Russian.
19. Kirichuk VF, Glybochko PV, Ponomareva AI. Disfunktsiya endoteliya [Endothelial dysfunction]. Saratov: Izd-vo Saratovskogo med. un-ta; 2008. Russian.
20. Kochetkov AV, Moskvina SV. Lazernaya terapiya bol'nykh tserebral'nym insultom [Laser therapy for patients with cerebral stroke]. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2004. Russian.
21. Kochetkov AV, Moskvina SV, Karneev AN. Lazernaya terapiya v nevrologii [Laser therapy in neurology]. Moscow-Tver': Triada; 2012. Russian.
22. Krupatkin AI, Sidorov VV. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation]. Moscow: Meditsina; 2005. Russian.
23. Krysyuk OB. Personalizirovannaya lazeroterapiya bol'nykh gipertonicheskoy bolezn'yu i ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Personalized laser therapy for patients with hypertension and coronary heart disease] [dissertation]. SPb.; 2006. Russian.
24. Kulova LA, Burduli NM. Vliyanie nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya na disfunktsiyu endoteliya i sostoyanie mikrotsirkulyatornogo rusla u bol'nykh revmatoidnym artritom [Effect of low-intensity laser radiation on endothelial dysfunction and microcirculatory system in patients with rheumatoid arthritis]. Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistykh zabollevaniy. 2014;2(3):44-5. Russian.
25. Moskvina SV. Lazernaya terapiya v dermatologii: vitiligo [Laser therapy in dermatology: vitiligo]. Moscow: Tekhnika; 2003. Russian.
26. Moskvina SV. Sistemnyy analiz effektivnosti upravleniya biologicheskimi sistemami nizkoenergeticheskim lazernym izlucheniem [System analysis of the effectiveness of management of biological systems by low-energy laser radiation] [dissertation]. Tula; 2008. Russian.
27. Moskvina SV. Effektivnost' lazernoy terapii. Seriya «Effektivnaya lazernaya terapiya». T. 2 [Effectiveness of laser therapy. Series "Effective laser therapy". Vol. 2]. Moscow-Tver': Triada; 2014. Russian.
28. Moskvina SV, Askhadulin EV, Kondratieva MS. Opyt primeneniya lazernoy terapii v reabilitatsii bol'nykh COVID-19 [Experience of low-level laser therapy application in rehabilitation of patients with COVID-19]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 July 24];4 [about 4 p.]. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-4/3-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16697. Russian.
29. Moskvina SV, Konchugova TV, Khadartsev AA. Osnovnye terapevticheskie metodiki lazernogo osvechivaniya krovi [Main therapeutic methods of laser blood illumination]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2017;94(5):10-7. DOI: 10.17116/kurort201794510-17. Russian.

30. Moskvina SV, Ryzhova TV. Lazernaya terapiya v endokrinologii. Seriya «Effektivnaya lazernaya terapiya». T. 5. [Laser therapy in endocrinology. Series "Effective laser therapy". Vol. 5.]. Moscow: IP Moskvina S.V.; Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»»; 2020. Russian.
31. Moskvina SV, Khadartsev AA. KVCh-lazernaya terapiya [EHF-laser therapy]. Moscow-Tver': Izdatel'stvo «Triada»»; 2016. Russian.
32. Neymark MI, Kalinin AP. Ekstrakorporal'naya gemokorreksiya v endokrinnoy khirurgii [Extracorporeal hemocorrection in endocrine surgery]. Moscow: Medkniga; 2007. Russian.
33. Proskuryakov VV. Perekisnoe okislenie lipidov i gemostaz, puti korrektsii ikh narusheniy u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Lipid peroxidation and hemostasis, ways to correct their disorders in patients with bronchial asthma] [dissertation]. Perm'; 1995. Russian.
34. Stupnitskiy AA. Magnitolazernaya terapiya v kompleksnom lechenii bol'nykh gipertonicheskoy bolezniyu [Magnetolaser therapy in the complex treatment of patients with hypertension] [dissertation]. SPb.; 2004. Russian.
35. Suchkov IA. Korrektsiya endotelial'noy disfunktsii: sovremennoe sostoyanie problemy (obzor literatury) [Correction of endothelial dysfunction: current state of the problem (literature review)]. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2012;20(4):151-7. Russian.
36. Khadartsev AA. Biofizicheskie aspekty upravleniya zhiznedeyatel'nost'yu koronavirusov (obzor literatury) [Biophysical aspects of coronavirus life control (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:119-24. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16610. Russian.
37. Chikisheva IV. Effektivnost' nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya u bol'nykh infektsi-onno-allergicheskoy formoy bronkhial'noy astmy [Effectiveness of low-intensity laser radiation in patients with infectious and allergic form of bronchial asthma] [dissertation]. Khar'kov; 1987. Russian.
38. Chubarova OG. Vliyanie kvinaprila (akkupro) i kvantovoy gemoterapii na klinicheskoe techenie arterial'noy gipertenzii i metabolicheskogo sindroma [Influence of quinapril (accupro) and quantum hemotherapy on the clinical course of arterial hypertension and metabolic syndrome] [dissertation]. Moscow; 2004. Russian.
39. Shval'b PG, Kalinin RE, Kachinskiy AE. Konservativnoe lechenie zabolevaniy perifericheskikh sosudov [Conservative treatment of peripheral vascular diseases]. Ryazan': Poligraf. kombinat «Tigel»»; 2008. Russian.
40. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(2):120-8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
41. Amaroli A, Benedicenti A, Ferrando S. Photobiomodulation by infrared diode laser: effects on intracellular calcium concentration and nitric oxide production of paramecium. Photochemistry and Photobiology. 2016;92(6):854-62. DOI: 10.1111/php.12644.
42. Ankri R, Friedman H, Savion N. Visible light induces nitric oxide (NO) formation in sperm and endothelial cells. Lasers in Surgery and Medicine. 2010;42(4):348-52. DOI: 10.1002/lsm.20849.
43. Barberis G, Gamron S, Acevedo G. In vitro release of prostaglandin E2 after helium-neon laser radiation from synovial tissue in osteoarthritis. Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery. 1995;13(4):263-5. DOI: 10.1089/clm.1995.13.263.
44. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005;54(6):1615-25. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
45. Campana VR, Castel A, Vidal AE. Prostaglandin E2 in experimental arthritis of rats irradiated with He-Ne laser. Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery. 1993;11(2):79-81. DOI: 10.1089/clm.1993.11.79.
46. Dabbous OA, Soliman MM, Mohamed NH. Evaluation of the improvement effect of laser acupuncture biostimulation in asthmatic children by exhaled inflammatory biomarker level of nitric oxide. Lasers in Medical Science. 2017;32(1):53-9. DOI: 10.1007/s10103-016-2082-9.
47. Daulatzai MA. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. J Neurosci Res. 2017;95(4):943-72. DOI: 10.1002/jnr.23777.
48. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation. 2007;115(10):1285-95. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.
49. Eshaghi E, Sadigh-Eteghad S, Mohaddes G, Rasta SH. Transcranial photobiomodulation prevents anxiety and depression via changing serotonin and nitric oxide levels in brain of depression model mice: A study of three different doses of 810 nm laser. Lasers in Surgery and Medicine. 2019;51(7):634-42. DOI: 10.1002/lsm.23082.
50. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37(9):e108-e14. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309813.
51. Gorshkova OP, Shuvaeva VN, Dvoretzky DP. Role of nitric oxide in responses of pial arterial vessels to low-intensity red laser irradiation. Bull Exp Biol Med. 2013;155(5):598-600. DOI: 10.1007/s10517-013-2203-4.

52. Houreld NN, Sekhejane PR, Abrahamse H. Irradiation at 830 nm stimulates nitric oxide production and inhibits pro-inflammatory cytokines in diabetic wounded fibroblast cells. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2010;42(6):494-502. DOI: 10.1002/lsm.20812.

53. Karu TI, Pyatibrat LV, Afanasyeva NI. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2005;36(4):307-14. DOI: 10.1002/lsm.20148.

54. Kwon H, Lim WB, Kim JS. Effect of 635 nm irradiation on high glucose-boosted inflammatory responses in LPS-induced MC3T3-E1 cells. *Lasers in Medical Science*. 2013;28(3):717-24. DOI: 10.1007/s10103-012-1122-3.

55. Mokmeli S, Vetrici M. Low level laser therapy as a modality to attenuate cytokine storm at multiple levels, enhance recovery, and reduce the use of ventilators in COVID-19. *Canadian Journal of Respiratory Therapy*. 2020;56:25-31. DOI: 10.29390/cjrt-2019-015.

56. Murrey RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's biochemistry*. Appleton & Lange; 1996.

57. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020;24(1):353. DOI: 10.1186/s13054-020-03062-7.

58. Rizzi M, Migliario M, Tonello S. Photobiomodulation induces in vitro re-epithelialization via nitric oxide production. *Lasers in Medical Science*. 2018;33(5):1003-8. DOI: 10.1007/s10103-018-2443-7.

Библиографическая ссылка:

Москвин С.В., Кочетков А.В., Бурдули Н.М., Асхадулин Е.В. Обоснование применения лазерной терапии для предотвращения развития эндотелиальной дисфункции у больных *covid-19* // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-4.pdf> (дата обращения: 16.09.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16713*

Bibliographic reference:

Moskvin SV, Kochetkov AV, Burduli NM, Askhadulin EV. Obosnovanie primeneniya lazernoj terapii dlja predotvrashhenija razvitiya jendotelial'noj disfunkcii u bol'nyh covid-19 [The justification of the use of low-level laser therapy to prevent the development of endothelial dysfunction in covid-19 patients]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2020 [cited 2020 Sep 16];5 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16713

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

К ОБОСНОВАНИЮ ДЕПРЕССИИ И НАРУШЕНИЯ ОБОНЯНИЯ ПРИ COVID-19
(обзор литературы)

А.А. ХАДАРЦЕВ

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. Введение. Поскольку одним из симптомов COVID-19 является преходящая anosmia, а также депрессивные состояния, обращено внимание на необходимость иметь объективные доказательства причастности к этому тех или иных вирусов, в частности человеческого герпесвируса. **Цель обзора** – проинформировать врачебное сообщество об отдельных механизмах anosmia и развития депрессии при латентном течении вирусной инфекции. **Материалы и методы исследования.** Поиск контролируемых исследований проведен в электронных базах *Elibrary*, *Medline*. **Результаты и их обсуждение.** Герпесвирусы HHV-6A и HHV-6B были реактивированы из латентного состояния, являясь причиной продуктивной инфекции в мозжечке больных с депрессивными и биполярными расстройствами. Определена целесообразность исследований механизмов, с помощью которых латентные HHV-6A и HHV-6B активируются и заражают мозг. Влияние инфекции HHV-6B на обонятельную луковицу и другие отделы обонятельной системы различается у пациентов с депрессиями и без них. Апоптоз в обонятельной луковице происходил преимущественно в астроцитах. Инфекция HHV-6B в обонятельных тканях является в основном латентной инфекцией, эффекты которой детально изучаются. Поскольку депрессия индуцируется стрессом, исследована связь между поведением мыши *SITH-1* и стрессом. Экспрессия кортикотропин-рилизинг гормона и связывающий белок – были увеличены, тем самым доказана активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, как ведущего фактора стресса, как экзогенного, так и эндогенного. Стало известно, что переутомление увеличивает содержание в слюне HHV-6B, что обеспечивает увеличение числа клеток, продуцирующих *SITH-1*. Установлено, что эмоциональное напряжение на работе является фактором риска развития депрессии. Как и HHV-6B, другие неонкогенные герпесвирусы также, по всей видимости, экспрессируют латентные белки, поэтому необходимо исследовать риски заболеваемости другими герпесвирусами. **Заключение.** Полученные результаты позволяют констатировать значимость изучения механизмов влияния вирусов, в том числе коронавируса, вызывающего COVID-19, на состояния обонятельных путей, обонятельной луковицы и их роли в переходе от латентного к активному состоянию. Становится возможным объяснить депрессивные состояния у больных, перенесших COVID-19. Представляется целесообразным поиск общих механизмов взаимодействия между различными вирусами.

Ключевые слова: обонятельная луковица, COVID-19, человеческий герпесвирус, белок *SITH-1*, серотонина адипинат, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

ON THE JUSTIFICATION OF DEPRESSION AND SENSOR IMPAIRMENT IN COVID-19
(literature review)

A.A. KHADARTSEV

Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. Introduction. Since one of the symptoms of COVID-19 is transient anosmia, as well as depressive conditions, the study drew attention to the need to have objective evidence of the involvement of certain viruses, in particular human herpesvirus. **The purpose of the review** is to inform the medical community about the individual mechanisms of anosmia and the development of depression in the latent course of viral infection. **Materials and research methods.** The search for controlled studies was carried out in the electronic databases *Elibrary*, *Medline*. **Results and its discussion.** Herpesviruses HHV-6A and HHV-6B were reactivated from a latent state, causing productive infection in the cerebellum of patients with depressive and bipolar disorders. The feasibility of investigating the mechanisms by which latent HHV-6A and HHV-6B are activated and infect the brain has been determined. The effect of HHV-6B infection on the olfactory bulb and other parts of the olfactory system differs between patients with and without depression. Apoptosis in the olfactory bulb occurred mainly in astrocytes. HHV-6B infection in the olfactory tissues is mainly a latent infection, the effects of which are being studied in detail. Since depression is induced by stress, the relationship between the behavior of the *SITH-1* mouse and stress was investigated. The expression of corticotropin-releasing hormone and binding protein were increased, thereby the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, as a leading stress factor, both

exogenous and endogenous, has been proven. It has been learned that overwork increases the HHV-6B content in saliva, which provides an increase in the number of SITH-1-producing cells. It was found that emotional stress at work is a risk factor for the development of depression. Like HHV-6B, other non-tumorigenic herpes viruses also appear to express latent proteins, so the risks of other herpes viruses need to be investigated. **Conclusion.** The obtained results allow to state the importance of studying the mechanisms of influence of viruses, including the coronavirus causing COVID-19, on the state of the olfactory pathways, the olfactory bulb and their role in the transition from a latent to an active state. It becomes possible to explain depressive conditions in patients who have undergone COVID-19. It seems expedient to search for common mechanisms of interaction between various viruses.

Keywords: olfactory bulb, COVID-19, human herpesvirus, SITH-1 protein, serotonin adipate, hypothalamic-pituitary-adrenal system

Введение. Одним из значимых симптомов *COVID-19* является преходящая anosmia. Несмотря на то, что этот симптом наблюдается и при других заболеваниях верхних дыхательных путей (ринитах, сопровождающих острые респираторные заболевания), особую значимость он приобрел именно при *COVID-19*. При изучении причин депрессии, которая связывается с инфицированием вирусами герпеса, получены убедительные результаты, подтверждающие значимость состояния обонятельных путей, в частности, обонятельной луковицы, в латентном течении вирусной инфекции [42].

Вирусы герпеса являются составной частью вирусного микробиома. Они способствуют поддержанию скрытой инфекции у вирусоносителей в течение их жизни, повышая риск развития заболеваний различной этиологии. Широко распространен в мире нейротрофический *человеческий герпесвирус (HHV-6B)*. У пациентов после трансплантации органов в ответ на иммуносупрессию – он способен реактивироваться, а также вызывать энцефалит [4, 35, 37].

Цель обзора – информировать врачебное сообщество об отдельных механизмах развития anosmia и депрессии при латентном течении вирусной инфекцией.

Материалы и методы исследования. Поиск контролируемых исследований проведен в электронных базах *Elibrary, Medline*.

Результаты и их обсуждение. Такие близкие родственники, как *HHV-6A* и *HHV-6B*, в посмертных исследованиях были реактивированы из латентного состояния, являясь причиной продуктивной инфекции в мозжечке больных с депрессивными и биполярными расстройствами [28]. Показана целесообразность проведения исследований механизмов, с помощью которых латентные *HHV-6A* и *HHV-6B* активируются и заражают мозг. Проведены исследования, в которых ДНК *HHV-6B* обнаруживалась в орбитальной лобной коре у пациентов с *бронхолегочной дисплазией* [7].

Считают, что миндалины и аденоиды являются участками латентности *HHV-6B*, а также вирус активно выделяется со слюной, проникает в обонятельные пути и поддерживает латентность в астроцитах *обонятельной луковицы* (ОЛ) и носового эндотелия. Обонятельная луковица является составной частью обонятельного мозга. Это парное образование, представленное телами нейронов биполярного типа обонятельного анализатора. Она расположена во внутричерепной полости между лобной долей сверху и решетчатой пластинкой решетчатой кости снизу, в нее проходят нервные волокна обонятельной зоны носа, которые сзади продолжают в обонятельный тракт. ОЛ является как местом латентности *HHV-6B*, так и иммунным органом, предотвращающим проникновение вируса в слюну и мозг. Дисфункция обонятельной луковицы и уменьшение ее объема были выявлены у пациентов с депрессиями. Влияние инфекции *HHV-6B* на обонятельную луковицу и другие отделы обонятельной системы различается у пациентов с депрессиями и без них. Инфекция *HHV-6B* в обонятельных тканях является в основном латентной инфекцией, эффекты которой детально изучаются [4, 9-11, 23, 30].

Результаты этих исследований позволяют экстраполировать их на обонятельные нарушения при *COVID-19*, что требует проведения соответствующих экспериментов.

Влияние герпесвируса в латентном состоянии на хозяина было выяснено для онкогенетических герпесвирусов (вирус Эпштейн-Барра и ассоциированный с саркомой Капоши герпесвирус). Знания эффектов этих вирусов обусловлено идентификацией латентных белков и изученностью их функций [14]. Изучение латентных протеинов, продуцируемых *HHV-6B*, будет способствовать уточнению его влияния на вирусоносителя.

Клетки обонятельной системы – астроциты, латентно инфицируются *HHV-6B* [11], поэтому была сделана попытка идентифицировать латентный протеин, продуцируемый *HHV-6B* в астроцитах во время латентности. Новый белок латентной инфекции был идентифицирован, как *SITH-1*. Эталонным при этом стал белок *человеческого цитомегаловируса (HCMV)*, близкий родственник *HHV-6B*.

Один из известных кодов – *CLTs (CLT ORF94)* для латентного белка *open reading frame (ORF) 94*, состоящий из 94 аминокислот, а другой (*CLT ORF152*) для *ORF152*, состоящего из 152 аминокислот. В *HHV-6B* был идентифицирован латентный транскрипт *HHV-6 (H6LT)* типа I и *HH6lt* типа II, гомологи *CLT ORF94*, которые экспрессируются в макрофагах и регулируют реактивацию *HHV-6B* [17]. Поиск

гомолога *CLT ORF152* обусловил идентификацию нового латентного транскрипта *HHV-6B*, кодирующего белок из 159 аминокислот, который был назван малым белком, кодируемым промежуточным транскриптом *HHV-6-1 (SITH-1)*, имеющий аминокислотную гомологию (20% идентичности, 74% сходства) с *ORF152* [16]. Была изучена экспрессия *SITH-1* с использованием клеточных линий макрофагов *THP-1* и *HL-60*, и астроцитов *U373* и *A172*. Репликации наблюдались в этих клеточных линиях [29], они рассматривались как латентные ген-экспрессирующие клетки. Установлено, что белок *SITH-1* был продуцирован в инфицированных *HHV-6B* клетках *U373* без продукции поздних белков (гликопротеинов *[g]B* и *gH*), поэтому *SITH-1* считался латентным белком, продуцируемым во время латентности *HHV-6B* в обонятельных астроцитах.

Апоптоз в обонятельной луковице происходил преимущественно в астроцитах. Так как нарушение функции обонятельной луковицы связано с депрессией, у мышей *SITH-1* был проведен тест подвеса хвоста для выявления депрессивных симптомов [21, 30]. Установлено увеличение времени его неподвижности, отражающее депрессивное поведение, которое удавалось подавить селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) – антидепрессантами третьего поколения, предназначенными для лечения тревожных расстройств и депрессии. Именно поэтому использование серотонина адипината в лечении эндогенных и экзогенных стрессовых расстройств патогенетически обусловлено и эффективно, что подтверждено клиническими, биохимическими и инструментальными исследованиями [1-3].

Затем были изучены мыши *SITH-1*, чтобы установить проявления патологического состояния, связанные с депрессией. Поскольку депрессия индуцируется стрессом [6, 15], исследована связь между поведением мыши *SITH-1* и стрессом. Когда мышью подвергали умеренному стрессу, воздействуя на их клетки, они демонстрировали снижение предпочтения сахарозы и симптомы депрессии. Экспрессия кортикотропин-рилизинг гормона (*CRH*) [15] и связывающий белок *FKBP5* [31] – были увеличены, тем самым доказана активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), как ведущего фактора стресса, как экзогенного, так и эндогенного. При развитии и повреждении ДНК экспрессируется регулируемый ответ 1 (*REDD1*) [25], который относят к важным факторам развития депрессии, также был увеличен. Фактор, ограничивающий скорость выработки кортикостероидов в надпочечниках – острый регуляторный белок (*StAR*), также был повышен [33].

В исследовании [42] идентифицирован латентный белок *HHV-6B SITH-1* на мышинной модели, когда он был экспрессирован в обонятельных астроцитах, и показано, что его связывание с *CAML* усиливает приток кальция в клетки. Были измерены антитела (*anti-N-SITH-CAML-C antibodies*) в *SITH-1-CAML* комплексе – в сыворотке крови человека. Определение антител является косвенным методом оценки, но, будучи минимально инвазивным, имеет преимущество использования как теста у пациентов, страдающих депрессией. Частота обнаружения антител к *anti-N-SITH-CAML-C* у пациентов с депрессиями составила 79,8%, при диагностической точности в 77,7%. При исследовании антифосфолипидного синдрома (АФС) установлено, что антитела, которые реагируют со структурой активной формы β -2-гликопротеина-1, обеспечивают постановку диагноза АФС [28]. В этом исследовании структура, распознанная антителами, представляла собой комплекс *SITH-1-CAML*, обеспечивающий приток кальция в клетки, что свидетельствует о возможности распознавания связанных с болезнью структур, как и при АФС. В отношении с ассоциацией с обонятельной луковицей (ОЛ), то при визуализации диагноза у пациентов с депрессиями наблюдалось снижение объема ОЛ, и диагностическая точность депрессии, основанная на этом снижении, составила 68,1% [30]. Следует констатировать, что диагностическая точность при выявлении депрессии с использованием антител *N-SITH-CAML-C* в этом исследовании и с использованием объема ОЛ были близки друг к другу, поэтому вероятно, что апоптоз ОЛ из-за экспрессии *SITH-1*, как и в мышинной модели, происходит у пациентов с депрессиями. На мышинной модели обнаружено, что увеличение апоптоза ОЛ с помощью *SITH-1* активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) ось. Так как было замечено, что активация ГГН оси подавляет иммунитет через увеличение продукции кортикостероидов, считается, что ее активация выживание и реактивацию *HHV-6B*. Кроме того, ОЛ является иммунным органом, который предотвращает проникновение вирусов в мозг [10]. При этом индукция апоптоза в ОЛ может помочь *HHV-6B*, содержащегося в слюне, достичь мозга. Посмертное исследование сообщило о пролиферации *HHV-6B* в мозжечке у пациентов с депрессиями, хотя при генетических исследованиях не обнаружено генов с коэффициентом вероятности более 1,2 [19, 28]. Но в исследовании [42] отношение шансов на позитивность антител комплекса *SITH-1-CAML*, оказывающих влияние на депрессию, было чрезвычайно высоким. Поэтому влияние *HHV-6B* и *SITH-1* на депрессию может быть вызвано множественными факторами, тем более, что активация оси ГГН повышает риск депрессии [6, 15]. Иммуносупрессия, вызванная повышенной активацией оси ГГН и снижением иммунной функции, способствует пролиферации *HHV-6B* в головном мозге. Есть также сведения, что имеется риск депрессии для патогенов, кроме *HHV-6B*, которые включают другие герпесвирусы и хламидии [38]. Повышение активности оси ГГН и нарушение в ОЛ могут увеличивают риск депрессии, способствуя проникновению патогенов в мозг и их последующую пролиферацию.

Механизм выработки комплекса *SITH-CAML* в значительных количествах при депрессиях нуждается в дальнейшем изучении. Стало известно, что переутомление увеличивает содержание в слюне *HHV-6B* [5], поэтому такое увеличение *HHV-6B* обеспечивает увеличение числа клеток, продуцирующих *SITH-I*. Установлено, что эмоциональное напряжение на работе является фактором риска развития депрессии [20]. Как и *HHV-6B*, другие неонкогенные герпесвирусы также, по всей видимости, экспрессируют латентные белки, поэтому необходимо исследовать риски заболеваемости другими герпесвирусами.

Заключение. Полученные результаты позволяют констатировать значимость изучения механизмов влияния вирусов, в том числе коронавируса, вызывающего *COVID-19*, на состояния ольфакторных путей, обонятельной луковицы и их роли в переходе от латентного к активному состоянию. Становится возможным объяснить депрессивные состояния у больных, перенесших *COVID-19*. Представляется целесообразным поиск общих механизмов взаимодействия между различными вирусами.

Литература

1. Гладких П.Г., Токарев А.Р., Купеев В.Г. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с аминалоном при психоэмоциональном стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. № 4. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-8.pdf> (дата обращения: 21.11.2017)
2. Токарев А.Р., Токарева С.В., Симоненков А.П., Каменев Л.И. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с трансцеребральным электрофорезом серотонина в лечении профессионального стресса // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. № 5. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-8.pdf> (дата обращения: 27.09.2018)
3. Токарев А.Р., Симоненков А.П., Каменев Л.И. Перспективы транскраниальной электростимуляции и электрофореза серотонина в лечении COVID-19 (обзор литературы). В сб.: Актуальные клинические исследования в новых условиях пандемии COVID-19. Сборник научных трудов. Тула, 2020. С. 75–81.
4. Ablashi D., Agut H., Alvarez-Lafuente R., Clark D.A., Dewhurst S., DiLuca D., Flamand L., Frenkel N., Gallo R., Gompels U.A. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses // Arch. Virol. 2014. № 159. P. 863–870.
5. Aoki R., Kobayashi N., Suzuki G., Kuratsune H., Shimada K., Oka N., Takahashi M., Yamadera W., Iwashita M., Tokuno S. Human herpesvirus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue // Biochem. Biophysical Res. Commun. 2016. № 478. P. 424–430
6. Belmaker R.H., Agam G. Major depressive disorder // N. Engl. J. Med. 2008. № 358. P. 55–68.
7. Conejero-Goldberg C., Torrey E.F., Yolken R.H. Herpesviruses and Toxoplasma gondii in orbital frontal cortex of psychiatric patients // Schizophr Res. 2003. № 60. P. 65–69.
8. Ripke S., Wray N.R., Lewis C.M., Hamilton S.P., Weissman M.M., Breen G., Byrne E.M., Blackwood D.H., Boomsma D.I. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder // Mol. Psychiatry. 2013. № 18. P. 497–511.
9. Donati D., Martinelli E., Cassiani-Ingoni R., Ahlqvist J., Hou J., Major E.O., Jacobson S. Variant-specific tropism of human herpesvirus 6 in human astrocytes // J. Virol. 2005. № 79. P. 9439–9448.
10. Durrant D.M., Ghosh S., Klein R.S. The olfactory bulb: an immunosensory effector organ during neurotropic viral infections // ACS Chem. Neurosci. 2016. № 7. P. 464–469.
11. Harberts E., Yao K., Wohler J.E., Maric D., Ohayon J., Henkin R., Jacobson S. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2011. № 108. P. 13734–13739.
12. Hirokawa T., Boon-Chieng S., Mitaku S. SOSUI: classification and secondary structure prediction system for membrane proteins // Bioinformatics. 1998. № 14. P. 378–379.
13. Holloway M.P., Bram R.J. A hydrophobic domain of Ca²⁺-modulating cyclophilin ligand modulates calcium influx signaling in T lymphocytes // J. Biol. Chem. 1996. № 271. P. 8549–8552.
14. Jha H.C., Banerjee S., Robertson E.S. The role of gammaherpesviruses in cancer pathogenesis // Pathogens. 2016. № 5.
15. Keller J., Gomez R., Williams G., Lembke A., Lazzaroni L., Murphy Jr., G.M. Schatzberg A.F. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition // Mol. Psychiatry. 2017. № 22. P. 527–536.
16. Kondo K., Kondo T., Okuno T., Takahashi M., Yamanishi K. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages // J. Gen. Virol. 1991. № 72. P. 1401–1408.
17. Kondo K., Sashihara J., Shimada K., Takemoto M., Amo K., Miyagawa H., Yamanishi K. Recognition of a novel stage of betaherpesvirus latency in human herpesvirus 6 // J. Virol. 2003. № 77. P. 2258–2264.
18. Kondo K., Xu J., Mocarski E.S. Human cytomegalovirus latent gene expression in granulocyte-macrophage progenitors in culture and in seropositive individuals // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1996. № 93. P. 11137–11142.

19. Levinson D.F., Mostafavi S., Milaneschi Y., Rivera M., Ripke S., Wray N.R., Sullivan P.F. Genetic studies of major depressive disorder: why are there no genome-wide association study findings and what can we do about it? // *Biol. Psychiatry*. 2014. № 76. P. 510–512.
20. Madsen I.E.H., Nyberg S.T., Magnusson Hanson L.L., Ferrie J.E., Ahola K., Alfredsson L., Batty G.D., Bjorner J.B., Borritz M., Burr H. Job strain as a risk factor for clinical depression: systematic review and meta-analysis with additional individual participant data // *Psychol. Med*. 2017. № 47. P. 1342–1356.
21. Morales-Medina J.C., Iannitti T., Freeman A., Caldwell H.K. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: the hippocampal pathway // *Behav. Brain Res*. 2017. № 317. P. 562–575.
22. Mulligan S.J., MacVicar B.A. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions // *Nature*. 2004. № 431. P. 195–199.
23. Negroias S., Croy I., Gerber J., Puschmann S., Petrowski K., Joraschky P., Hummel T. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression // *Neuroscience*. 2010. № 169. P. 415–421.
24. Okuno T., Oishi H., Hayashi K., Nonogaki M., Tanaka K., Yamanishi K. Human herpesviruses 6 and 7 in cervixes of pregnant women // *J. Clin. Microbiol*. 1995. № 33. P. 1968–1970.
25. Ota K.T., Liu R.J., Voleti B., Maldonado-Aviles J.G., Duric V., Iwata M., Duthiel S., Duman C., Boikess S., Lewis D.A. REDD1 is essential for stress-induced synaptic loss and depressive behavior // *Nat. Med*. 2014. № 20. P. 531–535.
26. Otawa M., Arai H., Atomi Y. Molecular aspects of adrenal regulation for circadian glucocorticoid synthesis by chronic voluntary exercise // *Life Sci*. 2007. № 80. P. 725–731.
27. Pelkmans L., de Laat B. Antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I: the one and only? // *Lupus*. 2012. № 21. P. 769–772.
28. Prusty B.K., Gulve N., Govind S., Krueger G.R.F., Feichtinger J., Larcombe L., Aspinall R., Ablashi D.V., Toro C.T. Active HHV-6 infection of cerebellar purkinje cells in mood disorders // *Front. Microbiol*. 2018. № 9. P. 1955.
29. Rotola A., Ravaioli T., Gonelli A., Dewhurst S., Cassai E., Di Luca D. U94 of human herpesvirus 6 is expressed in latently infected peripheral blood mononuclear cells and blocks viral gene expression in transformed lymphocytes in culture // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 1998. № 95. P. 13911–13916.
30. Rottstaedt F., Weidner K., Strauss T., Schellong J., Kitzler H., Wolff-Stephan S., Hummel T., Croy I. Size matters - the olfactory bulb as a marker for depression // *J. Affect Disord*. 2018. № 229. P. 193–198.
31. Scharf S.H., Liebl C., Binder E.B., Schmidt M.V., Muller M.B. Expression and regulation of the Fkbp5 gene in the adult mouse brain // *PLoS One*. 2011. № 6. P. e16883.
32. Snyder J.S., Soumier A., Brewer M., Pickel J., Cameron H.A. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour // *Nature*. 2011. № 476. P. 458–461.
33. Tanaka-Taya K., Kondo T., Mukai T., Miyoshi H., Yamamoto Y., Okada S., Yamanishi K. Seroepidemiological study of human herpesvirus-6 and -7 in children of different ages and detection of these two viruses in throat swabs by polymerase chain reaction // *J. Med. Virol*. 1996. № 48. P. 88–94.
34. Thyssen A., Hirnet D., Wolburg H., Schmalzing G., Deitmer J.W., Lohr C. Ectopic vesicular neurotransmitter release along sensory axons mediates neurovascular coupling via glial calcium signaling. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2010. № 107. P. 15258–15263.
35. Virgin H.W., Todd J.A. Metagenomics and personalized medicine // *Cell*. 2011. № 147. P. 44–56.
36. Virgin H.W., Wherry E.J., Ahmed R. Redefining chronic viral infection // *Cell*. 2009. № 138. P. 30–50.
37. Wang F.Z., Dahl H., Ljungman P., Linde A. Lymphoproliferative responses to human herpesvirus-6 variant A and variant B in healthy adults // *J. Med. Virol*. 1999. № 57. P. 134–139.
38. Wang X., Zhang L., Lei Y., Liu X., Zhou X., Liu Y., Wang M., Yang L., Zhang L., Fan S. Meta-analysis of infectious agents and depression // *Sci. Rep*. 2014. № 4. P. 4530.
39. Yamamoto Y., Sakisaka T. The emerging role of calcium-modulating cyclophilin ligand in posttranslational insertion of tail-anchored proteins into the endoplasmic reticulum membrane // *J. Biochem*. 2015. № 157. P. 419–429.
40. Yoshikawa T., Ihira M., Suzuki K., Suga S., Iida K., Saito Y., Asonuma K., Tanaka K., Asano Y. Human herpesvirus 6 infection after living related liver transplantation // *J. Med. Virol*. 2000. № 62. P. 52–59.
41. Yoshikawa T., Ihira M., Suzuki K., Suga S., Matsubara T., Furukawa S., Asano Y. Invasion by human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 of the central nervous system in patients with neurological signs and symptoms // *Arch. Dis. Child*. 2000. № 83. P. 170–171.
42. Yoshitaka Tatabayashi, Nobuyuki Kobayashi, Naomi Oka, Mayumi Takahashi, Kazuya Shimada, Azusa Ishii, Masahiro Shigeta, Hiroyuki Yanagisawa, Kazuhiro Kondo. Human Herpesvirus 6B Greatly Increases Risk of Depression by Activating Hypothalamic-Pituitary -Adrenal Axis during Latent Phase of Infection // *iScience*. 2020. Vol. 23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101187>

References

1. Gladkih PG, Tokarev AR, Kupeev VG. Transkraniálnaja jelektrostimuljacija v sochetanii s aminalonom pri psihoemocional'nom stresse (kratkoe soobshhenie) [Transcranial electrical stimulation in combination with aminalon in psychoemotional stress (brief report)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Nov 21];4 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-8.pdf>.
2. Tokarev AR, Tokareva SV, Simonenkov AP, Kamenev LI. Transkraniálnaja jelektrostimuljacija v sochetanii s transcerebral'nym jelektroforezom serotoninina v lechenii professional'nogo stressa [Transcranial electrical stimulation in combination with TRANS-cerebral serotonin electrophoresis in the treatment of occupational stress]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 Sep 27];5 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-8.pdf>.
3. Tokarev AR, Simonenkov AP, Kamenev LI. Perspektivy transkraniál'noj jelektrostimuljácii i jelektroforeza serotoninina v lechenii COVID-19 (obzor literatury) [Prospects of transcranial electrical stimulation and serotonin electrophoresis in the treatment of COVID-19 (literature review)]. V sb.: Aktual'nye klinicheskie issledovanija v novyh uslovijah pandemii COVID-19. Sbornik nauchnyh trudov. Tula; 2020. Russian.
4. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, Dewhurst S, DiLuca D, Flamand L, Frenkel N, Gallo R, Gompels UA. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. Arch. Virol. 2014;159:863-70.
5. Aoki R, Kobayashi N, Suzuki G, Kuratsune H, Shimada K, Oka N, Takahashi M, Yamadera W, Iwashita M, Tokuno S. Human herpesvirus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue. Biochem. Biophysical Res. Commun. 2016;478:424-30.
6. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. N. Engl. J. Med. 2008;358:55-68.
7. Conejero-Goldberg C, Torrey EF, Yolken RH. Herpesviruses and Toxoplasma gondii in orbital frontal cortex of psychiatric patients. Schizophr Res. 2003;60:65-9.
8. Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, Breen G, Byrne EM, Blackwood DH, Boomsma DI. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. Mol. Psychiatry. 2013;18:497-11.
9. Donati D, Martinelli E, Cassiani-Ingoni R, Ahlqvist J, Hou J, Major EO, Jacobson S. Variant-specific tropism of human herpesvirus 6 in human astrocytes. J. Virol. 2005;79:9439-48.
10. Durrant DM, Ghosh S, Klein RS. The olfactory bulb: an immunosensory effector organ during neurotropic viral infections. ACS Chem. Neurosci. 2016;7:464-9.
11. Harberts E, Yao K, Wohler JE, Maric D, Ohayon J, Henkin J, Jacobson S. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2011;108:13734-9.
12. Hirokawa T, Boon-Chiang S, Mitaku S. SOSUI: classification and secondary structure prediction system for membrane proteins. Bioinformatics. 1998;14:378-9.
13. Holloway M, Bram RJ. A hydrophobic domain of Ca²⁺-modulating cyclophilin ligand modulates calcium influx signaling in T lymphocytes. J. Biol. Chem. 1996;271:8549-52.
14. Jha HC, Banerjee S, Robertson ES. The role of gammaherpesviruses in cancer pathogenesis. Pathogens. 2016;5.
15. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzaroni L, Murphy Jr, GM, Schatzberg A.F. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. Mol. Psychiatry. 2017;22:527-36.
16. Kondo K, Kondo T, Okuno T, Takahashi M, Yamanishi K. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. J. Gen. Virol. 1991;72:1401-8.
17. Kondo K, Sashihara J, Shimada K, Takemoto M, Amo K, Miyagawa H, Yamanishi K. Recognition of a novel stage of betaherpesvirus latency in human herpesvirus 6. J. Virol. 2003;77:2258-64.
18. Kondo K, Xu J, Mocarski ES. Human cytomegalovirus latent gene expression in granulocyte-macrophage progenitors in culture and in seropositive individuals. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1996;93:11137-42.
19. Levinson DF, Mostafavi S, Milaneschi Y, Rivera M, Ripke S, Wray NR, Sullivan PF. Genetic studies of major depressive disorder: why are there no genome-wide association study findings and what can we do about it? Biol. Psychiatry. 2014;76:510-2.
20. Madsen IEH, Nyberg ST, Magnusson Hanson LL, Ferrie JE, Ahola K, Alfredsson L, Batty G, Bjorner JB, Borritz M, Burr H. Job strain as a risk factor for clinical depression: systematic re-view and meta-analysis with additional individual participant data. Psychol. Med. 2017;47:1342-56.
21. Morales-Medina JC, Iannitti T, Freeman A, Caldwell HK. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: the hippocampal pathway. Behav. Brain Res. 2017;17:562-75.
22. Mulligan SJ, MacVicar BA. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions. Nature. 2004;431:195-9.
23. Negoias S, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, Joraschky P, Hummel T. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. Neuroscience. 2010;169:415-21.
24. Okuno T, Oishi H, Hayashi K, Nonogaki M, Tanaka K, Yamanishi K. Human herpesviruses 6 and 7 in cervixes of pregnant women. J. Clin. Microbiol. 1995;33:1968-70.
25. Ota KT, Liu RJ, Voleti B, Maldonado-Aviles JG, Duric V, Iwata M, Duthiel S, Duman C, Boikess S, Lewis DA. REDD1 is essential for stress-induced synaptic loss and depressive behavior. Nat. Med. 2014;20:531-5.

26. Ottawa M, Arai H, Atomi Y. Molecular aspects of adrenal regulation for circadian glucocorticoid synthesis by chronic voluntary exercise. *Life Sci.* 2007;80:725-31.
27. Pelkmans L, de Laat B. Antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I: the one and only? *Lupus.* 2012;21:769-72.
28. Prusty BK, Gulve N, Govind S, Krueger GRF, Feichtinger J, Larcombe L, Aspinall R, Ablashi DV, Toro CT. Active HHV-6 infection of cerebellar purkinje cells in mood disorders. *Front. Microbiol.* 2018;9:1955.
29. Rotola A, Ravaioli T, Gonelli A, Dewhurst S, Cassai E, Di Luca D. U94 of human herpesvirus 6 is expressed in latently infected peripheral blood mononuclear cells and blocks viral gene expression in transformed lymphocytes in culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1998;95:13911-6.
30. Rottstaedt F, Weidner K, Strauss T, Schellong J, Kitzler H, Wolff-Stephan S, Hummel T, Croy I. Size matters - the olfactory bulb as a marker for depression. *J. Affect Disord.* 2018;229:193-8.
31. Scharf SH, Liebl C, Binder EB, Schmidt MV, Muller MB. Expression and regulation of the Fkbp5 gene in the adult mouse brain. *PLoS One.* 2011;6:e16883.
32. Snyder JS, Soumier A, Brewer M, Pickel J, Cameron HA. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behavior. *Nature.* 2011;476:458-61.
33. Tanaka-Taya K, Kondo T, Mukai T, Miyoshi H, Yamamoto Y, Okada S, Yamanishi K. Seroepidemiological study of human herpesvirus-6 and -7 in children of different ages and detection of these two viruses in throat swabs by polymerase chain reaction. *J. Med. Virol.* 1996;48:88-94.
34. Thyssen A, Hirnet D, Wolburg H, Schmalzing G, Deitmer JW, Lohr C. Ectopic vesicular neurotransmitter release along sensory axons mediates neurovascular coupling via glial calcium signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2010;107:15258-63.
35. Virgin HW, Todd JA. Metagenomics and personalized medicine. *Cell.* 2011;147:44-56.
36. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell.* 2009;138:30-50.
37. Wang FZ, Dahl H, Ljungman P, Linde A. Lymphoproliferative responses to human herpesvirus-6 variant A and variant B in healthy adults. *J. Med. Virol.* 1999;57:134-9.
38. Wang X, Zhang L, Lei Y, Liu X, Zhou X, Liu Y, Wang M, Yang L, Zhang L, Fan S. Meta-analysis of infectious agents and depression. *Sci. Rep.* 2014;4:4530.
39. Yamamoto Y, Sakisaka T. The emerging role of calcium-modulating cyclophilin ligand in posttranslational insertion of tail-anchored proteins into the endoplasmic reticulum membrane. *J. Biochem.* 2015;157:419-29.
40. Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Iida K, Saito Y, Asonuma K, Tanaka K, Asano Y. Human herpesvirus 6 infection after living related liver transplantation. *J. Med. Virol.* 2000;62:52-9.
41. Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Matsubara T, Furukawa S, Asano Y. Invasion by human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 of the central nervous system in patients with neurological signs and symptoms. *Arch. Dis. Child.* 2000;83:170-1
42. Yoshitaka Tatebayashi, Nobuyuki Kobayashi, Naomi Oka, Mayumi Takahashi, Kazuya Shimada, Azusa Ishii, Masahiro Shigeta, Hiroyuki Yanagisawa, Kazuhiro Kondo. Human Herpesvirus 6B Greatly Increases Risk of Depression by Activating Hypothalamic-Pituitary -Adrenal Axis during Latent Phase of Infection. *iScience.* 2020;23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101187>

Библиографическая ссылка:

Хадарцев А.А. К обоснованию депрессии и нарушения обоняния при *covid-19* (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-5.pdf> (дата обращения: 18.09.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16728*

Bibliographic reference:

Khadartsev AA. K obosnovaniyu depressii i narusheniya obonjanija pri covid-19 (obzor literatury) [On the justification of depression and sensor impairment in covid-19 (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2020 [cited 2020 Sep 18];5 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16728

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

ПОЛИМОРФИЗМ ID ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У МОЛОДЫХ ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРНОГО РЕГИОНА

Е.В. КОРНЕЕВА*, М.И. ВОЕВОДА**, С.Е. СЕМАЕВ**, В.Н. МАКСИМОВ**

*БУ ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»,
пр. Ленина, д. 1, Сургут, 628408, Россия, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

**Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" (НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН), ул. Б. Богаткова, д. 175/1, Новосибирск, 630089, Россия, e-mail: niitpm.office@gmail.com

Аннотация. Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфизма rs1799752 гена ангиотензин-превращающего фермента с метаболическим синдромом среди молодых жителей, длительно проживающих в северных условиях. **Материалы и методы исследования:** проведено проспективное когортное исследование 882 человека в возрасте 18-44 лет (средний возраст 36,62±5,12 лет) среди которых наблюдались некоренные жители (n=599) и коренные жители севера – 283 ханты. Метаболический синдром выявлен у 732 человека. Контрольная группа представлена 150 здоровыми людьми. Проведено: антропометрические измерения роста, массы тела, индекса массы тела, окружности талии, лабораторные исследования липидного и углеводного спектра, измерение АД, молекулярно-генетическое исследование. Полиморфизм rs1799752 гена ангиотензин-превращающего фермента тестировали с помощью полимеразной цепной реакции с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов. **Результаты и их обсуждение:** в проведенном нами исследовании выявлено, что носительство гетерозиготного генотипа инсерционно-делеционного полиморфизма rs1799752 гена ангиотензин-превращающего фермента характерно для повышенного риска метаболического синдрома. Частота гомозиготного делеционного генотипа у пациентов составила 26,6%. Гетерозиготный инсерционно-делеционный генотип чаще встречался в женской популяции (53,2%), при этом среди женщин-хантов в 56,9% случаев. Для мужского населения частота гомозиготного делеционного генотипа составила 23,5%, при этом мужчины-ханты имели более высокий уровень распространения – 33,3%. Мутантная аллель D наблюдалась у 49,0% с преобладанием среди коренных мужчин в 54,2% случаях. **Заключение:** выявлено, что полиморфизм rs1799752 гена ангиотензин-превращающего фермента влияет на компоненты метаболического синдрома с этническими и гендерными проявлениями среди наблюдаемых коренных и некоренных жителей Севера.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, rs1799752 гена ACE, метаболический синдром, артериальная гипертензия

ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE ID POLYMORPHISM AND METABOLIC SYNDROME IN YOUNG RESIDENTS OF THE NORTHERN REGION

E.V. KORNEEVA*, M.I. VOEVODA**, S.E. SEMAEV**, V.N. MAXIMOV**

*BU KhMAO-Yugra "Surgut State University", Lenin Ave., 1, Surgut, 628408, Russia,
e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

**Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences" (NIITPM - branch of the ICG SB RAS),
B. Bogatkov Str., 175/1, Novosibirsk, 630089, Russia, e-mail: niitpm.office@gmail.com

Abstract. The research purpose was to study the association of the rs1799752 polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene with metabolic syndrome among young residents living in northern conditions for a long time. **Materials and methods:** a prospective cohort study of 882 people aged 18-44 years (mean age 36.62 ± 5.12 years) was carried out, among whom there were non-indigenous inhabitants (n=599) and indigenous inhabitants of the north - 283 khanty. Metabolic syndrome was diagnosed in 732 people. The control group is represented by 150 healthy people. We conducted: anthropometric measurements of height, body weight, body mass index, waist circumference, laboratory studies of the lipid and carbohydrate spectrum, measurement of blood pressure, molecular genetic research. The rs1799752 polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene was tested using a polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism. Results: in our study, it was revealed that the carriage of the heterozygous genotype of the insertion-deletion polymorphism rs1799752 of the angiotensin-converting enzyme gene is characteristic of an increased risk of metabolic syn-

drome. The frequency of the homozygous deletion genotype in patients was 26.6%. Heterozygous insertion-deletion genotype was more common in the female population (53.2%), while among female khanty in 56.9% of cases. For the male population, the frequency of the homozygous deletion genotype was 23.5%, while the khanty men had a higher prevalence rate of 33.3%. The mutant allele D was observed in 49.0% with a predominance among indigenous males in 54.2% of cases. **Conclusion:** It was revealed that the rs1799752 polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene affects the components of the metabolic syndrome with ethnic and gender manifestations among the observed indigenous and non-indigenous inhabitants of the North.

Keywords: single nucleotide polymorphism, *rs1799752* of the *ACE* gene, metabolic syndrome, arterial hypertension

Введение. В настоящее время активно изучается роль *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы* (РААС) в развитии ожирения, *инсулинорезистентности* (ИР), *артериальной гипертензии* (АГ), гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, являющиеся симптомами *метаболического синдрома* (МС) [11]. Современные представления о структуре РААС расширились результатами исследований тканевых РААС, синтезирующихся в почках, сердце, головном мозге, сосудистой стенке, жировой ткани, поджелудочной железе [3]. Впервые локальные РААС были обнаружены в 1999 г. в экзокринных протоках [3, 15], затем в 2002 г. выявлены в β -клетках островков поджелудочной железы [9]. Предполагают, что подавление секреции инсулина – с одной стороны связаны угнетающим действием ангиотензина-II при соединении рецепторами ангиотензин-I в β -клетках островков, а с другой стороны на фоне хронических процессов снижается кровоток в поврежденных β -клетках, снижается пролиферация клеток, развивается окислительный стресс и апоптоз [3, 10]. Доказано, что в жировой ткани концентрация компонентов РААС (ренин, ангиотензин-II, *ангиотензинпревращающий фермент* (АПФ)) превышает в плазме крови у людей с ожирением [3, 16]. Компоненты РААС регулируют рост и дифференцировку адипоцитов, нарушая созревание преадипоцитов [14]. Тем самым это способствует накоплению свободных липидов в органах и тканях, усилению ИР и развитию висцерального ожирения [14]. Экспериментально доказана роль альдостерона в развитии ожирения и ИР. Альдостерон подавляет захват глюкозы, активируя тем самым синтез лептина в жировой ткани [8]. Компоненты РААС также играют роль в активации симпатической нервной системы у пациентов с МС, усиливая чувство голода, потребность в приеме пищи, снижая расход энергии, тем самым способствуя развитию ожирения [7]. Кодирование АПФ, катализирующего расщепление неактивного ангиотензина I до активного ангиотензина II, происходит при участии гена *angiotensin converting enzyme (ACE)*, расположенного на 17q23.3 хромосоме. Для данного гена характерен инсерционно-делеционный (*ID*) полиморфизм, при котором происходит инсерция (вставка, *I*) или делеция (потеря, *D*) *Alu*-повтора, приводящее к повышению экспрессии гена *ACE* и увеличению концентрации АПФ в крови и тканях. Нормальный уровень АПФ в крови характерен для *II* полиморфизма, повышенный уровень АПФ для *ID*, высокий уровень АПФ – для *DD* полиморфизма гена *ACE*.

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфизма *rs1799752* гена *ACE* с метаболическим синдромом среди молодых жителей, длительно проживающих в северных условиях.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное когортное исследование 882 человека в возрасте 18-44 лет (средний возраст 36,62±5,12 лет). Некоренные жители (*n*=599) представлены городским населением – 245 человек (146 женщин и 99 мужчин) и сельским населением – 354 человека (108 мужчин и 246 женщин). Коренное малочисленное население севера – 283 ханты, из них 72 мужчины и 211 женщин. С метаболическим синдромом наблюдалось 732 человека. Контрольная группа включала здоровых людей с нормальной массой тела и нормальным АД (*n*=150), из них 63 мужчины и 87 женщин [1]. Обследование на выявление метаболических изменений проводили в соответствии с клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение метаболического синдрома» (2013 г.). Проведено: антропометрические измерения роста, массы тела, *индекс массы тела* (ИМТ), *окружности талии* (ОТ), лабораторные исследования липидного и углеводного спектра, измерение АД, молекулярно-генетическое исследование. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм *rs1799752* гена *ACE* тестировали с помощью *полимеразной цепной реакции с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов* (ПЦР с ПДРФ). У всех пациентов получено информированное согласие [1].

Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета программ *SPSS 16.0*, определены частоты генотипов, изучаемых однонуклеотидного полиморфизма в этнических группах с МС и контроля. Сравнение групп по частотам генотипов выполнено с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц применен точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Относительный риск по конкретному аллелю или генотипу вычислен как *отношение шансов* (ОШ) и *доверительным интервалом* (ДИ) с использованием точного двухстороннего критерия Фишера. В качестве уровня значимости использовали $p < 0,001$ [1].

Результаты и обсуждение. В общей выборке обследованных нами лиц частота генотипов *ID* полиморфизма *rs1799752* гена *ACE* составила 26,8% для гомозиготного генотипа *II*, для гетерозиготного генотипа *ID* – 51,5% и 21,7% для генотипа *DD*. Инсерция аллеля *I* встречалась в общей когорте с частотой 52,5% (ОШ 1.224, 95% ДИ 1.068-1.402, $p=0.069$), делеция аллеля *D* – 47,5% (ОШ 0.817, 95% ДИ 0.713-0.936, $p=0.069$) (табл.1). Сравнение распределения частот генотипов и аллелей в группе контроля и среди обследованных пациентов с МС не показало значимых различий между ними. На 1,3% чаще встречался гомозиготный генотип *DD* среди пациентов с МС по сравнению с группой контроля (табл.1).

Таблица 1

Частота выявленных генотипов однонуклеотидного полиморфизма *rs1799752* гена *ACE* при метаболическом синдроме и в контрольной группе

Генотип	Всего		Контроль		МС		ОШ, 95% ДИ, p
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<i>II</i>	223	26,8	41	27,3	182	26,6	1.054, 0.771-1.563, $p=0.201$
<i>ID</i>	429	51,5	78	52,0	351	51,4	0.976, 0.685-1.390, $p=0.180$
<i>DD</i>	181	21,7	31	20,7	150	22,0	1.080, 0.699-1.699, $p=0.222$
Аллель <i>I</i>	875	52,5	160	53,3	715	52,3	1.224, 1.068-1.402, $p=0.069$
Аллель <i>D</i>	791	47,5	140	46,7	651	47,3	0.817, 0.713-0.936, $p=0.069$

Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей гена *ACE* у обследованных лиц в зависимости от этнической принадлежности представлены в табл. 2. Большинство жителей имели повышенный риск АПФ при гетерозиготном варианте генотипа *ID* (52,1% среди некоренных жителей и 50,7% у коренных жителей). Высокому риску АПФ подвержены некоренные жители с МС с частотой гомозиготного генотипа *DD* 22,6% (ОШ 1.424, 95% ДИ 0.820-2.474, $p=0.282$) (табл. 2).

Таблица 2

Частота однонуклеотидного полиморфизма *rs1799752* гена *ACE* среди некоренных и коренных жителей

Генотип	Некоренные жители		ОШ, 95% ДИ, p	Коренные жители		ОШ, 95% ДИ, p
	Контроль <i>n</i> (%)	с МС <i>n</i> (%)		Контроль <i>n</i> (%)	с МС <i>n</i> (%)	
<i>II</i>	31 (29,2)	125 (27,1)	1.424, 0.820-2.474, $p=0.282$	10 (22,7)	57 (25,7)	0.623, 0.302-1.286, $p=0.370$
<i>ID</i>	57 (53,8)	232 (50,3)		21 (47,7)	119 (53,6)	
<i>DD</i>	18 (17,0)	104 (22,6)		13 (29,5)	46 (20,7)	
Аллель <i>I</i>	119 (56,1)	482 (52,3)	1.168, 0.865-1.577, $p=0.153$	41 (46,6)	233 (52,5)	0.790, 0.499-1.249, $p=0.234$
Аллель <i>D</i>	93 (43,9)	440 (47,7)		47 (53,4)	211 (47,5)	

По результатам нашего исследования полиморфизм *rs1799752* гена *ACE* тесно связан с развитием компонентов МС. Частота встречаемости гомозиготного генотипа *DD* у пациентов с МС и АГ составила 26,6%. Носительство гетерозиготного генотипа *ID*, что характерно для повышенного риска АПФ, практически с одинаковой частотой встречался при абдоминальном ожирении (52,1%), артериальной гипертензии (47,9%), гиперхолестеринемии (51,9%), гипертриглицеридемии (54,8%), повышением *холестерина липопротеина низкой плотности* (ХС ЛПНП) в сыворотке крови (51,0%), снижением *холестерина липопротеина высокой плотности* (ХС ЛПВП) (51,6%), гипергликемией (50,7%) (рис.1).

В табл. 3 представлены гендерные различия частоты полиморфизма *rs1799752* гена *ACE* как в когорте, так и среди этнических групп. Гетерозиготный генотип *ID* чаще встречался в женской популяции (53,2%), с наибольшим распространением среди коренных жительниц севера – хантов (56,9%). Для мужского населения частота гомозиготного генотипа *DD*, характерного для высокого уровня АПФ, составила 23,5%, при этом мужчины-ханты имели более высокий уровень распространения – 33,3%. В нашем исследовании аллель *D* наблюдалась у 49,0% мужчин с МС с преобладанием среди коренных мужчин – 54,2% (табл. 3).

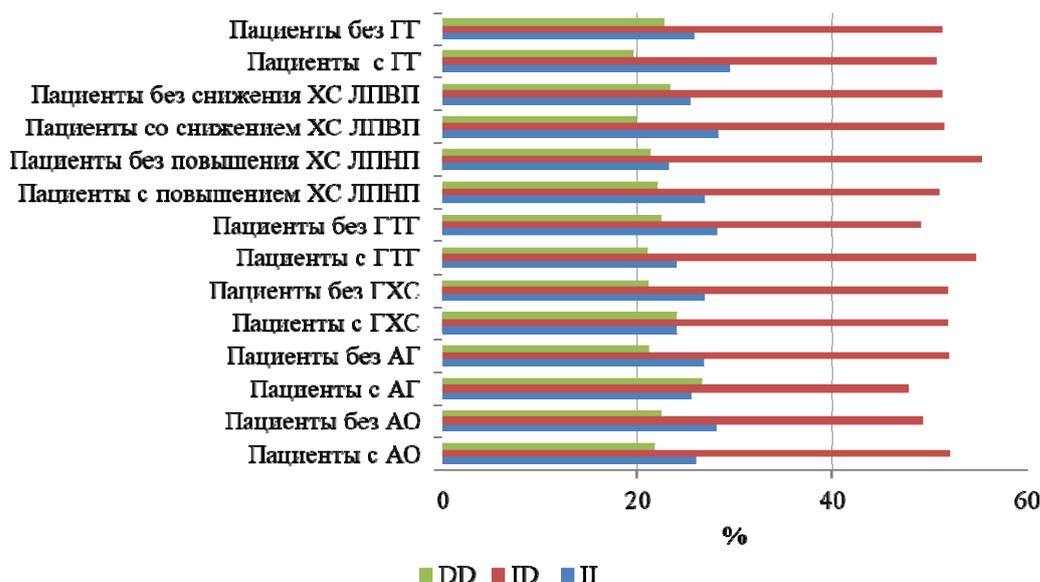


Рис.1. Ассоциация однонуклеотидного полиморфизма rs1799752 гена ACE с параметрами МС.
 Примечание: абдоминальное ожирение (АО), артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), гипертриглицеридемия (ГТТ), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, гипергликемия (ГТ)

Таблица 3

Гендерные различия частоты однонуклеотидного полиморфизма rs1799752 гена ACE среди некоренных и коренных жителей с МС

Генотип	Когорта		Некоренные жители		Коренные жители		ОШ, 95% ДИ, p
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
II	56 (28,5)	127 (26,3)	43 (28,3)	82 (26,6)	12 (25,0)	45 (25,9)	0.841, 95%ДИ 0.565-1.251, p=0.203
ID	94 (48,0)	257 (53,2)	74 (48,7)	158 (51,1)	20 (41,7)	99 (56,9)	
DD	46 (23,5)	99 (20,5)	35 (23,0)	69 (22,3)	16 (33,3)	30 (17,2)	
Аллель I	204 (52,0)	511 (52,9)	160 (52,6)	322 (52,1)	44 (45,8)	189 (54,3)	1.079,95%ДИ 0.855-1.362, p=0.119
Аллель D	196 (49,0)	455 (47,1)	144 (42,4)	296 (47,9)	52 (54,2)	159 (45,7)	

В большинстве работ изучались полиморфизмы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связанные с развитием АГ. Ключевым моментом развития МС является ИР, в дальнейшем провоцировавшая ожирение, АГ, нарушение липидного обмена, развитие жирового гепатоза. Улучшение медикаментозного состояния РААС способствовало снижению резистентности к инсулину и стабилизации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом, что отражено во многих клинических исследованиях [5, 12]. Также был изучен вклад ID полиморфизма гена ACE в риск развития сердечно-сосудистой патологии, в частности инфаркта миокарда у мужчин и женщин [2]. Результаты исследования Zreikat H.H. и соавторов показывают, что использование ингибиторов АПФ может быть связано с уменьшением риска острого коронарного синдрома у пациентов старшего возраста на фоне МС и АГ [17]. Риск развития ожирения у пациентов с МС связан с вазоконстрикторным воздействием РААС при активации симпатической нервной системы, влияя на сытость, расход энергии, рост адипоцитов [6]. Метаболический синдром имеет сложную многофакторную основу развития, поэтому роль генетических факторов оценивается не только как ассоциации, но и как участники в патогенезе заболевания. В проведенном нами исследовании выявлено, что носительство гетерозиготного генотипа ID полиморфизма rs1799752 гена ACE характерно для повышенного риска АПФ при абдоминальном ожирении (52,1%), артериальной гипертензии (47,9%), гиперхолестеринемии (51,9%), гипертриглицеридемии (54,8%), повышении ХС ЛПНП в сыворотке крови (51,0%), снижении ХС ЛПВП (51,6%), гипергликемии (50,7%), что свидетельствует о его влиянии на активность РААС при большой продукции ангиотензина II. Частота же встречаемости гомозиготного генотипа DD у пациентов с МС и АГ составила 26,6%. Ассоциация полиморфизма rs1799752 гена ACE по этнической принадлежности (между некоренными жителями и хантами) не имели значимых различий.

Большинство жителей имели повышенный риск АПФ при гетерозиготном варианте генотипа *ID*. При анализе гендерных особенностей распространения изучаемого полиморфизма гетерозиготный генотип *ID* чаще встречался в женской популяции (53,2%), при этом среди женщин-хантов в 56,9% случаев. Для мужского населения частота гомозиготного генотипа *DD* составила 23,5%, при этом мужчины-ханты имели более высокий уровень распространения – 33,3%. Мутантная аллель *D* наблюдалась у 49,0% мужчин с МС с преобладанием среди коренных мужчин в 54,2% случаях. Установлено, что генотип *DD* влияет на более высокие уровни АГ у женщин по сравнению с мужчинами [13]. Для полиморфизма гена *ACE* обнаружена распространенность аллеля *I* у здоровых мужчин (ОШ = 0,401 95%ДИ 0.224-0.718, $p = 0.0009$). Так вариант *DD* может быть аллелем риска для эссенциальной гипертонии среди женского населения в южной Индии [4].

Выводы. Таким образом, изучив ассоциацию гена *ACE* с МС среди молодых жителей, длительно проживающих в северных условиях, выявлено, что полиморфизм *rs1799752* данного гена действительно влияет на антропометрические и биохимические компоненты МС, подтверждая его воздействие на патогенетические механизмы развития метаболических нарушений с этническими и гендерными проявлениями в наблюдаемых ассоциациях.

Литература

1. Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е., Максимов В.Н. Ассоциация генетических маркеров с развитием метаболического синдрома среди молодых жителей Севера // Современные проблемы науки и образования. 2019. №4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29048>.
2. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Панова Н.В., Серебрякова В.Н., Комарова Е.Е., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А., Трубачева И.А. *ID* полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста // Российский кардиологический журнал. 2014. Т 10, № 114. С. 77–81.
3. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений // Сахарный диабет. 2010. Т. 13, №3. С. 14–19.
4. Dhanachandra Singh Kh., Jajodia A., Kaur H., Kukreti R., Karthikeyan M. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study // Biomed Res Int. 2014. №2014. P. 538053.
5. Herrera Christian L., Castillo Wilma, Estrada Patricia, Mancilla Bárbara, Reyes Gerardo, Saavedra Nicolás. Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects // Arch. Endocrinol. Metab. 2016. №60(3). P. 190–198.
6. Kalupahana N.S., Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance // Obes Rev. 2012. №13(2). P. 136–149.
7. Kishi T., Hirooka Y. Sympathoexcitation associated with Renin-Angiotensin system in metabolic syndrome // Int J Hypertens. 2013. №2013. P. 406897.
8. Kraus D., Jdger J., Meier B. Aldosterone Inhibits Uncoupling Protein– 1, Induces Insulin Resistance, and Stimulates Proinflammatory Adipokines in Adipocytes // Horm. Metab. Res. 2005. №37. P. 455–459.
9. Lam K.Y., Leung P.S. Regulation and expression of rennin-angiotensin system in human pancreas and pancreatic endocrine tumors // Eur. J. Endocrinol. 2002. №146. P. 567–572.
10. Lau T., Carlsson P.O., Leung P.S. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets // Diabetologia. 2004. №47. P. 240–248.
11. Pan Y.H., Wang M., Huang Y.M., Wang Y.H., Chen Y.L., Geng L.J., Zhang X.X., Zhao H.L.. ACE Gene *I/D* Polymorphism and Obesity in 1,574 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // Dis Markers. 2016.
12. Putnam K., Shoemaker R., Yiannikouris F., Cassis L.A. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome // Am J. Physiol Heart Circ Physiol. 2012. №302(6). P. 1219–1230.
13. Reyes-Engel A., Morcillo L., Aranda F.J., Ruiz M., Gaitan M.J., MayorOlea A. Influence of gender and genetic variability on plasma angiotensin peptides // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2006. №7(2). P. 92–97.
14. Sharma A.M., Janke J., Gorzelniak K. Angiotensin Blockade Prevents Type 2 Diabetes by Formation of Fat Cells // Hypertension. 2002. №40. P. 609–612.
15. Tahmasebi M., Puddefoot J.R., Inwang E.R. The tissue rennin-angiotensin system in human pancreas // J. Endocrinol. 1999. №161. P. 317–322.
16. Whaley-Connell A., Johnson M.S., Sowers J.R. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension // Prog Cardiovasc Dis. 2010. №52. P. 401–409.
17. Zreikat H.H., Harpe S.E., Slattum P.W., Mays D.P., Essah P.A., Cheang K.I. Effect of Renin-Angiotensin system inhibition on cardiovascular events in older hypertensive patients with metabolic syndrome // Metabolism. 2014. №63(3). P. 392–399.

References

1. Korneeva EV, Voevoda MI, Semaev SE, Maksimov VN. Associaciya geneticheskikh markerov s razvitiem metabolicheskogo sindroma sredi molodyh zhitelej Severa [Association of genetic markers with the development of metabolic syndrome among young residents of the North]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;4. Russian. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29048>.
2. Rebrova TJu, Muslimova JeF, Panova NV, Serebrjakova VN, Komarova EE, Afanas'ev SA, Garganeeva AA, Trubacheva IA. I/D polimorfizm gena angiotenzinprevrashhajushhego fermenta u bol'nyh IBS raznogo pola i vozrasta [I/D polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in patients with IHD of different gender and age]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2014;10(114):77-81. Russian.
3. Shestakova MV. Rol' tkanevoj renin-angiotenzin-aldosteronovoj sistemy v razvitii metabolicheskogo sindroma, saharnogo diabeti i ego sosudistyh oslozhnenij [the role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications]. *Saharnyj diabet*. 2010;13(3):14-9. Russian.
4. Dhanachandra Singh Kh, Jajodia A, Kaur H, Kukreti R, Karthikeyan M. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study. *Biomed Res Int*. 2014;2014:538053.
5. Herrera Christian L, Castillo Wilma, Estrada Patricia, Mancilla Bárbara, Reyes Gerardo, Saavedra Nicolás. Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects. *Arch. Endocrinol. Metab*. 2016;60(3):190-8.
6. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obes Rev*. 2012;13(2):136-49.
7. Kishi T, Hirooka Y. Sympathoexcitation associated with ReninAngiotensin system in metabolic syndrome. *Int J Hypertens*. 2013;2013:406897.
8. Kraus D, Jdger , Meier B. Aldosterone Inhibits Uncoupling Protein– 1, Induces Insulin Re-sistance, and Stimulates Proinflammatory Adipokines in Adipocytes. *Horm. Metab. Res*. 2005;37:455-9.
9. Lam KY, Leung PS. Regulation and expression of rennin-angiotensin system in human pancreas and pancreatic endocrine tumors. *Eur. J. Endocrinol*. 2002;146:567-72.
10. Lau T, Carlsson PO, Leung PS. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia*. 2004;47:240-8.
11. Pan YH, Wang M, Huang YM, Wang YH, Chen YL, Geng LJ, Zhang XX, Zhao HL. ACE Gene I/D Polymorphism and Obesity in 1,574 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dis Markers*. 2016.
12. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis LA. The reninangiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J. Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(6):1219-30.
13. Reyes-Engel A, Morcillo L, Aranda FJ, Ruiz M, Gaitan MJ, MayorOlea A. Influence of gender and genetic variability on plasma angiotensin peptides. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2006;7(2):92-7.
14. Sharma AM, Janke J, Gorzelnik K. Angiotensin Blockade Prevents Type 2 Diabetes by For-mation of Fat Cells. *Hypertension*. 2002;40:609-12.
15. Tahmasebi M, Puddefoot JR, Inwang ER. The tissue rennin-angiotensin system in human pancreas. *J. Endocrinol*. 1999;161:317-22.
16. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52:401-9.
17. Zreikat HH, Harpe SE, Slattum PW, Mays DP, Essah PA, Cheang KI. Effect of Renin-Angiotensin system inhibition on cardiovascular events in older hypertensive patients with metabolic syndrome. *Metabolism*. 2014;63(3):392-9.

Библиографическая ссылка:

Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е., Максимов В.Н. Полиморфизм *ID* гена ангиотензин-превращающего фермента и метаболический синдром у молодых жителей Северного региона // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-6.pdf> (дата обращения: 22.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16743*

Bibliographic reference:

Korneeva EV, Voevoda MI, Semaev SE, Maximov VN. Polimorfizm *ID* gena angiotenzin-prevrashhajushhego fermenta i metabolicheskij sindrom u molodyh zhitelej Severnogo regiona [Angiotensin-converting enzyme gene *ID* polymorphism and metabolic syndrome in young residents of the Northern region]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2020 [cited 2020 Oct 22];5 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16743

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ТАТАРНИКА КОЛЮЧЕГО
(*ONOPORDIUM ACANTHIUM L.*, СЕМЕЙСТВО АСТРОВЫЕ – *ASTERACEAE*)

В.В. ПЛАТОНОВ*, А.А. ХАДАРЦЕВ**, Г.Т. СУХИХ***, В.Е. ФРАНКЕВИЧ***, В.А. ДУНАЕВ**,
М.В. ВОЛОЧАЕВА***, Ф.С. ДАТИЕВА****

*ООО «Террапромвест», ул. Перекопская, д. 5б, г. Тула, 300045, Россия

**Медицинский институт, Тульский государственный университет,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

***ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. В.И.Кулакова, ул. Опарина, д.4, г. Москва, 117513, Россия

****ИМБИ Владикавказского научного центра РАН,
ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, Респ. Северная Осетия-Алания, 362025, Россия

Аннотация. Цель исследования – получение новых сведений о качественном составе соединений, их структуре, определяющих особенности органического вещества татарника колючего, в дополнение к известным в литературе по фитотерапии последнего; установление количественного соотношения различных групп соединений; на примере этанольного экстракта, и соответственно этому, выявление отдельных из них, наиболее ответственных за направление фармакологического действия препаратов татарника колючего. **Материалы и методы исследования.** Химический состав и этанольного экстракта татарника колючего исследовался методом хромато-масс-спектрологии, осуществляемым при следующих условиях: газовый хроматограф GC-2010, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 под управлением программного обеспечения (ПО) GCMS Solution 4.11. Идентификация и количественное определение содержания соединений осуществлялись при следующих условиях хроматографирования: ввод пробы с делением потока (1:10), колонка ZB-5MS (30 м×0.25 мм×0.25 мкм), температура инжектора 280 °С, газ-носитель – гелий, скорость газа через колонку 29 мл/мин. **Результаты и их обсуждение.** Методом хромато-масс-спектрометрии впервые подробно охарактеризован химический состав этанольного экстракта татарника колючего, в котором было идентифицировано 71 индивидуальное соединение, определено их количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, выполнен расчет структурно-группового состава экстракта. Основными группами соединений экстракта являются сложные эфиры, карбоновые кислоты и стерины, на долю которых приходится 35,20; 20,62 и 16,41 (масс. % от экстракта), соответственно. Следующими по их количественному содержанию следуют: производные фурана и пирана – 8,82; углеводороды – 7,39; гликозиды – 5,06; кремнийорганические соединения – 2,95; фенолы – 2,26, азот- и серосодержащие соединения – 1,50; спирты – 0,49 и кетоны – 0,13 (масс. % от экстракта). **Заключение.** В соответствии с данными приведенными выше следует полагать, что основные направления фармакологического действия этанольного экстракта татарника колючего определяются наличием в нём сложных эфиров, карбоновых кислот, стеринов, производных фурана, пирана, гликозидов и фенолов, проявляющих высокий уровень физиологической активности в самых различных биохимических и ферментативных процессах, протекающих в живом организме. При этом не следует исключать также роль алкенов и алкинов, азот- и серо- и кремнийсодержащих соединений, спиртов.

Ключевые слова: татарник колючий, экстракт, структурно-групповой состав.

CHEMICAL COMPOSITION OF THE ETHANOL EXTRACT OF COTTON THISTLE
(*ONOPORDUM ACANTHIUM L.*, FAMILY - *ASTERACEAE*)

V.V. PLATONOV*, A.A. KHADARTSEV**, G.T. SUKHIKH***, V.E. FRANKEVICH***, V.A. DUNAEV**,
M.V. VOLOCHAEVA***, F.S. DATIEVA****

* LLC "Terraprominvest", Perekopskaya Str., 5b, Tula, 300045, Russia

** Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

*** FGBU "National Medical Research Center for Obstetrics and Gynecology
and Perinatology named after V.I. Kulakov", Oparin Str., 4, Moscow, Russia

**** IMBI Vladikavkaz Scientific Center RAS,
Pushkinskaya Str., 47, Vladikavkaz, Rep. North Ossetia-Alania, 362025, Russia

Abstract. The research purpose is to obtain new information about the qualitative composition of compounds, their structure, which determine the features of the organic matter of the cotton thistle, in addition to

those known in the literature on herbal medicine of the latter; and to establish the quantitative ratio of various groups of compounds; using the ethanol extract as an example, to identify some of them, the most responsible for the direction of the pharmacological action of the drugs of the cotton thistle. **Materials and research methods.** The chemical composition of the ethanol extract of the cotton thistle was studied by chromatography-mass spectroscopy under the following conditions: a GC-2010 gas chromatograph connected to a GCMS-TQ-8030 triple quadrupole mass spectrometer controlled by the GCMS Solution 4.11 software. The identification and quantitative determination of the content of compounds was carried out under the following chromatographic conditions: sample injection with split flow (1:10), ZB-5MS column (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm), injector temperature 280°C, carrier gas helium, the gas velocity through the column was 29 ml / min. **Results and its discussion.** For the first time, the chemical composition of the ethanol extract of barbed tartar was characterized in detail by chromatography-mass spectrometry. In the extract, 71 individual compounds were identified, their quantitative content was determined, mass spectra and structural formulas were obtained, and the structural-group composition of the extract was calculated. The main groups of compounds in the extract are esters, carboxylic acids and sterols, which account for 35.20; 20.62 and 16.41 (wt% of the extract), respectively. Next in terms of their quantitative content are: derivatives of furan and pyran - 8.82; hydrocarbons - 7.39; glycosides - 5.06; silicon organic compounds - 2.95; phenols - 2.26, nitrogen and sulfur-containing compounds - 1.50; alcohols - 0.49 and ketones - 0.13 (wt% of the extract). **Conclusion.** In accordance with the above data, the authors believe that the main directions of the pharmacological action of the ethanol extract of the cotton thistle are determined by the presence of esters, carboxylic acids, sterols, furan derivatives, pyran, glycosides and phenols in it, which exhibit a high level of physiological activity in a variety of biochemical and enzymatic processes in a living organism. In this case, the role of alkenes and alkynes, nitrogen- and sulfur- and silicon-containing compounds, and alcohols should not be excluded.

Keywords: cotton thistle, extract, structural-group composition.

Введение. Татарник колючий (*Onopordium acanthium L.*, семейство астровые – *Asteraceae*) – двухлетние сильно колючие травянистые растения до 1,5 м высотой. Стебель прямой, паутинисто-шерстистый, разветвлённый, крылатый. На верхушках стебля и его разветвлений находятся шарообразные корзинки с обоеполыми цветками.

Лекарственным сырьем являются собранные в период цветения и высушенные цветки и листья дикорастущих растений. О лекарственных свойствах татарника колючего упоминал еще Авиценна, считавший что данное растение можно применять при кровотечениях у женщин и при раке прямой кишки. В русской народной медицине татарник колючий использовали при сердечных недомоганиях, кашле, гнойных ранах, застое желчи.

Проведенные исследования показали, что татарник обладает селективным действием на сердечную мышцу и сосуды, а именно увеличивает амплитуду сердечных сокращений, сужает сосуды, повышает системное артериальное давление; оказывает мочегонное и противосудорожное действие. В небольших дозах стимулирует работу коры головного мозга; используется при раке кожи, шейки и тела матки. Водные настои татарника пьют при болезнях почек, ревматизме, упорном кашле, подагре; промывают гнойные раны, делают примочки при экземе, скрофулезе, кожных поражениях, системной красной волчанке; эффективны при столбняке. Свежим соком растения смазывают места внедрения чесоточных клещей, так как он оказывает противозудное действие. Настойку листьев и цветов применяют при сердечной недостаточности, отёчности, воспалении мочевого пузыря, геморрое, ревматизме, злокачественных опухолях, простуде, гомеопатии [2-4, 6, 8-10].

Клинически используются как противораковое средство (преимущественно матки) и для профилактики метастазов после удаления злокачественных опухолей; наружно для лечения гнойных ран [10].

Химический состав. В листьях татарника содержатся все сесквитерпеновые лактоны: онопордопикрин, арктопикрин; алкалоиды, фенольные соединения, сапонины, инулин, горечи, незаменимые аминокислоты, аскорбиновая кислота [2, 9, 10].

Цель исследования – получение новых сведений о качественном составе соединений, их структуре, определяющих особенности органического вещества татарника колючего, в дополнение к известным в литературе по фитотерапии последнего; установление количественного соотношения различных групп соединений; на примере этанольного экстракта, и соответственно этому, выявление отдельных из них, наиболее ответственных за направление фармакологического действия препаратов татарника колючего.

Материалы и методы исследования. Собранные в период цветения цветки и листья дикорастущего татарника колючего, предварительно высушенные, помещались в стеклянную банку, заливались этанолом с массовой долей 95%, банка герметизировалась и помещалась в тёмное место, в котором выдерживалась при комнатной температуре 12 месяцев при периодическом встряхивании содержимого банки. Через указанное время фильтрованием через плотный фильтр спиртовой экстракт отделялся от твёрдого остатка, и фильтрат подвергался разгонки с применением вакуумного роторного испарителя с

целью отделения спирта, который окончательно удалялся в вакуумном сушильном шкафу, с получением тёмно-зелёного маслянистого препарата.

Химический состав и этанольного экстракта татарника колючего исследовался методом хромато-масс-спектрологии, осуществляемым при следующих условиях: газовый хроматограф *GC-2010*, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром *GCMS-TQ-8030* под управлением *программного обеспечения (ПО) GCMS Solution 4.11*.

Идентификация и количественное определение содержания соединений осуществлялись при следующих условиях хроматографирования: ввод пробы с делением потока (1:10), колонка *ZB-5MS* (30 м×0.25 мм×0.25 мкм), температура инжектора 280 °С, газ-носитель – гелий, скорость газа через колонку 29 мл/мин.

Регистрация аналитических сигналов проводилась при следующих параметрах масс-спектрометра: температура переходной линии и источника ионов 280 и 250 °С, соответственно, *электронная ионизация (ЭИ)*, диапазон регистрируемых масс от 50 до 500 Да.

Результаты и их обсуждение. Хроматограмма этанольного экстракта татарника колючего приведена на рис.

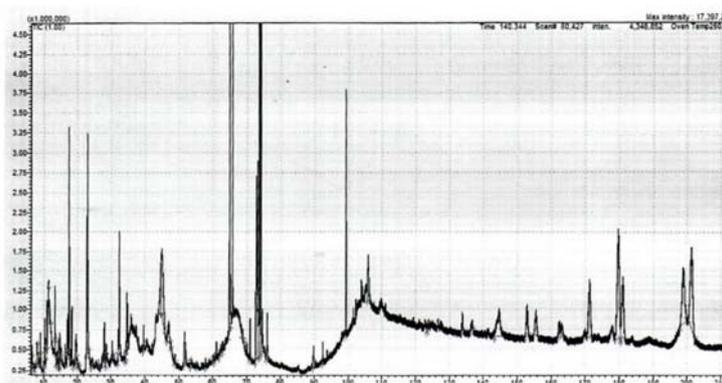


Рис. Хроматограмма

Таблица

Список соединений

№	Retention time	Area %	Compound Name
1	6.509	0.16	<i>2-Furanmethanol</i>
2	7.455	0.05	<i>But-1-ene-3-yne, 1-ethoxy-</i>
3	8.060	0.06	<i>Ethoxy(dimethyl)isopropylsilane</i>
4	8.883	0.03	<i>Cyclobutanethiol</i>
5	9.006	0.17	<i>Ethanedione, di(2-pyrrolidinyl)-</i>
6	10.125	0.04	<i>3-Furancarboxylic acid</i>
7	10.266	0.26	<i>2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl-</i>
8	10.926	0.26	<i>2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one</i>
9	11.340	0.12	<i>Silane, diethoxydimethyl-</i>
10	11.830	0.08	<i>1,3-Cyclohexanedione</i>
11	13.293	0.33	<i>1,3,5-Cycloheptatriene</i>
12	13.420	0.09	<i>5H-1,4-Dioxepin, 2,3-dihydro-2,5-dimethyl-</i>
13	13.902	0.09	<i>Oxazolidine, 2,2-diethyl-3-methyl-</i>
14	14.283	0.15	<i>2,5-Dimethyl-4-hydroxy-3(2H)-furanone</i>
15	14.626	0.03	<i>3-Ethylthio-1-propene</i>
16	14.810	0.28	<i>Bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid isobutyl-amide</i>
17	15.182	0.11	<i>4-Methylpiperidine-1-carboxylic acid, phenyl ester</i>
18	15.311	0.02	<i>Hexanoylchloride, 2-ethyl-</i>
19	17.465	2.70	<i>4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-</i>
20	19.188	0.05	<i>2-Butanone, 4-hydroxy-3-methyl-</i>

Продолжение таблицы

21	19.628	0.58	<i>Benzoicacid</i>
22	20.096	0.07	<i>2-Methyl[1,3,4]oxadiazole</i>
23	20.485	0.01	<i>5-Oxotetrahydrofuran-2-carboxylic acid</i>
24	22.972	4.93	<i>5-Hydroxymethylfurfural</i>
25	24.356	0.16	<i>Dimethyl-dl-malate</i>
26	27.772	0.13	<i>.beta.-Alanine, N-acryloyl-, isobutyl ester</i>
27	28.010	0.42	<i>2-Methoxy-4-vinylphenol</i>
28	28.575	0.22	<i>2,4-Dimethyl-3-pentanol acetate</i>
29	32.164	0.02	<i>2,8,9-Trioxa-5-aza-1-silabicyclo[3.3.3]undecane, 1-methyl-</i>
30	34.432	0.15	<i>Eugenol</i>
31	34.705	1.21	<i>.alpha.-d-Lyxofuranoside, methyl</i>
32	39.585	0.33	<i>Silane, [(1,1-dimethyl-2-propenyl)oxy]dimethyl-</i>
33	44.890	3.76	<i>Ethyl .alpha.-d-glucopyranoside</i>
34	46.927	0.89	<i>Stevioside</i>
35	47.784	0.06	<i>Phenol, 2,6-dimethoxy-4-(2-propenyl)-</i>
36	48.986	0.10	<i>1-Octadecyne</i>
37	51.693	0.80	<i>4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol</i>
38	53.550	0.05	<i>Benzoic acid, 4-hydroxy-3,5-dimethoxy-, hydrazide</i>
39	55.292	0.04	<i>Nonanoic acid, 9-oxo-, ethyl ester</i>
40	57.828	0.08	<i>7-Octadecyne, 2-methyl-</i>
41	59.938	0.02	<i>Tetradecanoicacid</i>
42	60.507	0.08	<i>1-Hexadecanol</i>
43	62.027	0.03	<i>Decanoic acid, 10-fluoro-, trimethylsilyl ester</i>
44	62.984	0.10	<i>Pyrrolo[1,2-a]pyrazine-1,4-dione, hexahydro-3-(2-methylpropyl)-</i>
45	64.932	4.76	<i>n-Hexadecanoicacid</i>
46	65.740	6.96	<i>Hexadecanoicacid, ethylester</i>
47	68.743	0.09	<i>D-Galactose</i>
48	70.950	0.41	<i>Phytol</i>
49	72.760	3.87	<i>9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-</i>
50	73.087	1.69	<i>6-Hexadecen-4-yne, (E)-</i>
51	73.741	16.81	<i>Methyl 9-cis,11-trans-octadecadienoate</i>
52	74.070	10.70	<i>9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-</i>
53	74.555	0.69	<i>Pentadecanoicacid, 14-bromo-</i>
54	76.000	0.57	<i>Ethyl 14-methyl-hexadecanoate</i>
55	89.759	0.34	<i>9-Octadecenamide, (Z)-</i>
56	92.442	0.20	<i>Methyl 19-methyl-eicosanoate</i>
57	99.276	2.32	<i>Phthalic acid, di(2-propylpentyl) ester</i>
58	105.760	0.98	<i>9-Methyl-10,12-hexadecadien-1-ol acetate</i>
59	123.698	0.12	<i>(-)-Isolongifolol, methylether</i>
60	126.625	0.04	<i>gamma.-Tocopherol</i>
61	133.826	0.47	<i>dl.-alpha.-Tocopherol</i>
62	136.810	0.31	<i>5-Isopropyl-3,3-dimethyl-2-methylene-2,3-dihydrofuran</i>
63	144.580	2.41	<i>Tetracosamethyl-cyclododecasiloxane</i>
64	152.837	1.36	<i>.beta.-Sitosterol</i>
65	155.525	1.05	<i>.beta.-Amyrin</i>
66	162.412	0.72	<i>(1S,6R,9S)-5,5,9,10-Tetramethyltricyclo[7.3.0.0(1,6)]dodec-10(11)-ene</i>
67	171.233	3.07	<i>.alpha.-Amyrin</i>
68	179.637	6.91	<i>Acetic acid, 3-hydroxy-7-isopropenyl-1,4a-dimethyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydronaphthalen-2-yl ester</i>
69	181.049	3.59	<i>Lup-20(29)-en-3-ol, acetate, (3.beta.)-</i>
70	198.946	4.42	<i>Naphthalene, decahydro-4a-methyl-1-methylene-7-(1-methylethylidene)-, (4aR-trans)-</i>
71	201.312	5.82	<i>Betulin</i>

Перечень соединений, идентифицированных в составе экстракта, их количественное содержание, даны в табл., результаты которой были использованы для расчета структурно-группового состава экстракта.

Количественное содержание групп соединений в этанольном экстракте следующие (масс. %): сложные эфиры – 35,20; карбоновые кислоты – 20,62; стерины – 16,41; производные фурана и пирана – 8,82; углеводороды – 7,39; гликозиды – 5,06; кремнийорганические соединения – 2,92; фенолы – 2,26; азот- и серосодержащие соединения – 1,50; спирты – 0,49, кетоны – 0,13.

Особенностью сложных эфиров органического вещества татарника колючего является большое разнообразие карбоновых кислот, участвовавших в их образовании, таких как: β -аланин, *Nonanoic*, *Decanoic*, *Hexadecanoic*, *9-cis-11-trans-octadecadienoic*, *Eicosanoic*; *10,12-Hexadecadienoic*, *Acetic acid*, а также *Phthalic acid*. С точки зрения физиологической активности для живого организма особенно важны полиненасыщенные карбоновые кислоты, образующиеся при ферментативном и гидролитической кислотном гидролизе эфиров: *Methyl-9-cis*, *11-trans-octadecanoat* и *9-Methyl-10,12-Hexadecadienoat*, составляющие – 50,54 (масс. % от суммы эфиров), а также β -Alanin, *N-acryloyl-*, *isobutyl ester*, *Decanoic acid*, *10-fluoro-trimethylsilyl ester*.

В данном аспекте, также важна роль свободных полиненасыщенных карбоновых кислот: *9,12,15-octadecatrienoic acid* и *Benzoic acid*, на долю которых приходится – 15,15 (масс. % от экстракта), или – 73,47 (масс. % от суммы кислот). Полиненасыщенные жирные карбоновые кислоты идут на образование арахидоновой кислоты (четыре двойные связи) весьма важной для живого организма.

Производные циклопентапергидрофенантрена и тритерпенов – стерины представлены: *dl- α -Tocopherol*; γ -*Tocopherol*; β -*Tocopherol*, α - и β -*Amyrin*; *Lup-20(29)-en-3-ol*, *acetat (3. β)*, *Betulin*; *Steviosid*, *Isolongifolol*, *methyl ester*, среди которых преобладает доля: *Betulin (35,47)*, *Lup-20(29)-en-3-ol, acetat(3. β)-(21,88)*; α -*Amyrin (18,71)* и β -*Sitosterol (8,29)*, с их общей суммой – 84,35 (масс. % от стеринов). Данная группа соединений обладает узкоспецифическими физиологическими свойствами, участвуя в самых различных биохимических процессах, протекающих в живом организме; как, например, в построении внутренних мембран клеток, кардиотоническим, адаптогенным, противосклеротическим, стимулирующим пищеварительные функции действием, улучшением функций эндокринных желез, повышение физической и умственной работоспособности, стимуляция иммунитета и т.д. *dl- α -Tocopherol* (витамин E) защищает ненасыщенные жирные кислоты в различных тканях, особенно в печени, от пероксидазного окисления, то есть проявляет антиоксидантный эффект; принимает косвенное участие в реакциях, в которых исходным материалом для синтеза служат ненасыщенные жирные кислоты.

Betulin, *Lupeol*, β -*Sitosterol*, α -*Amyrin* играют одну из основных ролей в лечении и профилактике различных онкологических заболеваний, злокачественных образований различной локализации, рака прямой кишки, кожи, шейки и тела матки, чем и объясняются указания, сделанные еще Авиценной, серьезных клинических исследований, проведенных в последние годы по изучению фармакологического действия препаратов татарника колючего [10, 12, 13].

Эффект лечебного свойства препаратов татарника колючего несомненно повышается наличием в их составе *гликозидов*, среди которых в изученном экстракте идентифицированы: *D-Galactosa*; *Ethyl- α -d-glucopyranosid* и α -*d-Lyxofuranosid, methyl*, на которые приходится – 5,06 (масс. % экстракта), а также *фенолов*: *2-Methoxy-4-vinylphenol*; *Eugenol*, *2,6-dimethoxy-4-(2-propenyl)Phenol*; *4-(1E)-3-Hydroxy-1-propenyl-2-methoxyphenol* – 2,26 (масс. % экстракта).

Наибольшее значение имеют два довольно постоянных вида активности соединений фенола: противомикробное и антиоксидантное (мембраностабилизирующее, цитозащитное).

Механизм действия фенолов связывают с их способностью сорбироваться компонентами цитоплазматической мембраны бактерий, образовывать прочные водородные связи с белками и повреждать мембрану, в частности повышая ее проницаемость для ионов, прежде всего калия и важных метаболитов, теряемых клеткой, а также воды, поступающей извне и способствуют лизису.

Антиоксидантное (мембраностабилизирующее, цитозащитное) действие фенолов, определяется их более высокой, чем у других действующих начал, противорадикальной активностью. Последняя обусловлена наличием в структуре фенолов гидроксильных групп, образующих сопряженную систему с двойными связями бензольного кольца. Благодаря этому легко образуется высокореакционная редокси-пара типа хинон-гидрохинон, вступающая в окислительно-восстановительные реакции со свободными радикалами, способными необратимо повреждать мембраны клеток и внутриклеточных органелл, нуклеиновые кислоты, белки. Реакции свободнорадикального окисления принимают участие в процессах старения, злокачественного перерождения клеток. Им придают важную роль в патогенезе атеросклероза, инфаркта миокарда, хронических воспалительных заболеваний, дистрофий хрящевой ткани и т.п.

Растительные антиоксиданты выступают совместно с защитной антиоксидантной системой организма, облегчая задачу «гашения» свободных радикалов, наиболее характерную реакцию *перекисного окисления липидов* (ПОЛ), которая является мерилом антиоксидантной активности, соизмеримой с активностью этанола – витамином E (*α -Tocopherol*), или превосходят её.

Важную роль в формировании фармакологической активности препаратов татарника колючего также играют фуран- и пиранпроизводные, азот- и серосодержащие соединения, включающие в структуру молекул фрагменты отдельных природных алкалоидов. Фуран- и пиранпроизводные представлены в экстракте следующими соединениями: *2-Furancarboxylic acid*, *2-Furancarboxaldehyd*, *5-methyl*, *2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-2(2H)-furan-3-one*; *2,5-Dimethyl-4-hydroxy-3(2H)-furanon*, *2-Oxatetrahydrofuran-2-carboxylic acid*, *5-Isopropyl-3,3-dimethyl-2-methylen-2,3-dihydrofuran*; *5-Hydroxymethyl furfural*; *4H-Puran-4-one*, *2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl* – структуры флавоноидов. Спектр фармакологического действия различных флавоноидов очень широк, но наиболее доказанными являются: капилляроукрепляющее (P-витаминное), кардиотропное, спазмолитическое и гипотензивное, седативное, мочегонное и желчегонное, гепатозащитное, кровоостанавливающее.

Азот- и серосодержащие соединения составляют в этанольном экстракте – 1,50 (масс. %): *3-Ethylthio-1-propen*; β -Alanin; *N-acryloyl-, isobutyl ester*; *4-methylpiperidin-1-carboxylic acid, phenyl ester*, *9-Octadecenamid*, (Z), *2-methyl [1,3,4] oxadiazol*, *Pyrrolo [1,2-a] pyrazin-1,4-dion*, *hexahydro-3-(2-methylpropyl)*; *2,8,9-Trioxa-5-aza-1-silabicyclo [3.3.3] undecan*, *1-methyl*; *Bicyclo [2.2.1] heptan-2-carboxylic acid isobutamid*. Растительные алкалоиды, содержащие пирролидиновые, пириролизиновые, пиперидиновые, индольные, хинолизиновые, пуриновые гетероциклы проявляют спазмолитическое, отхаркивающее, желчегонное, антипротозойное, инсектицидное, бронхорасширяющее и сосудосуживающее действие, которые отмечаются для препаратов татарника колючего.

Роль кетонов: *1,3-Cyclohexandion*, *2-Butanon*, *4-hydroxy-3-methyl*; *Ethandion, di(2-pyrrolidinyl)*; *4M-Pyran-4-one*, *2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl*; *Pyrrolo [1,2-a]pyrazin-1,4-dion-hexahydro-3-(2-methylpropyl)*, объясняется, в основном, наличием в их структуре ферментов алкалоидов; спиртов: *1-Hexadecanol* – группой – OH.

Идентифицированный в этанольном экстракте татарника колючего спектр соединений, существенно различающихся структурой их молекул, а именно, углеродного скелета, природой функциональных групп (спиртовых, кетонных, альдегидных, карбоксильных, амино-, нитрозо- амидных), присутствием микроэлементов, типа: F, Br, Cl и других; значительное содержание полиненасыщенных жирных карбоновых кислот, аренов, алкенов, стеринов, среди которых доминируют *Betulin*, *Lupelol*, β -*Sitosterol*, α - и γ -Токоферолы (витамин E), α -Амирин, пространственнозамещенных фенолов, флавоноидов, кремний-азот- и серосодержащих соединений, определяет широкий перечень фармакологического действия препаратов татарника колючего, указанный в научных публикациях. Причём каждая группа соединений отвечает за строго определенные фармакологические действия, но в целом, в живом организме биохимические процессы управляются, именно, комплексом групп соединений, различающихся структурной организацией их молекул. Только в этом случае появляется максимальный эффект лечебного действия препаратов растительного сырья, в строго определенных заболеваниях.

Заключение:

1. Впервые методом хромато-масс-спектрометрии выполнено детальное исследование химического состава и этанольного экстракта татарника колючего, в котором идентифицирована 71 индивидуальное соединение, определено их количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, рассчитан структурно-групповой состав экстракта.

2. Установлено, что группами соединений, в основном, определяющими фармакологическое действие этанольного экстракта татарника колючего, являются, связанные в составе сложных эфиров и свободные – полиненасыщенные жирные карбоновые кислоты, стеринны типа бетулина, лупеола, α -амирина, β -амирина, β -ситостерола, флавоноиды, фенолы, азот- и серосодержащие соединения, имеющее структурные фрагменты природных растительных алкалоидов, арены, алкины и алкены углеводородной фракции экстракта.

Литература

1. Балицкий К.П., Коронцова А.П. Лекарственные растения и рак. Киев: Наукова думка, 1982. 375 с.
2. Виноградов Т.А., Гажев Б.Н. Практическая фитотерапия. Серия «Полная энциклопедия». М.: «ОЛМА-ПРЕСС»; СПб.: Издательский дом «Нева», «Велери СПД», 1998. 640 с.
3. Гарсия Е.Р., Елисеева Л.М., Шамилов А.А., Щербаква 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. С. 104–114.
4. Гарсия Е.Р., Коновалов Д.А., Глушко М.П. Перспективы изучения и использования татарника колючего как источника лекарственного растительного сырья. Сборник научных трудов Государственного Никитского ботанического сада. 2018. Т. 146. С. 135–141.
5. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. Новосибирск: Наука, 1990. 328 с.

6. Глушко М.П., Гарсия Е.Р. Изучение фенольных соединений в траве татарника колючего (*onopordum acanthium L.*). В сборнике: Молодые ученые и фармация XXI века. Сборник научных трудов Четвертой научно-практической конференции с международным участием, 2016. С. 206–210.
7. Горяев М.И., Шарипова Ф.С. Растения, обладающие противоопухолевой активностью. Алма-Ата: Наука, 1993. 172 с.
8. Кароматов И.Д., Такаева Ш.К. Татарник колючий // Биология и интегративная медицина. 2017. № 3. С. 172–179.
9. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии. ОАО Издательство «Медицина», 2005. 520 с.
10. Новейшая энциклопедия домашней медицины. М.: Престиж Бук, 2012. 480 с.
11. Попов А.П. Лекарственные растения в народной медицине. Киев: Здоровье, 1970. 313 с.
12. Пронченко Г.Е. Лекарственные растительные средства. М.: ГЭОТАР–МЕД, 2002. 283 с.
13. Середин Р.М., Соколов С.Д. Лекарственные растения и их применение. Ставрополь, 1973. 342 с.
14. Ушбаев К.У., Курамысова И.И., Аксанова В.Ф. Целебные травы. Алма-Ата: Кайнар, 1994. 215 с.

References

1. Balickij KP, Koroncova AP. Lekarstvennye rastenija i rak [Medicinal plants and cancer]. Kiev: Naukova dumka; 1982. Russian.
2. Vinogradov TA, Gazhev BN. Prakticheskaja fitoterapija [Practical herbal medicine]. Serija «Polnaja jenciklopedija». Moscow: «OLMA-PRESS»; Sankt-Peterburg.: Izdatel'skij dom «Neva», «Veleri SPD»; 1998. Russian.
3. Garsija ER, Eliseeva LM, Shamilov AA, Shherbakova EA, Konovalov DA. Sravnitel'noe issledovanie makro- i mikroskopicheskikh struktur razlichnyh organov tatarnika koljučhego i chertopoloha ponikajushhego [Comparative study of macro-and microscopic structures of various organs of the prickly Tartar and drooping Thistle]. Kurskij nauchno-praktičeskij vestnik Chelovek i ego zdorov'e. 2019;4:104-14. Russian.
4. Garsija ER, Konovalov DA, Glushko MP. Perspektivy izučeniya i ispol'zovaniya tatarnika koljučhego kak istočnika lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ja [Perspects for studying and using prickly Tartar as a source of medicinal plant raw materials. Collection of scientific papers]. Sbornik nauchnyh trudov Gosudarstvennogo Nikitskogo botanicheskogo sada. 2018. Russian.
5. Georgievskij VP, Komissarenko NF, Dmitruk SE. Biologičeskij aktivnye veshhestva lekarstvennyh rastenij [Biologically active substances of medicinal plants]. Novosibirsk: Nauka; 1990. Russian.
6. Glushko MP, Garsija ER. Izučenie fenol'nyh soedinenij v trave tatarnika koljučhego (*onopordum acanthium L.*) [Study of phenolic compounds in the grass of Tartarus prickly (*onopordum acanthium L.*)]. V sbornike: Molodye uchenye i farmacija XXI veka. Sbornik nauchnyh trudov Četvertoj nauchno-praktičeskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem; 2016. Russian.
7. Gorjaev MI, Sharipova FS. Rastenija, obladajushhie protivopuholevoj aktivnost'ju [Plants with anti-tumor activity]. Alma-Ata: Nauka; 1993. Russian.
8. Karomatov ID, Takaeva ShK. Tatarnik koljučij [tatarnik prickly]. Biologija i integrativnaja medicina. 2017;3:172-9. Russian.
9. Nikonov GK, Manujlov BM. Osnovy sovremennoj fitoterapii [Fundamentals of modern herbal medicine]. ОАО Izdatel'stvo «Medicina»; 2005. Russian.
10. Novejšhaja jenciklopedija domashnej mediciny [the Newest encyclopedia of home medicine]. Moscow: Prestizh Buk; 2012. Russian.
11. Popov AP. Lekarstvennye rastenija v narodnoj medicine [Medicinal plants in folk medicine]. Kiev: Zdorov'e; 1970. Russian.
12. Pronchenko GE. Lekarstvennye rastitel'nye sredstva [Medicinal plant products]. Moscow: GJeOTAR–MED; 2002. Russian.
13. Seredin RM, Sokolov SD. Lekarstvennye rastenija i ih primenenie [Medicinal plants and their application]. Stavropol'; 1973. Russian.
14. Ushbaev KU, Kuramysova II, Aksanova VF. Celebnye travy [Medicinal herbs]. Alma-Ata: Kajnar; 1994. Russian.

Библиографическая ссылка:

Платонов В.В., Хадарцев А.А., Сухих Г.Т., Франкевич В.Е., Дунаев В.А., Волочаева М.В., Датиева Ф.С. Химический состав этанольного экстракта татарника колючего (*Onopodium Acanthium l.*, Семейство астровые – *Asteraceae*) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-7.pdf> (дата обращения: 26.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16750*

Bibliographic reference:

Platonov VV, Khadartsev AA, Sukhikh GT, Frankevich VE, Dunaev VA, Volochaeva MV, Datieva FS. Himičeskij sostav jetanol'nogo jekstrakta tatarnika koljučhego (*Onopodium Acanthium l.*, Semejstvo astrovye – *Asteraceae*) [Chemical composition of the ethanol extract of cotton thistle (*Onopodium Acanthium l.*, Family - *Asteraceae*)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Oct 26];5 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-7.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16750

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>

ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЩЕЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ МОДИФИКАЦИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ОБЛУЧЕНИЯ

С.Н. ЗОЛОТАРЕВА, З.А. ВОРОНЦОВА, О.Д. ЖИЛЯЕВА

ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Росздрава, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 344036, Россия, e-mail: z.vorontsova@mail.ru

Аннотация. Введение. Ионизирующее излучение, используемое в медицинской сфере, как для диагностики, так и в терапевтических целях стало одним из способов антропогенного облучения населения, вызывая различного рода морфологические изменения. В связи с этим становится актуальным изучение механизмов повышения резистентности организма к действию радиации за счет модифицирующих агентов. **Цель исследования.** Оценить морфофункциональное состояние слизистой оболочки тощей кишки в условиях модификации. **Материалы и методы исследования.** В работе представлены данные по изучению модифицирующего влияния гипоксической газовой смеси на γ -облучение в дозе 0,5 и 10 Гр, проведенном на 120 белых половозрелых крысах-самцах с начальным возрастом четыре месяца. **Результаты и их обсуждение.** Данные морфолого-статистического анализа показывают, что однократное изолированное γ -облучение в дозе 0,5 Гр вызывает незначительные деструктивные изменения в системе «ворсинка-крипта» слизистой оболочки тощей кишки, которые сохраняются и в условиях модификации гипоксической газовой смесью. Тогда как, относительно необратимых деструктивных изменений, вызываемых в слизистой оболочке тощей кишки γ -облучением в дозе 10 Гр гипоксическая газовая смесь проявляет радиопротективные свойства, выражающиеся в восстановлении целостности эпителиальной выстилки слизистой оболочки тощей кишки и ее клеточного состава, а также коэффициента соотношения ворсинка/крипта до значений близким к контрольным, обеспечивая положительную динамику обменных процессов. **Заключение.** Использование гипоксической газовой смеси как естественного модификатора эффектов γ -излучения можно считать перспективным направлением для снижения риска патологических изменений при применении ионизирующего излучения в медицинской отрасли.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, гипоксическая газовая смесь, модификация, слизистая оболочка, тощая кишка.

ASSESSMENT OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF JEJUNUM MUCOSA UNDER CONDITIONS OF IONIZING RADIATION MODIFICATION

S.N. ZOLOTAREVA, Z.A. VORONTSOVA, O.D. ZHILYAEVA

FSBOU VO Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko Roszdrav, Student street, 10, Voronezh, 344036, Russia, e-mail: z.vorontsova@mail.ru

Abstract. Introduction. Ionizing radiation used in the medical field for both diagnostics and therapeutic purposes has become one of the methods of anthropogenic exposure of the population, causing various kinds of morphological changes. In this regard, it becomes urgent to study the mechanisms of increasing the body's resistance to radiation due to modifying agents. **Purpose of the study.** To assess the morphofunctional state of the jejunal mucosa under modification conditions. **Materials and research methods.** The paper presents data on the study of the modifying effect of a hypoxic gas mixture on γ -irradiation at a dose of 0.5 and 10 Gr, carried out on 120 adult white male rats with an initial age of four months. Results and its discussion. The data of morphological and statistical analysis show that a single isolated γ -irradiation at a dose of 0.5 Gr causes minor destructive changes in the “villi-crypt” system of the jejunal mucosa, which are also preserved under conditions of modification with a hypoxic gas mixture. Whereas, relatively irreversible destructive changes caused in the mucous membrane of the jejunum by γ -irradiation at a dose of 10 Gr, the hypoxic gas mixture exhibits radioprotective properties, expressed in the restoration of the integrity of the epithelial lining of the mucous membrane of the jejunum and its cellular composition, as well as the villus / crypt ratio up to values close to the control, providing a positive dynamics of metabolic processes. **Conclusion.** The use of a hypoxic gas mixture as a natural modifier of the effects of γ -radiation can be considered a promising direction for reducing the risk of pathological changes when using ionizing radiation in the medical industry.

Keywords: ionizing radiation, hypoxic gas mixture, modification, mucosa, jejunum.

Введение. Ионизирующее излучение в настоящее время стало неотъемлемой частью нашей жизни, потенцируя необходимость более глубокого изучения влияния естественных и искусственных (тех-

ногенных) источников радиации на организм человека. Годовая доза облучения, по данным Госассамблеи ООН складывается из: естественных источников – около 20%, продуктов распада радона – 40%, использования ионизирующего излучения в медицинской сфере – 34%, продуктов ядерных испытаний – 0,7%, атомной энергетики и техногенных катастроф – 0,5%. Наиболее опасным видом ионизирующего излучения технологически усиленного радиационного фона являются γ -лучи, которые нашли свое применение во многих сферах деятельности человека от космонавтики и гамма-астрономии, до пищевой и сельскохозяйственной промышленности и конечно же медицины [5, 9, 13]. В последней γ -излучение применяется как в диагностических, так и терапевтических целях. Применение ионизирующего излучения в медицине приносит неоспоримо положительный результат, особенно при радиотерапии онкологических заболеваний и лучевой диагностике, которая еще десятки лет назад имела весьма скудные возможности [5, 6, 8]. Но при всех «плюсах» лучевой терапии и диагностики нельзя забывать о «побочных эффектах», которым подвергаются как пациенты, так и медицинские работники и как ни странно население, которое не имеет к данной сфере никакого отношения. Две последние категории получают не столь значительное облучение за счет формируемого общего радиационного фона, тогда как непосредственные пациенты испытывают на себе прямое действие радиации разной мощности, с формированием локальных или системных поражений. Системные побочные эффекты в виде лучевой болезни разной степени тяжести наиболее распространены при дистанционной лучевой терапии, когда между опухолью, клетки которой наиболее чувствительны к излучению за счет повышенной пролиферативной активности и лучом располагаются здоровые ткани. Кроме того, немалый вклад в системный ответ организма вносят распадающиеся клетки, подверженные облучению [10-12, 14]. В связи с этим для современной медицины становится актуальным изучение механизмов формирования разветвленного следа адаптации к действию радиации за счет модифицирующих агентов. Одним из перспективных направлений в данной отрасли является применение гипоксических сред, способных опосредованно активизировать скрытые резервы организма за счет формирования системного ответа, направленного на повышение его адаптивных возможностей [1, 5, 8, 9, 13].

Желудочно-кишечный тракт наряду с системой кроветворения является наиболее радиочувствительными структурами организма, за счет высокой пролиферативной активности ведущих функциональных тканей их образующих. Помимо этого, пищеварительная система, являясь основой структурой выведения радионуклидов из организма испытывает на себе дополнительное внутренне облучение. При этом, основной точкой «приложения» радиации становятся структуры слизистой оболочки тонкой кишки, эпителий которой формирует защитный барьер и участвует в процессах пристеночно пищеварения, обеспечивая дальнейшее всасывание глюкозы, липидов, аминокислот, витаминов, микроэлементов и воды, поддерживая общие процессы гомеостаза. Именно поэтому структурно-функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, а в особенности тонкого кишечника, где происходят основные обменные процессы, достоверно отражает степень лучевого поражения всего организма [2, 3, 6, 7, 15].

Цель исследования – оценка состояния морфологических структур слизистой оболочки тощей кишки в условиях γ -облучения разного диапазона доз и при его модификации гипоксической газовой смесью.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на 120 беспородных половозрелых крысах-самцах, с маской тела 280-300 грамм и начальным возрастом четыре месяца. Согласно факторам воздействия животные были разделены на четыре группы, которым соответствовала группа временного контроля. Временные параметры наблюдения составили 1,7; 5; 24; 72 часа, что соответствует скорости обновления кишечного эпителия у крыс [4]. Первую группу составили интактные крысы. Крысы второй и третьей групп испытывали общее однократное изолированное γ -облучение в поглощенных дозах 0,5 и 10 Гр. Крысы четвертой и пятой групп подвергались сочетанному воздействию гипоксической газовой смеси (8% O_2 и 92% N_2 – ГГС-8) – с ее предшествующим применением и соответствующей дозы γ -облучения. Умерщвление крыс проводилось в декапитацией с разрешения этической комиссии.

Для оценки морфологического состояния слизистой оболочки тощей кишки ее фиксировали в растворе Беккера, с последующей стандартной проводкой и окраской срединных парафиновых срезов толщиной 6мкм гематоксилином-эозином. На полученных гистологических микропрепаратах (участки соответствующие протяженности 20 ворсинок) изучали следующие критерии: общую толщину слизистой оболочки, высоту ворсинок, глубину крипт, форму энтероцитов, состояние бокаловидных клеток и целостность эпителиальной выстилки слизистой. Для определения состоятельности обменных процессов тощей кишки подсчитывали коэффициент соотношения ворсинка/крипта [15]. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием параметрических критериев на ПЭВМ *Pentium III-500*, с помощью пакетов программ *Excel 2007*, *SPSS 17 for Windows*.

Результаты и их обсуждение. Однократное изолированное воздействие γ -излучения в дозе 0,5 Гр проявлялось снижением толщины слизистой оболочки тощей кишки, достоверным спустя 1,7 и 24 часа (рис.1). Высота ворсинок претерпевала незначительные изменения, не проявлявшие достоверных отличий от контроля. Глубина крипт достоверно снижалась на протяжении всех сроков наблюдения (рис. 2).

Такая динамика нашла свое отражение в коэффициенте ворсинка/крипта, который значительно превышал контрольные показатели, особенно спустя 1,7 часа после облучения (рис. 1). Целостность эпителиальной выстилки слизистой оболочки тощей кишки не нарушена, энтероциты правильной призматической формы на всем протяжении крипт и в нижней и средней части ворсинок, только верхушки ворсинок содержали клетки с разрушенным апикальным полюсом и единичными вакуолями в цитоплазме. Количество бокаловидных клеток незначительно снижено относительно контроля. В эпителии ворсинок и крипт четко визуализировались интраэпителиальные лимфоциты в количестве $13 \pm 1,9$ на 100 клеток слизистой, тогда как у контрольных животных интраэпителиальная инфильтрация была единичной.

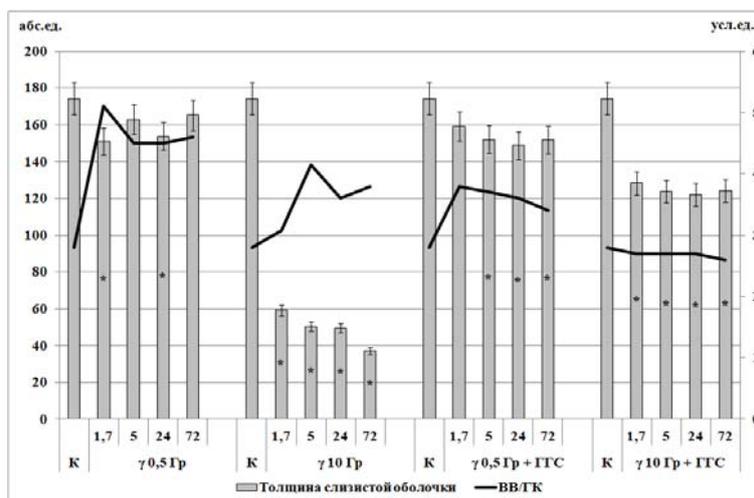


Рис. 1. Общая толщина слизистой оболочки тощей кишки и коэффициент ворсинка/крипта в динамике сроков наблюдения и параметров воздействия эксперимента
 Примечание: * – $p < 0,05$ относительно контрольных значений

Однократное изолированное воздействие γ -излучения в дозе 10 Гр приводило резкому снижению толщины слизистой оболочки за счет достоверного снижения высоты ворсинок и глубины крипт в динамике наблюдения (рис. 1, 2). При этом коэффициент соотношения ворсинка/крипта оставался повышенным по всем срокам наблюдения, что свидетельствует о разобщении обменных процессов в слизистой оболочке тощей кишки (рис.1.). Морфологическая оценка состояния слизистой оболочки тощей кишки по всем срокам наблюдения выявила ее деформацию на фоне истончения, свидетельствуя о нарушении процессов пристеночного пищеварения. Часть ворсинок была значительно расширена и уплощена, оставшиеся, имели форму «булавы» с значительно расширенными верхушками. Были выявлены единичные участки нарушения целостности эпителиальной выстилки до базальной мембраны. Энтероциты на нижней и средней части ворсинок имели уплощенную форму, с мутной цитоплазмой и плотным ядром. Верхняя часть ворсинок была покрыта энтероцитами неправильной формы с вакуолизированной цитоплазмой и разрушенным апикальным полюсом клетки. Ядра в клетках либо отсутствовали, либо имели достоверно увеличенные размеры относительно контроля. Крипты расширенные, выстланные плоским эпителием. Количество бокаловидных клеток, среди которых преобладали опустошенные формы достоверно снижалось в хронодинамике наблюдения. Выявленная интраэпителиальная инфильтрация лимфоцитами выявлена на всем протяжении ворсинок $23 \pm 2,1$, также проявлялась значительная концентрация лимфоцитов в субэндотелиальной соединительной ткани.

Сочетанное применение гипоксической газовой смеси и γ -облучения в дозе 0,5 Гр показало достоверное истончение общей толщины слизистой оболочки тощей кишки начиная с 5 часа после воздействия $p < 0,05$ (рис. 1), за счет достоверного снижения глубины крипт в динамике времени, тогда как высота ворсинок не отличалась от значений контроля (рис. 2). Данная динамика полностью отражается в значениях коэффициента ворсинка/крипта, который достоверно превышал значения контроля (рис. 2). Эффект модификации гипоксической газовой смесью имел невыраженный характер, проявлявшийся достоверным увеличением глубины крипт спустя 1,7; 24 и 72 часа после применения факторов относительно изолированного воздействия облучения. Высота ворсинок не проявляла достоверных изменений относительно показателей γ -облучения в дозе 0,5 Гр (рис. 2). Ворсинки и крипты слизистой оболочки тощей кишки во всех полях рения имели правильную форму. Целостность эпителиальной выстилки не нарушена. Энтероциты на всем протяжении слизистой имели правильную «высокую» призматическую форму с единичными клетками на верхушках ворсин с визуализирующимся разрушением апикального полюса. Бокаловидные клетки в умеренном количестве, наполненные и значительно расширенные отно-

сительно контрольной группы. Инфильтрация эпителиальной выстилки лимфоцитами сохранялась по всем срокам наблюдения $15 \pm 1,6$.

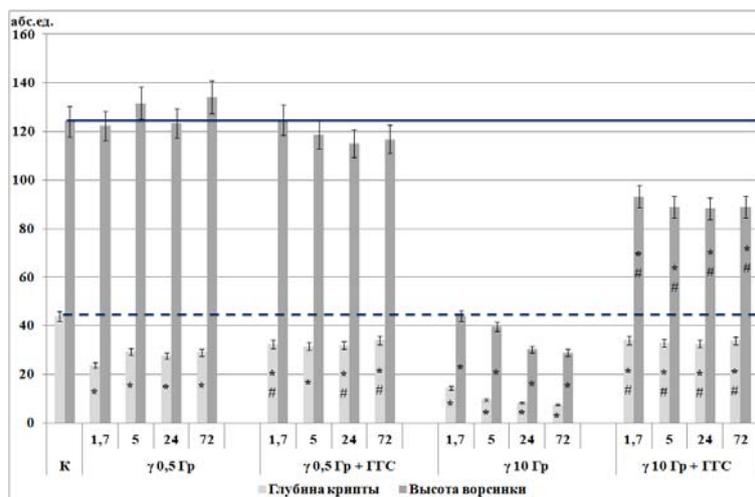


Рис. 2. Высота ворсинок и глубина крипт слизистой оболочки тощей кишки в динамике сроков наблюдения и параметров воздействия эксперимента

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно контрольных значений, # – $p < 0,05$ относительно соответствующего временного параметра при однократном изолированном γ -облучении

Предшествующее γ -облучению в дозе 10 Гр применение гипоксической газовой смеси проявлялось в достоверном снижении общей толщины слизистой оболочки тощей кишки, за счет уменьшения высоты ворсинок и глубины крипт в динамике сроков наблюдения $p < 0,05$. Коэффициент соотношения ворсинка/крипта был незначительно ниже контрольного показателя (рис. 1, 2). Модифицирующий эффект гипоксии проявлялся достоверным повышением высоты ворсинок и глубины крипт, а также общим восстановлением толщины слизистой оболочки тощей кишки по всем срокам после применения модификатора, относительно аналогичных показателей при изолированном облучении в дозе 10 Гр $p < 0,05$ (рис. 2). Ворсинки и крипты слизистой оболочки не деформированы. Участков нарушения целостности эпителиальной выстилки не обнаружено. Нижняя и средняя часть ворсинок покрыта кубическим эпителием, верхушки ворсин содержат единичные деформированные энтероциты с набухшими ядрами и вакуолизированной цитоплазмой. Крипты расширены, выстилающие их эпителиоциты кубической формы. На всем протяжении эпителиальной выстилки системы «ворсинка-крипта» выявлено достоверное увеличение числа бокаловидных клеток, заполненных секретом. Интраэпителиальная инфильтрация лимфоцитами сохраняется на уровне $18 \pm 1,1$. Выявленные изменения свидетельствуют о положительной динамике морфофункционального состояния слизистой оболочки тощей кишки относительно однократного изолированного γ -облучения в дозе 10 Гр, однако в пределах наблюдаемых сроков не выявлен закрепленный гомеостатический эффект.

Выводы. Гипоксическая газовая смесь показывает достоверный радиопротективный характер модифицируя проявления высоких доз γ -излучения активизацией адаптивных механизмов, с восстановлением морфо-функциональных характеристик слизистой оболочки тощей кишки, тогда как при дозе γ -облучения 0,5 Гр не установлено радиопротекторного эффекта.

Литература

1. Алекперов И.М., Алекперов С.И. Физиологический стресс, гипоксия, мышечная активность как факторы повышения неспецифической резистентности организма // Здоровье-основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2011. Т.6, №1. С. 414.
2. Воронцова З.А., Золотарева С.Н., Дедов В.И. Модифицирующие эффекты комбинированных и сочетанных действий // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т.17, № 2. С. 171–175.
3. Воронцова З.А., Селявин С.С. Экспансирующие ткани в реакциях на обеднённый уран // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2013. Т. 15, № 1-4. С. 247–249.
4. Газарян К.Г., Ченцов Ю.С., Кульминская А.С. Изменения в биосинтезе РНК, белка и в ультраструктуре дифференцирующихся клеток эпителия тонкой кишки мыши в сборнике // Структура и функции клеточного ядра. 1967. С. 57–50.

5. Зарединов Д.А., Тен О.Л., Болтаева А.И., Уринов З.Т. Об облучении природными источниками ионизирующего излучения // АНРИ. 2006. №3. С. 64–67.
6. Золотарева С.Н., Кособуцкая С.А., Шишкина В.В. Эффекты модификации γ -облучения измененной газовой средой в морфологических проявлениях // Журнал анатомии и гистопатологии. 2015. Т. 4, № 3. С. 54–55.
7. Золотарева С.Н., Логачева В.В., Черкасова Ю.Б. Биоэффекты взаимодействующих факторов в эксперименте. В сборнике: Актуальные проблемы защиты окружающей среды и техносферной безопасности в меняющихся антропогенных условиях – Белые ночи-2014. Материалы Международной научно-практической конференции / Ответ. ред.: Русак О.Н., Алборов И.Д., Батаев Д.К.-С., 2014. С. 441–445.
8. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Гонтарев С.Н. Возможности исследования эритрона при слабых информационных воздействиях: Монография. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2011. 198 с.
9. Нурмаганбетова М.О., Оспан А.Б., Морозов О. Ионизирующее излучение и его применение в медицине // Альманах мировой науки. 2016. №3-1(6). С. 34–35.
10. Слюсарева О.А., Воронцова З.А., Зюзина В.В., Афанасьев Р.В. Эффективность малых доз γ -облучения в морфологостатистическом алгоритме экспериментальных исследований // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №2. С. 166–169
11. Слюсарева О.А., Воронцова З.А. Доза-эффекты однократного γ -облучения и состояние гомеостаза слизистой оболочки тощей кишки в динамике пролонгированности сроков наблюдения // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №2. С. 39–41.
12. Стародубов В.И., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Яшин А.А., Агарков Н.М., Зарубина Т.В., Кобринский Б.А., Козырев К.М., Пятин В.Ф., Хетагурова А.К., Громов М.С., Воронцова З.А., Филатова О.Е., Глотов В.А., Гонтарев С.Н., Добрынина И.Ю., Листопадова Н.А., Матвеев Н.В., Ведясова О.А., Куракова Н.Г., Руанет В.В., Логинов С.И., Добрынин Ю.В., Свешников А.В., Смородинов А.В., Терехов И.В., Яшин М.А., Кантаржи Е.П., Логачева В.В., Шаманский К.А. Системные подходы в биологии и медицине (системный анализ, управление и обработка информации) / Под ред. А.А. Хадарцева, В.М. Еськова, А.А. Яшина, К.М. Козырева. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 372 с.
13. Хадарцев А.А. Избранные технологии не медикаментозного воздействия в реабилитационно-восстановительной и спортивной медицине: Монография / Под ред. Н.А. Фудина. Тула: ООО РИФ «Инфра», 2009. 329 с.
14. Шишкина В.В., Воронцова З.А. Модифицирующие эффекты отдаленных последствий γ -облучения в диапазоне малых доз // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №2. С. 308–309.
15. Яковлева Л.М., Карышев П.Б., Сапожников С.П. Морфофункциональные изменения слизистой оболочки тонкого кишечника у экспериментальных животных при хронической алкогольной интоксикации // Здравоохранение Чувашии. 2009. №3. С. 53–55.

References

1. Alekperov IM, Alekperov SI. Fiziologicheskiy stress, gipoksija, myshechnaja aktivnost' kak faktory povysheniya nespecificheskoj rezistentnosti organizma [Physiological stress, hypoxia, muscle activity as factors of increasing non-specific resistance of the body]. Zdorov'e-osnova chelovecheskogo potenciala: problemy i puti ih reshenija. 2011;6(1):414. Russian.
2. Voroncova ZA, Zolotareva SN, Dedov VI. Modificirujushhie jeffekty kombinirovannyh i sochetannyh dejstvij [Modifying effects of combined and combined actions]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2010;17(2):171-5. Russian.
3. Voroncova ZA, Seljavin SS. Jekspansirujushhie tkani v reakcijah na obednjonnyj uran [Expanding tissues in reactions to depleted uranium]. Zhurnal nauchnyh statej Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2013;15(1-4):247-9. Russian.
4. Gazarjan KG, Chencov JuS, Kul'minskaja AS. Izmeneniya v biosinteze RNK, belka i v ul'trastrukture differencirujushhihsja kletok jepitelija tonkoj kishki myshi v sbornike [Changes in the biosynthesis of RNA, protein and in the ultra-structure of differentiating cells of the mouse small intestine epithelium in the collection]. Struktura i funkcii kletochnoho jadra. 1967. Russian.
5. Zaredinov DA, Ten OL, Boltaeva AI, Urinov ZT. Ob obluchenii prirodnyimi istoch-nikami ionizirujushhego izluchenija [on irradiation by natural sources of ionizing radiation]. ANRI. 2006;3:64-7. Russian.
6. Zolotareva SN, Kosobuckaja SA, Shishkina VV. Jeffekty modifikacii γ -obluchenija izme-nennoj gazovoj sredoj v morfologicheskikh projavlenijah [Effects of modification of gamma-irradiation by a modified gas medium in morphological manifestations]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2015;4(3):54-5. Russian.
7. Zolotareva SN, Logacheva VV, Cherkasova JuB. Biojeffekty vzaimodejstvujushhih faktorov v jeksperimente. V sbornike: Aktual'nye problemy zashhity okruzhajushhej sredy i tehnosfernoj bezopasnosti v menjajushhihsja antropogennyh uslovijah – Belye nochi-2014 [ioeffects of interacting factors in the experiment.

In the collection: Actual problems of environmental protection and technosphere safety in changing anthropogenic conditions-White nights-2014. Materials of the International scientific and practical conference]. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Otvet. red.: Rusak ON, Alborov I, Bataev DK-S; 2014. Russian.

8. Kidalov VN, Hadarcev AA, Gontarev SN. Vozmozhnosti issledovanija jeritrona pri slabyh informacionnyh vozdeystvijah [Possibilities of erythron research under weak information influences]: Monografija. Tula: Izd-vo TulGu – Belgorod: ZAO «Belgorodskaja oblastnaja tipografija»; 2011. Russian.

9. Nurmaganbetova MO, Ospan AB, Morozov O. Ionizirujushhee izluchenie i ego primenenie v medicine [Ionizing radiation and its application in medicine]. Al'manah mirovoj nauki. 2016;3-1(6):34-5. Russian.

10. Sljusareva OA, Voroncova ZA, Zjuzina VV, Afanas'ev RV. Jeffektivnost' malyh doz u-obluchenija v morfologostatisticheskom algoritme jeksperimental'nyh issledovanij [Efficiency of small doses of u-radiation in the morphological and statistical algorithm of experimental research]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2011;2:166-9 Russian.

11. Sljusareva OA, Voroncova ZA. Doza-jeffekty odnokratnogo γ -obluchenija i sostojanie gomeostaza slizistoj obolochki toshhej kishki v dinamike prolongirovannosti srokov nabljudenija [Dose-effects of a single gamma-irradiation and the state of homeostasis of the jejunum mucosa in the dynamics of prolonged follow-up periods]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2010;2:39-41. Russian

12. Starodubov VI, Es'kov VM, Hadarcev AA, Jashin AA, Agarkov NM, Zarubina TV, Kobrinskij BA, Kozyrev KM, Pjatin VF, Hetagurova AK, Gromov MS, Voroncova A, Filatova OE, Glotov VA, Gontarev SN, Dobrynina IJu, Listopadova NA, Matveev NV, Vedjasova OA, Kurakova NG, Ruanet VV, Loginov SI, Dobrynin JuV, Sveshnikov AV, Smorodinov AV, Terehov IV, Jashin MA, Kantarzhii EP, Logacheva VV, Shamanskij A. Sistemnye podhody v biologii i medicine (sistemnyj analiz, upravlenie i obrabotka informacii) [system approaches in Biology and medicine (system analysis, management and information processing)]. Pod red. AA. Hadarceva, VM. Es'kova, AA. Jashina, KM. Kozyreva. Tula: OOO RIF «INFRA», 2008. Russian.

13. Hadarcev AA. Izbrannye tehnologii ne medikamentoznogo vozdeystvija v rehabilitacii-onnosvosstanovitel'noj i sportivnoj medicine [Selected technologies of non-drug exposure in rehabilitation and sports medicine]: Monografija. Pod. red. NA. Fudina. Tula: OOO RIF «Infra»; 2009. Russian.

14. Shishkina VV, Voroncova ZA. Modificirujushhie jeffekty ot dalennyh posledstvij g-obluchenija v diapazone malyh doz [Modifying effects of long-term effects of g-irradiation in the low-dose range]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2012;2:308-9. Russian.

15. Jakovleva LM, Karyshev PB, Sapozhnikov SP. Morfofunkcional'nye izmenenija slizi-stoj obolochki tonkogo kishchnika u jeksperimental'nyh zhivotnyh pri hronicheskoj alkohol'noj intoksikacii [Morphofunctional changes in the mucosa of the small intestine in experimental animals with chronic alcohol intoxication]. Zdravoohranenie Chuvashii . 2009;3:53-5. Russian.

Библиографическая ссылка:

Золотарева С.Н., Воронцова З.А., Жилиева О.Д. Оценка морфологических изменений слизистой оболочки тощей кишки в условиях модификации ионизирующего облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 3-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-8.pdf> (дата обращения: 29.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16755*

Bibliographic reference:

Zolotareva SN, Vorontsova ZA, Zhilyaeva OD. Ocenka morfologicheskikh izmenenij slizistoj obolochki toshhej kishki v uslovijah modifikacii ionizirujushhego obluchenija [Assessment of morphological changes of jejunum mucosa under conditions of ionizing radiation modification]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Oct 29];5 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-8.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16755

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>